

ПЕДИАТРИЯ ЖӘНЕ БАЛА И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯСЫ ХИРУРГИЯ

Научно-практический журнал Общественного объединения «Союз педиатров» Казахстана
№4 (98) 2019

Журнал основан Академиком НАН РК Ормантаевым К.С.

Издается с 1996 года
выходит один раз в 3 месяца

УЧРЕДИТЕЛЬ

Общественное Объединение «Союз педиатров» Казахстана

Журнал зарегистрирован в Комитете информации и архивов Министерства культуры
и информации Республики Казахстан.
Свидетельство N7453-ж, 05.07.2006г.

ИЗДАТЕЛЬ

Учреждение «Журнал «Педиатрия және бала хирургиясы»

ДИРЕКТОР И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

М.Н. Шарипова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абдрахманова С.Т. (Астана)
Аипов Р.Р. (Астана)
Алейникова О.В. (Беларусь)
Ахмедова Д.И. (Узбекистан)
Ахпаров Н.Н. (Алматы)
Божбанбаева Н.С. (Алматы)
Боранбаева Р.З. (Алматы)
Булегенова М.Г. (Алматы)
Горовенко Н.Г. (Украина)
Дженалаев Б.К. (Актобе)

Джумабеков Т.А. (Алматы)
Жовнир В.А. (Украина)
Испаева Ж.Б. (Алматы)
Гулиев Н.Д. (Азербайджан)
Канатбаева А.Б. (Алматы)
Карсыбекова Л.М. (Алматы)
Кульниязова Г.М. (Актобе)
Камилова А.Т. (Узбекистан)
Набиев З.Н. (Таджикистан)
Нурбекова А.А. (Алматы)

Нургалиев Д.Ж. (Астана)
Омарова К.О. (Алматы)
Ормантаев А.К. (Алматы)
Потапов А.С. (Россия)
Сарсенбаева Г.И. (Алматы)
Сауранбаева Ж.Б. (Алматы)
Ташенова Г.Т. (Алматы)
Тыныбеков А.С. (Алматы)
Тилки-Шиманска А. (Польша)
Хабижанов Б.Х. (Алматы)

*Журнал входит в Перечень научных изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю
в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан
для публикации основных результатов научной деятельности*

*Журнал входит в реферативную базу РИНЦ
Лицензионный договор с НЭБ eLIBRARY.ru (72-02/2016)*

Адрес редакции:
050023, г.Алматы,
Проспект Аль-Фараби, 146
тел./факс: +7 (727) 2696714
e-mail: journal@pediatria.kz

Полное или частичное воспроизведение мате-
риалов, содержащихся в настоящем издании,
допускается только с письменного согласия ре-
дакции. Ссылка на журнал «Педиатрия және
бала хирургиясы» обязательна

Ответственность за
содержание рекламных
материалов несет
рекламодатель

PEDIATRICS AND CHILDREN'S SURGERY

The scientific and practical journal of the Public Association «Union of Pediatricians» of Kazakhstan

№4 (98) 2019

The journal was founded by Academician of the National Academy of Sciences
of the Republic of Kazakhstan K.S.Ormantayev

Published since 1996
It is published once in 3 months

FOUNDER

Public Association «Union of Pediatricians» of Kazakhstan

The journal is registered by the Committee of Information and Archives of the Ministry of Culture and information of the
Republic of Kazakhstan.
Certificate N7453-ж, 05.07.2006.

PUBLISHER

Institution «Journal of Pediatrics and Children's surgery»

DIRECTOR AND EDITOR-IN-CHIEF

M.N. Sharipova

DRAFTING COLLEGIUM

Abdrakhmanova S.T. (Astana)
Aipov R.R. (Astana)
Aleynikova O.V. (Belarus)
Ahmedova D.I. (Uzbekistan)
Akhparov N.N. (Almaty)
Boranbaeva R.Z. (Almaty)
Bozhbanbaeva N.S. (Almaty)
Bulegenova M.G. (Almaty)
Gorovenko N.G. (Ukraine)
Guliyev N.D. (Azerbaijan)

Dzhenalayev B.K. (Aktobe)
Dzhumabekov T.A. (Almaty)
Espaeva Zh.B. (Almaty)
Kanatbayeva A.B. (Almaty)
Karsybekova L.M. (Almaty)
Khabizhanov B.Kh. (Almaty)
Kulniyazova G.M. (Aktobe)
Kamilova A.T. (Uzbekistan)
Nabiev Z.N. (Tajikistan)
Nurbekova A.A. (Almaty)

