



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-147-154>



## Болезнь Гоше\*

Сайфутдинов Р.Г., Ахунова Р.Р., Куршаков А.А., Митушева Э.И., Сайфутдинов Р.Р., Волгина С.Я.

Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (420036, ул. Лечебная, д. 7, Казань, Россия),

Казанский государственный медицинский университет (420012, ул. Бутлерова, д. 36, Казань, Россия)

**Для цитирования:** Сайфутдинов Р.Г., Ахунова Р.Р., Куршаков А.А., Митушева Э.И., Сайфутдинов Р.Р., Волгина С.Я. Болезнь Гоше. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;194(10): 147–154. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-147-154

Сайфутдинов Рафик Галимзянович, кафедра госпитальной и поликлинической терапии, д.м.н., заведующий кафедрой

Ахунова Регина Ринатовна, кафедра госпитальной и поликлинической терапии, к.м.н., доцент

Куршаков Андрей Анатольевич, кафедра госпитальной и поликлинической терапии, к.м.н., ассистент

Митушева Эльвина Ильнуровна, кафедра госпитальной и поликлинической терапии, к.м.н., ассистент

Сайфутдинов Ринат Рафикович, кафедра госпитальной и поликлинической терапии, к.м.н., доцент

Волгина Светлана Яковлевна, кафедра госпитальной педиатрии, д.м.н., профессор

✉ Для переписки:

**Ахунова Регина Ринатовна**

[regina-ahunova@mail.ru](mailto:regina-ahunova@mail.ru)

## Резюме

В статье представлен редкий клинический случай болезни Гоше, наследственной болезни, которая относится к лизосомальным болезням накопления. Пациент 36 лет поступил в клинику с жалобами на боли в левой половине живота, боли в грудной клетке, кашель с жёлтой мокротой, затруднённое дыхание из-за боли, общую слабость. В процессе сбора анамнеза и обследования были выявлены психическая недоразвитость, гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, угроза разрыва селезенки. Пациент был переведен в хирургическое отделение, проведена спленэктомия. Гистологическое исследование селезенки и генетическое исследование подтвердили диагноз болезни Гоше.

\* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

**Ключевые слова:** Болезнь Гоше, лизосомальная болезнь, генетическое заболевание, клиника, диагностика, лечение

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.


<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-147-154>

## Gaucher's disease\*

R. G. Saifutdinov, R. R. Akhunova, A. A. Kurshakov, E. I. Mitusheva, R. R. Saifutdinov, S. Ya. Volgina

Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (7, Ichebnaya str., 420036, Kazan, Russia),

Kazan State Medical University (36, Butlerova str., 420012, Kazan, Russia)

**For citation:** Saifutdinov R. G., Akhunova R. R., Kurshakov A. A., Mitusheva E. I., Saifutdinov R. R., Volgina S. Ya. Gaucher's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 147–154. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-147-154

✉ *Corresponding author:*

**Regina R. Akhunova**

*regina-ahunova@mail.ru*

**Rafik G. Sayfutdinov**, Doctor of Med. Sci., Professor of the Department of hospital and polyclinic therapy

**Regina R. Akhunova**, Cand. of Med. Sci, associate Professor of the Department of hospital and polyclinic therapy

**Andrey A. Kurshakov**, Cand. of Med. Sci, assistant of the Department of hospital and polyclinic therapy

**Elvina I. Mitusheva**, Cand. of Med. Sci, assistant of the Department of hospital and polyclinic therapy

**Rinat R. Saifutdinov**, associate Professor of the Department of hospital and polyclinic therapy

**Svetlana Ya. Volgina**, Doctor of Med. Sci., Professor of the Department of hospital pediatrics

## Summary

\* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

The article presents a rare clinical case of Gaucher's disease, a hereditary disease that belongs to lysosomal accumulation diseases. A 36-year-old patient was admitted to the clinic with complaints of pain in the left half of the abdomen, pain in the chest, cough with yellow sputum, difficulty breathing due to pain, general weakness. The mental underdevelopment, hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, and the threat of rupture of the spleen were revealed in the process of collecting anamnesis and examination. The patient was transferred to the surgical department, and a splenectomy was performed. Histological examination of the spleen and genetic examination confirmed the diagnosis of Gaucher's disease.

**Keywords:** Gaucher's disease, lysosomal storage diseases, genetic disorder, clinic, diagnostics, treatment

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Введение

Болезнь Гоше (глюкозилцерамидный липидоз МКБ10 E75.2, E75.230 – наследственное заболевание) – это одно из лизосомальных болезней накопления. Оно развивается в результате недостаточности фермента глюкоцереброзидазы, которая приводит к ее накоплению во многих тканях, включая селезенку, печень, мозг и другие органы [1–5]. Заболевание названо в честь французского врача Филиппа Гоше, который первым описал его в 1882 г.

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализующегося в регионе q21 на 1-й хромосоме [3, 4]. Присутствие двух мутантных аллелей гена сопровождается снижением (<30%) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неупотребленных липидов и образованию характерных

клеток накопления (клеток Гоше) – перегруженных липидами макрофагов. Следствием данного метаболического дефекта являются: 1. Хроническая активация макрофагальной системы. 2. Аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов в местах «физиологического дома»: селезенка, печень, костный мозг, следствием чего являются спленомегалия, гепатомегалия, инфильтрация костного мозга. 3. Нарушение регуляторных функций макрофагов, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы [4, 6].

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев-ашкенази частота заболевания достигает 1:450 [4].

## Классификация

В соответствии с наличием и особенностями клинического течения и вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) выделяют три типа болезни Гоше.

Нейропатический (тип I). Является наиболее частой формой заболевания, при которой центральная нервная система не поражается (поз-

тому этот тип называется ненейропатическим). Симптоматика крайне разнообразная – от бессимптомных форм до тяжелого поражения органов и костей. В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренным увеличением селезенки и почти нормальным составом крови, с наличием или без поражения костей. Несмотря на то, что заболевание этого типа иногда называется болезнью Гоше взрослых, ею могут страдать люди любого возраста. Чем раньше проявляются клинические проявления, тем тяжелее протекает болезнь [4, 7].

Острый нейропатический (тип II). Очень редкое, быстро прогрессирующее заболевание, отличающееся тяжелым поражением головного мозга, а также практически всех органов и систем (ранее называемое болезнью Гоше новорожденных). Заболевание 2-го типа характеризуется тяжелыми неврологическими нарушениями в первый год жизни ребенка, имеют место ерi- приступы, косоглазие, гипертонус мышц, отставание в психиче-

ском и физическом развитии. Нередко эта форма БГ сочетается с врожденным ихтиозом. Заболевание развивается менее чем 1: 100 000 новорожденных. Прогрессирующая психомоторная дегенерация заканчивается смертью, как правило, связанной с дыхательной недостаточностью.

Хронический нейропатический (III тип). Ранее называемое болезнью Гоше ювенильного типа, характеризуется медленно прогрессирующим поражением головного мозга, а также тяжелыми симптомами со стороны других органов. Болезнь этого типа также встречается очень редко. Признаки и симптомы болезни Гоше 3-го типа развиваются в раннем детстве и соответствуют таковым для 1-го типа заболевания, за исключением признаков поражения центральной нервной системы. Постановка точного диагноза возможна только при прогрессировании симптомов neuropathii, подтвержденных клиническими исследованиями. Пациенты с болезнью Гоше 3-го типа, достигшие совершеннолетия, могут прожить более 30 лет.

## Клинические признаки

Спленомегалия – селезенка может быть увеличена в 5–80 раз по сравнению с нормой. По мере прогрессирования спленомегалии в ней могут развиваться инфаркты [8, 9, 11].

Гепатомегалия – размеры печени увеличиваются в 2–4 раза. При УЗИ могут выявляться очаговые ее поражения, которые, предположительно, являются следствием ишемии и фиброза. Отмечается небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз, обычно не более чем в 2 раза, изредка – в 7–8 раз [4, 8, 9].

Цитопенический синдром – наиболее раннее и характерное проявление данного заболевания. Может протекать со спонтанным геморрагическим синдромом. В дальнейшем развиваются анемия и лейкопения с относительным лимфоцитозом и абсолютной нейтропенией [4, 8, 9, 12].

Поражение костей варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза и ишемических (аваскулярных) некрозов с развитием вторичных остеоартрозов. Поражение костно-суставной системы может проявляться острыми или хроническими болями, патологическими переломами и развитием необратимых ортопедических дефектов, требующих оперативного лечения

(эндопротезирования суставов). Для детей и молодых взрослых характерно развитие, так называемых, костных кризов – эпизодов сильнейших оссалгий, сопровождающихся лихорадкой и местными островоспалительными симптомами (отек, покраснение), имитирующими картину остеомиелита. Фактором риска развития костных кризов и тяжелого поражения костно-суставной системы является спленэктомия, предрасполагающая к развитию гиперкоагуляционного синдрома и ишемическому поражению костей (остеонекрозы), лежащему в основе костных кризов [4, 10, 13]. Поражение костно-суставной системы, как правило, является основной клинической проблемой при болезни Гоше I типа, определяет тяжесть течения заболевания и качество жизни пациентов [9, 14].