Nurgaliev D.Zh. (Astana)
Omarova K.O. (Almaty)
Ormantayev A.K. (Almaty)
Potapov A.S. (Russia)
Sarsenbaeva G.I. (Almaty)
Sauranbaeva Zh.B. (Almaty)
Tashenova G.T. (Almaty)
Tynybekov A.S. (Almaty)
Tylki-Szymanska A. (Poland)
Zhovnir V.A. (Ukraine)

*The journal is included in the List of scientific publications recommended by the Control
Committee in the sphere of education and science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan
for publication of the main results of scientific activity*

*The journal is included in the reference database of Russian Scientific Citation Index
License agreement with Scientific electronic library eLIBRARY.ru (72-02 / 2016).*

Editorial address:
050023, Almaty,
Al-Farabi Avenue, 146
Tel./fax: 8 (727) 2696714
e-mail: journal@pediatria.kz

Full or partial playback of the materials contained
in this publication, is allowed only with the
written consent editorial staff. Link to the Journal
of «Pediatrics and Children's surgery» is required

Responsibility for
advertising content
materials is advertiser

Синчук Н.И., Дудник В.М., Фурман В.Г., Холод А.П.

Болезнь Гоше II типа : описание клинического случая..... 47

ЮБИЛЕЙ

Заслуженному врачу КазССР, доктору медицинских наук,
профессору Барлыбаевой Нине Ахметовне – 95 лет !..... 51

Профессору Хабижанову Болату Хабижановичу - 80 лет! 53

ИНФОРМАЦИЯ

Международные педиатрические конференции в 2020 году..... 55

Правила оформления статей в журнале «Педиатрия и детская хирургия» 57

CLINICAL CASE

Tulebayeva A.K., Sharipova M.N., Sarsenbayeva G.I.

Clinical case of dilated cardiomyopathy in a patient with mucopolysaccharidosis type II..... 43

Sinchuk N.I., Dudnik V.M., Furman V.G., Khlod L.P

Gaucher disease type II: a rare clinical case..... 47

ANNIVERSARY

The honored doctor of the Kazakh SSR, doctor of medical sciences,
professor Barlybaeva Nina Akhmetovna - 95 years old! 51

Professor Khabizhanov Bolat Khabizhanovich - 80 years old!..... 53

INFORMATION

International Pediatric Conferences 2020 55

Rules of registration of articles in the journal «Pediatrics and children's surgery» 57

УДК: 616.411-006.32-053-07

¹СИНЧУК Н.И., ¹ДУДНИК В.М., ¹ФУРМАН В.Г., ²ХОЛОД Л.П.**БОЛЕЗНЬ ГОШЕ II ТИПА : ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**¹Винницкий национальный медицинский университет им.Н.И.Пирогова²Винницкое областное патолого-анатомическое бюро

Болезнь Гоше относится к лизосомальным болезням накопления. Среди этой группы заболеваний она является наиболее распространенной. Выделяют три типа болезни: I – ненейропатический; II – острый нейропатический; III – подострый нейропатический. Самое неблагоприятное течение заболевания отмечается при болезни Гоше II типа - к системным симптомам присоединяются неврологические изменения, которые быстро прогрессируют и приводят к летальному исходу. В литературе этот тип заболевания освещен в единичных случаях. Повышение осведомленности практикующих врачей позволит улучшить диагностику указанного типа заболевания, провести медико-генетическое консультирование семьи.

Ключевые слова: лизосомальные болезни накопления, болезнь Гоше II типа, дети

(Для цитирования: Синчук Н.И., Дудник В.М., Фурман В.Г., Холод Л.П. Болезнь Гоше II типа: Описание клинического случая. Педиатрия и детская хирургия. 2019;4(98):47-50.)

1SINCHUK N.I., 1DUDNIK V.M., 1FURMAN V.G., 2KHL0D L.P

GAUCHER DISEASE TYPE II: A RARE CLINICAL CASE

Gaucher disease is a rare genetic lipid storage disorder. Among this group of diseases it occurs most often. Gaucher disease has traditionally been divided into the following 3 clinical subtypes: type 1 - nonneuronopathic form, type 2 - acute neuronopathic form, type 3 - chronic neuronopathic form. The most severe type of this disease is type 2: in addition to the systemic signs it affects the central nervous system and leads to a lethal outcome. In scientific sources this type of disease is rarely described. Increasing awareness of practitioners about this disease will improve the diagnostics of this type of disease and will help to provide genetic counseling.

Key words: lipid storage diseases, Gaucher disease type 2, children.

(For citation: Sinchuk N.I., Dudnik V.M., Furman V.G., Khlod L.P. Gaucher disease type II: A rare clinical case. *Pediatrics and children's surgery*. 2019;4(98):47-50.)