Поражения ЦНС наблюдаются только при нейропатических типах болезни Гоше у детей (типы II и III) и могут включать глазодвигательную апраксию или сходящееся косоглазие, атаксию, нарушения чувствительности и прогрессирующую потерю интеллекта [4, 9].

Поражение легких встречается у 1–2% больных, преимущественно, у перенесших спленэктомию, и проявляется как интерстициальное поражение легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии [4, 9].

## Дифференциальная диагностика

Необходимо проводить с другими лизосомными болезнями накопления (болезнь Ниманна-Пика, болезнь Вольмана, GM1-ганглиозидоз, галатосиалидоз), а также с другими наследственными болезнями обмена (гликогеноз, талассемия, гемофилия, хроническая гранулематозная болезнь) [2].

Лечение: заместительная ферментная терапия.

Болезнь Гоше – первая наследственная ферментопатия, для которой была разработана высокоэффективная заместительная ферментная

терапия ЗФТ [4, 15, 16]. К настоящему времени мировой опыт лечения болезни Гоше рекомбинантной глюкоцереброзидазой составляет около 20 лет и служит «золотым стандартом» лечения данного заболевания. Однако ввиду малого числа пациентов в мире эффективность ЗФТ базируется исключительно на оценке клинических наблюдений, так как специальных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не проводилось по этическим соображениям.

В Российской Федерации ЗФТ предоставляется пациентам с болезнью Гоше в рамках государственной программы «7 нозологий» с 2007 г.

Основные цели лечения пациентов с болезнью Гоше включают [5]:

- устранение болевого синдрома, нормализация самочувствия больных
- регресс или ослабление цитопенического синдрома
- сокращение размеров селезенки и печени
- предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и жизненно важных внутренних органов (печень, легкие, почки).

#### Консервативное лечение

Рекомендуется пожизненная заместительная ферментная терапия рекомбинантной глюкоцереброзидазой.

Показания к началу заместительной ферментной терапии:

- детский возраст,
- цитопения,
- клинические и радиологические признаки поражения костей (за исключением легкой остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей – «колбы Эрленмейера»),
- значительная сплено- и гепатомегалия,
- значительная гепатомегалия у спленэктомированных пациентов,
- симптомы поражения легких и других органов.

В РФ зарегистрировано 2 лекарственных препарата рекомбинантной глюкоцереброзидазы:

- имиглюцераза, синтезируется клеточной линией, полученной из яичников китайских хомяков;
- велаглюцераза альфа – производится клеточной линией HT-1080 фибробластов человека.

Имиглюцераза и велаглюцераза вводятся внутривенно капельно 1 раз в 2 недели. Форма выпуска данных лекарственных препаратов – флаконы по 400 Ед. Содержимое каждого флакона (имиглюцераза, велаглюцераза) растворяют водой для

инъекций и аккуратно перемешивают, не допуская образования пузырьков. Весь приготовленный раствор собирают в одном флаконе и разводят 0,9% раствором хлорида натрия для внутривенных инъекций до общего объема 150–200 мл. Препарат вводится внутривенно капельно в течение 1–2 часов. Не следует вводить препарат одновременно с другими лекарственными средствами. Лечение характеризуется отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью у пациентов с болезнью Гоше I типа.

Стартовая доза рекомбинантной глюкоцереброзидазы является предметом дискуссии и в разных странах варьирует от 10 до 60 Ед/кг веса с частотой введения – каждые 2 недели. При определении дозы учитывают возраст пациента, характер и тяжесть клинических проявлений, прогноз течения болезни, наличие осложнений, сопутствующих заболеваний. В странах, предоставляющих ЗФТ в рамках государственной программы бесплатно, существуют экспертные советы по болезни Гоше, в функции которых входит назначение и мониторинг эффективности ЗФТ.

В Российской Федерации у взрослых больных с тяжелыми проявлениями болезни Гоше I типа начальная доза имиглюцеразы/велаглюцеразы составляет 30 Ед на кг веса тела, в виде внутривенной капельной инфузии 2 раза в месяц.

В отдельных случаях (тяжелый остеопороз с повторными патологическими переломами трубчатых костей; поражение легких с развитием легочной гипертензии или гепатопульмонарного синдрома) доза рекомбинантной глюкоцереброзидазы может повышаться до 60 Ед/кг на одно введение, однако решение об этом принимает Экспертный совет, созданный 01.04.2009 при поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации. После достижения целей лечения у взрослых больных доза ЗФТ постепенно снижается до поддерживающей – 7,5–15 Ед/кг 1–2 раза в месяц (пожизненно). Режим поддерживающей терапии – в стадии разработки.

При болезни Гоше II типа ЗФТ не рекомендуется, поскольку препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер [15].

## Клиническое наблюдение

Больной Б-ов, 36 лет (1983 года рождения), поступил 02.02.2019 г. в терапевтическое отделение ГКБ № 12 (базовая клиника кафедры госпитальной и поликлинической терапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) по неотложным показаниям, через 3 дня после начала заболевания.

Жалобы, anamnesis morbi, anamnesis vitae, status praesens objectives, лечение, динамика состояния пациента, и показатели лабораторных и инструментальных данных были получены со слов матери.

Жалобы при поступлении на: боли в левой половине живота (начиная с левого подреберья до гребня подвздошной кости), боли в грудной клетке слева снизу, кашель с желтой мокротой (небольшое количество, до 35 мл/сут), затрудненное дыхание (из-за боли), общую слабость.

Anamnesis morbi. Считает себя больным в течение месяца. Заболел остро 9 января 2019 г. Появились боли в левой половине грудной клетки, слабость и повышение температуры тела до 39°C. 10.01.2019 г. По неотложным показаниям поступил на стационарное лечение в ГКБ № 12 с диагнозом внебольничная левосторонняя пневмония, осложненная плевритом. Выписан на амбулаторное лечение 25.01.2019 г. В течение 5 дней принимал левофлоксацин 500 мг x 2 раза в день и амброксол 30 мг x 2 раза в день. Температура снизилась до 37,5°C. С 01.02.2019 г. состояние ухудшилось. Вновь поднялась температура до 39°C, усилился кашель (без увеличения количества выделяемой мокроты), и появились боли в левой половине живота. Была вызвана скорая медицинская помощь, и больной был доставлен в городскую клиническую

Показатель	02.02.2019 г.	05.02.2019 г.	06.02.19 г.	Норма
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	12,35	11,40	13,08	6–8
Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	3,28	2,06	2,25	2,25
Гемоглобин г/л	86	54	60	132–164
СОЭ мм/час	23	20	32	2–15
Палочкоядерные%	2	4	8	1–6
Сегментоядерные%	78	81	82	45–70
Лимфоциты%	16	13	8	18–35
Моноциты%	4	2	2	2–9
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$ .	81	158	190	180–320

Таблица 1.  
Общий анализ крови

Показатель	02.02.2019	05.02.2019	06.02.2019	09.02.2019	норма
Билируин (мкмоль/л)	15,1	16,4	18,5	15,3	8–20
прямой (мкмоль/л)	4,7				
прямой (мкмоль/л)	10,4				
Амилаза крови (ед/л)	30	36	42	37	< 90
АЛТ (ед/л)	59	67	64	42	< 40
АСТ (ед/л)	120	128	132	58	< 40
ГГТП (ед/л)	60	74	67	48	< 50
ЩФ (ед/л)	189	202	222	124	< 120
ПТИ (%)	71	70	73	76	80–100
Фибриноген (г/л)	2,8	2,2	2,6	2,6	2–4
Железо крови (мкмоль/л)	7,7	8,1	8,6	8,2	12–32

Таблица 2.  
Биохимический анализ крови

больницу № 12. Осмотрен хирургом, данных за острую хирургическую патологию не выявлено. На рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) – инфильтрация легочной ткани в нижней доле левого легкого.

Anamnesis vitae. Не женат. Не работает. В семье один. Отцу 61 год, матери 58 лет, живы и здоровы (родители развелись, когда пациенту было 4 года). Аллергологический анамнез и лекарственная непереносимость: на хлор в виде зуда кожи. Инфекционный гепатит, венерические заболевания, туберкулез отрицает. Гемотрансфузий не было. Наследственность не отягощена. Перенесенные заболевания: стоит на учете у психиатра с 1986 г. Длительное время ставили поражение печени (вначале гепатит, затем цирроз печени, криптогенный), назначали гепатопротекторы (без явного эффекта). Вредные привычки отрицает. В армии не служил (инвалид 2 группы по психическому заболеванию).

Status praesens objectives. Рост 160 см, вес 52 кг., ИМТ = 20,3 кг/м<sup>2</sup>. Состояние средней тяжести, сознание ясное. На вопросы отвечает не сразу, несколько заторможено, не всегда адекватно, ввиду умственной отсталости.

Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отёков нет. Температура тела 39,1<sup>0</sup>С.

Костно-мышечная система: кифосколиоз.

Система органов дыхания: слева снизу перкуторный звук над легочными полями укороченный. Там же аускультативно мелкопузырчатые хрипы, ЧДД 20 в мин. SpO<sub>2</sub> –98% (норма, при пневмонии SpO<sub>2</sub> была бы снижена).

Сердечно-сосудистая система: на вид не изменена. Относительная граница сердца несколько увеличена влево на 0,5 см от левой срединно-ключичной

линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс и ЧСС 126 ударов в мин., удовлетворительного наполнения, АД 110/60 мм рт.ст.

Система органов пищеварения: тело языка обложено белесоватым налетом. Живот резко увеличен в объеме за счёт выраженной гепато-спленомегалии (рис. 1 на цветной вклейке в журнал). При пальпации болезненный в левой половине живота. Печень по М. Г. Курлову 20×25 см, размеры левой доли невозможно определить из-за увеличенной селезёнки. Селезенка – нижний край ниже уровня пупка. Стул один раз в день, без патологических изменений.

Система органов мочевого выделения: без особенностей, симптом Ф. И. Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, диурез в норме.

Пациенту были проведены лабораторные методы исследования (общий анализ крови (ОАК) и биохимический анализ крови) (таблица 1, 2), инструментальные методы исследований (электрокардиография (ЭКГ) (рис. 2), эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография и мультиспиральная компьютерная томография (МС КТ) органов грудной клетки и брюшной полости).

УЗИ органов брюшной полости (ОБП) от 02.02.19 г.: Печень: правая доля 148 мм (N до 140мм), левая доля 76 мм(N до 70мм), выступает из-под края реберной дуги на +4 см. Контуры ровные. Эхогенность умеренно повышена. Эхоструктура однородная. Желчный пузырь: размеры 74×23 мм. Стенки нормальные. Содержимое гомогенное. Холедох 5 мм. Поджелудочная железа: не визуализируется, перекрыта селезенкой и печенью. Воротная вена 11 мм. Селезенка: увеличена, размер 184×97мм (N до 110×50×50мм). Контуры неровные. Структура диффузно неоднородная. Свободная жидкость: выявлена в малом тазу, небольшое количество.

УЗИ гепатобилиарной системы от 06.02.19 г.: Селезеночная вена 16 мм. Селезенка: Размеры: 232x108 мм (N до 120x60 мм). Контуры ровные. Структура неоднородная за счет изогипоэхогенных образований до 74x84 мм с неровными контурами, неоднородной структуры. Свободная жидкость не выявлена.

УЗИ плевральной полости от 02.02.19 г.: В плевральной полости справа свободной жидкости не определяется. В плевральной полости слева свободная жидкость: определяется в костно-диафрагмальном синусе в виде полоски.

УЗИ почек от 06.02.19 г.: Правая почка: 85x40 мм. Толщина паренхимы 12 мм. Контуры четкие. Расположение не изменено. Подвижность сохранена. ЧЛС не расширена. Гиперэхогенные структуры: нет. Левая почка: 96x42 мм. Толщина паренхимы 13 мм. Контуры четкие. Расположение не изменено. Подвижность сохранена. ЧЛС не расширена. Гиперэхогенные структуры: нет.

Эзофагогастродуоденоскопия 02.02.19 г.: Пищевод: свободно проходим на всем протяжении, слизистая оболочка нормальная, кардиальный жом смыкается полностью. Желудок: содержимое слизь. Слизистая умеренно гиперемирована. Складки в антральном отделе не утолщены. Привратник: проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки: слизистая розовая, в просвете желтая желчь. Эндоскопическое заключение: поверхностный гастрит.

Рентгенограмма грудной клетки пациента в прямой проекции (рис. 3–4): подъем диафрагмы слева

с поворотом сердца влево, и поддавливанием левого легкого.

Учитывая всё выше изложенное, был выставлен диагноз: болезнь Гоше 1 типа (психическая недоразвитость, гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения). Угроза разрыва селезенки.

Пациент был проконсультирован хирургами и переведен в хирургическое отделение для оперативного вмешательства. Пациент был прооперирован.

Гистология селезенки выявила характерные изменения при болезни Гоше (рис. 5).

Пациент был проконсультирован с профессором кафедры госпитальной педиатрии КГМУ, Волгиной С. Я., специалистом по болезням накопления. Предварительно диагноз был подтвержден. Был намечен план дополнительного лабораторного исследования для диагностики болезни Гоше, а именно:

1. Определение активности бета-глюкоцереброзидазы – активность фермента при болезни Гоше снижена.
2. Определение активности хитотриозидазы – активность фермента при болезни Гоше повышена.
3. Секвенирование экзонов и приэкзонных участков интронов гена GBA (ДНК-диагностика).

Диагноз был подтвержден снижением активности глюкоцереброзидазы, мутацией на длинном плече хромосомы 1 (регион 1q21q31).

## Обсуждение

Учитывая жалобы и данные объективного статуса, был проведен дифференциальный диагноз болевого синдрома в левой половине тела с такими патологическими состояниями, как острый инфаркт миокарда (ОИМ), остеохондроз грудного и поясничного отделов позвоночника, межреберная невралгия, опоясывающий лишай (герпес зостер), параэзофагеальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД).

Для картины ОИМ не было характерных жалоб, локализация боли не соответствовала данному заболеванию, при ней не бывает температуры до 39°C. На ЭКГ, сделанной в приемном покое, кроме синусовой тахикардии, соответствующей высокой температуре тела, патологии выявлено не было.

Остеохондроз грудного и поясничного отделов позвоночника и межреберная невралгия также были исключены из-за отсутствия характерной клиники и симптоматики.

Опоясывающий лишай (герпес зостер), заболевание вирусного происхождения из семейства герпес вируса, поражающее центральную и периферическую нервную систему, а также кожу и слизистые оболочки, был отвергнут в связи с отсутствием поражения кожи.

Параэзофагеальная ГПОД может давать болевой синдром в левой половине грудной клетки. Но, ее локализация более характерна за грудиной (как при стенокардии). Чаще данное состояние возникает после еды и физической нагрузке, особенно

в наклонном или горизонтальном положении. Это способствует заходу органов грудной полости (чаще желудка или кишечника) в средостение, между ножками диафрагмы, и их ущемлению. Боль может носить периодический характер, когда ущемленный орган возвращается в брюшную полость и боль проходит. Либо бывает постоянного характера и обычно заканчивается картиной болевого шока. Данное состояние может сопровождаться рвотой.

На ЭКГ иногда появляется картина ухудшения питания левого желудочка, что иногда требует проведения дифференциального диагноза с интрамуральным инфарктом миокарда. В таких случаях предлагают снимать ЭКГ не только в горизонтальном положении больного, но и в положении стоя. Для ГПОД характерна нормализация или значительное улучшение ЭКГ в положении больного стоя по сравнению с записью в горизонтальном положении. При этом уменьшается амплитуда отрицательных зубцов Т или они становятся положительными.

Диагноз может подтвердить рентгенография или КТ грудной и брюшной полости.

Касательно левосторонней, нижнедолевой пневмонии. Предположить данный диагноз было можно, т.к. у пациента появилась боль в левой половине грудной клетки, кашель со скудной мокротой и повышение температуры тела до 39°C. Но, аускультативно выслушивались влажные хрипы, а не «крепитация». Судя по болевому синдрому, начало

должно было быть связано с сухим плевритом с последующим развитием левосторонней пневмонии в нижней доле левого легкого. Однако «шум трения плевры» не наблюдался, а боль продолжалась длительное время до момента поступления в городскую клиническую больницу № 12. Затем она переместилась в брюшную полость.

На этапе обследования пациента резко бросалось в глаза низкий рост пациента, изменение костно-суставной системы (кифосколиоз), и «огромный живот», обусловленный не асцитом (что бывает характерно для цирроза печени, что предполагалось ранее), а гепатоспленомегалией. Возникло предположение, что симптоматика в левой половине грудной клетки (болевой синдром, аускультативные находки) обусловлены большой селезенкой, поджимающей левое легкое и, вызывающее изменение в нижней доле левого легкого. Боль в брюшной полости и высокая температура тела, по-видимому, появились из-за увеличения селезенки, и появления в ней очагов некроза и воспаления.

Пациенту были проведены лабораторные исследования. В ОАК в динамике мы увидели постепенное снижение количества эритроцитов, гемоглобина и нарастание лейкоцитоза, сдвига формулы крови влево. Т.е., нарастание анемии и воспаления. В биохимическом анализе крови был увеличен уровень щелочной фосфатазы, АЛТ и в 2,5–3 раза нормы АСТ. Коэффициент Де-Ритиса от 1,5 до 2,5. Незначительно увеличен уровень ЩФ и ГГТП. Чуть снижен ПТИ. Эти данные, ранее, позволили врачам подумать о циррозе печени. Однако билирубин всегда был в пределах нормы, что не характерно для цирроза печени. При нём он чаще всего повышен.

Анализ данных УЗИ гепатобилиарной системы показывает на значительную гепатоспленомегалию. Однако она не характерна для цирроза печени, т.к. не увеличен диаметр селезеночной вены, крайне

мало свободной жидкости в брюшной полости (при таких размерах печени и селезенки чаще всего пациент имеет огромный асцит), контуры селезенки неровные, структура ее неоднородная. Это говорит о дополнительных образованиях в селезенке. Патология почек при УЗИ не была выявлена.

УЗИ гепатобилиарной системы показывает нарастающую «катастрофу» в селезенке. Она увеличилась практически вдвое, селезеночная вена достигла 16 мм, в структуре появились изогипоэхогенные образования до 7–8 см!

Анализ клинической картины (высокая температура, слабость, потливость, ознобы) и ОАК (нарастание анемии) позволил заподозрить жидкостные образования в селезенке (возможно кровоизлияние, угроза ее разрыва).

УЗИ плевральной полости в динамике не показало нарастание картины «пневмонии» и экссудативного плеврита.

На ЭКГ (рис. 2) мы видим отклонение ЭОС. Но, оно обусловлено не гипертрофией левого желудочка, а позицией сердца. Отведения aVL и aVF демонстрируют, что сердце приподнято и отклонено влево огромной селезенкой и печенью. Это подтверждают рентгенологические снимки (рис. 3–4), где виден подъем диафрагмы слева с поворотом сердца влево, и подавливанием левого легкого.

Учитывая все выше изложенное был выставлен диагноз: болезнь Гоше I типа (психическая недоразвитость, гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения). Угроза разрыва селезенки.

Пациент был проконсультирован хирургами и прооперирован. Гистология селезенки показала характерные изменения при болезни Гоше.

Диагноз Болезнь Гоше был подтвержден лабораторно-инструментальными методами диагностики, гистологически, генетическим анализом, консультацией специалиста по болезням накопления – профессора Волгиной С. Я.

## Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует особенности течения редкой наследственной болезни, относящейся к лизосомальным болезням накопления – болезни Гоше. В данном клиническом случае обращает на себя внимание молодой возраст пациента, его психическое недоразвитие, поражение

костно-суставной системы, гигантские размеры селезенки и печени, которые не укладывались в традиционные диагнозы и клинику банальных заболеваний, таких как болезни крови, циррозы печени. Диагноз подтвержден данными лабораторных методов диагностики, гистологическим и генетическим анализом.

## Литература | References

1. Lukina E.A., Sysoeva E.P., Lukina K.A. et al. [National clinical guidelines of diagnosis and treatment of Gaucher disease]. 2018, 21 p.

Лукина Е. А., Сысоева Е. П., Лукина К. А. и др. (коллектив авторов под руководством академика В. Г. Савченко) Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше. – 2018; 21 с.

2. Saifutdinov R.G. Algorithm vedeniya patsienta so splenomagaliei [Algorithm for managing a patient with splenomegaly]. Kazan. Meddoc Publ. 2019; 42 p.

Сайфутдинов Р. Г. Алгоритм ведения пациента со спленомегалией. Казань, Меддок, 2019. 42 с.

3. Horowitz M., Wilder S., Horowitz Z., et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics*. 1989;4(1):87–96. doi: 10.1016/0888-7543(89)90319-4.
4. Futerman A.H., Zimran A. Gaucher Disease. USA, Boca Raton, CRC, Taylor&Francis Group. 2007. 528 pp. doi: 10.1134/S0006297908120079.
5. Pastores G.M., Weinreb N.J., Aerts H.A., et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease.

- SeminHematol.* 2004;41(4 Suppl 5):4–14. doi: 10.1053/j.seminhematol.2004.07.009.
6. Boven L.A., van Meurs M., Boot R.G., et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. *Am J Clin Pathol.* 2004;122:359–369. doi: 10.1309/BG5V-A8JR-DQH1-M7HN. PMID: 15362365.
  7. Mikosch P. Editorial: Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160(23–24):593. doi: 10.1007/s10354-010-0851-9.
  8. Mankin H. J., Rosenthal D.I., Xavier R. Gaucher Disease. New approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 May;83-A(5):748–62.
  9. Lukina E. A. Bolezn' Goshe [Gaucher's disease]. Moscow, Litera Publ., 2011. 54 p.  
Лукина Е. А. Болезнь Гоше. Москва, Литерра, 2011. 54 с.
  10. Lukina K. A. Klinicheskie i molekulyarnye factory, asotsirovannye s porazheniem kostno-sustavnoi sistemy pri bolezni Goshe [Clinical and molecular factors associated with damage to the osteoarticular system in type I Gaucher disease]. Moscow, 2013. 142 p.  
Лукина К. А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при болезни Гоше I типа. Москва, 2013. 142 с.
  11. Zimran A., Kay A., Gelbart T., et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992;71(6):337–53.
  12. Stein P., Yu H., Jain D., Mistry P.K. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2010;85(7):472–476.
  13. Wenstrup R.J., Roca-Espiau M., Weinreb N. J., et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol.* 2002; 75(Suppl. 1): A2–A12. doi: 10.1259/bjr.75.suppl\_1.750002. PMID: 12036828.
  14. Cox T.M., Schofield J. P. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol.* 1997;10:657–89. doi: 10.1016/s0950-3536(97)80033-9.
  15. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood.* 2011;118(6):1463–71. doi: 10.1182/blood-2011-04-308890. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21670466.
  16. Kaplan P., Baris H., De Meirleir L., et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr.* 2013;172(4):447–58. doi: 10.1007/s00431-012-1771-z. Epub 2012 Jul 8. PMID: 22772880.



## К статье

Болезнь Гоше (стр. 147–154)

## To article

Gaucher's disease (p. 147–154)

Рисунок 1.

Спленомегалия (контур обведен синим цветом) и гепатомегалия (контур обведен красным цветом).



Рисунок 2.

ЭКГ пациента. Синусовая тахикардия с ЧСС 114 уд/мин, горизонтальное положение ЭОС (угол альфа 24°), позиция горизонтальная.

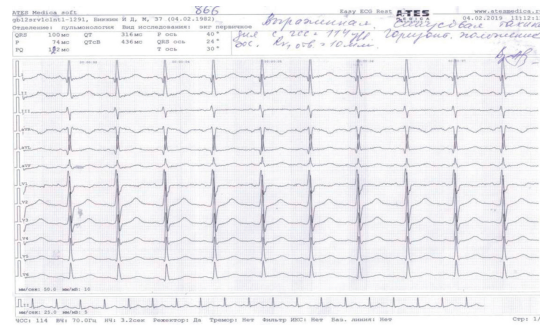


Рисунок 3.

Рентгенограмма грудной клетки пациента в прямой проекции.

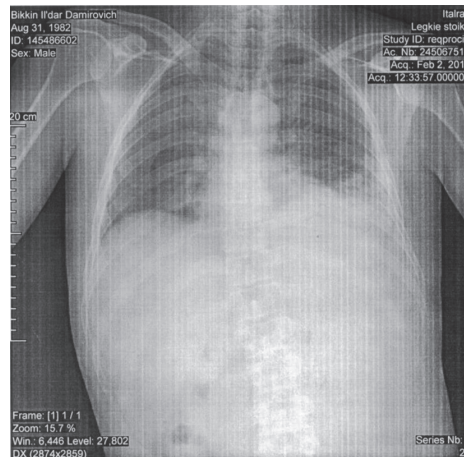


Рисунок 4.

Рентгенограмма грудной клетки и брюшной полости пациента.

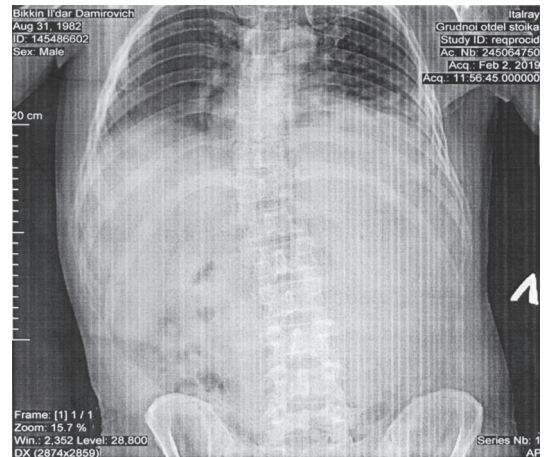


Рисунок 5.

Отмечаются характерные изменения при болезни Гоше – цитоплазма макрофагов напоминает смятую папиросную бумагу. Окраска гематоксилином и эозином.