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Гоше относится к лизосомальным болезням накопления и впервые была описана Phillipe Charles Ernest Gaucher в 1882 году. Brill (1905) первым ввел термин болезнь Гоше и определил аутосомно-рецессивный тип наследования. Болезнь Гоше связана с дефицитом фермента глюкоцереброзидазы, функция которого заключается в деградации глюкофинголипидов (или глюкоцереброзидов, глюкозилцерамидов) до глюкозы и церамидов. Дефицит фермента приводит к накоплению глюкоцереброзида в определенных клетках, особенно в макрофагах. Макрофаги становятся опухшими и нефункциональными, образуют отложения в различных важных органах и тканях и, как следствие, появляются клинические симптомы тяжелого прогрессирующего заболевания с поражением многих органов и систем. В лизосомах макрофагов не утилизи-

рованные липиды приводят к образованию характерных клеток - клеток Гоше. «Виновный» ген, кодирующий глюкоцереброзидазу, картирован в хромосомной области 1q21. Описано более 300 различных мутаций болезни, которые частично или полностью блокируют каталитическую активность фермента. В результате такого многообразия мутаций наблюдается широкий полиморфизм клинических симптомов болезни Гоше. Частота заболевания колеблется от 1:40000 до 1: 70000. Среди евреев Ашкенази – 1:450-1:1000.

Согласно современной классификации выделяют три формы заболевания:

- тип I (ненейропатический , каталог маркеров фенотипов человека (MIM) 230 800);
- тип II (острый нейропатический, MIM 230 900);
- тип III (подострый нейропатический MIM 23 100)

В настоящее время для пациентов с I и, частично, III типами заболевания существует эффективная ферментзаместительная терапия, позволяющая вести обычный для их возраста образ жизни. В то время как нейропатический, II тип, болезни Гоше на сегодня не лечится.

Первые признаки болезни Гоше, которые мотивируют обращение к педиатру или семейному врачу - увеличение живота в объеме, бледность ребенка,

появление геморрагической сыпи, снижение активности, вялость, сонливость. При осмотре врач наблюдает спленомегалию, экхимозы, в анализе крови обнаруживается анемия. В дальнейшем при обследовании выявляется тромбоцитопения. При появлении такого пациента у врача в плане дифференциальной диагностики обязательно должно быть обследование на болезнь Гоше.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В возрасте 6 месяцев ребенок был направлен на консультацию к гематологу в связи с выявленной по месту жительства спленомегалии и анемии 2 степени (Hb-76г/л; эритроциты- $3,78 \cdot 10^{12}/л$; промиелоциты-1%; миелоциты-2%; метамиелоциты-1%).

Из анамнеза жизни известно, что у мамы первая беременность закончилась самопроизвольным абортom на ранних сроках, вторая – рождением здорового ребенка. Данная девочка родилась от третьей беременности, протекавшей без особенностей. Масса тела при рождении 2900гр, длина тела – 48см. Находилась на искусственном вскармливании адаптированной молочной смесью. До 6 месяцев не было проблем с физическим и нервно-психическим развитием ребенка. Прикорм введен своевременно. Травм, оперативных вмешательств не было. Наследственный анамнез не отягощен.

Мать отмечает у девочки увеличение живота в объеме с 2 месячного возраста, в связи с чем обращалась к хирургу. Состояние было оценено как функциональное расстройство пищеварения. В дальнейшем присоединились бледность кожного покрова и единичные экхимозы, живот продолжал увеличиваться в объеме.

При госпитализации в онкогематологическое отделение были обнаружены гепатолиенальный, анемический и геморрагический синдромы (рисунок 1).

Общее состояние ребенка было тяжелым. Ребенок был в сознании, активность снижена, аппетит сохранен, но ребенок не съедал положенный объем пищи на одно кормление. Кожа бледно-розовая, сухая, с явлениями дерматита в области половых органов и промежности. Обнаружены единичные экхимозы на нижних конечностях. Тургор кожи и эластичность снижены. Толщина подкожно-жирового слоя на уровне пупка 0,5 см. Тонус мышц нижних конечностей снижен. Самостоятельно сидит. Костная система развита согласно возрасту. Зубы 0/2. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание над легкими везикулярное, хрипов нет, ЧД 32 за минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, короткий систолический шум на верхушке, ЧСС 132 за минуту.

Живот увеличен в объеме за счет паренхиматозных органов: селезенка пальпируется на 4 см ниже пупка, печень выступает из-под края реберной дуги на 4см. Перистальтика обычная. Стул 1 раз в сутки, оформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, моча светлая.

Были проведены лабораторно-инструментальные исследования. В общем анализе крови показатели гемоглобина колебались в пределах 48–80 г/л. Тромбоциты - от 15 до $36 \cdot 10^9/л$, при показателях эритроцитов от 1.3 до $2.6 \cdot 10^{12}/л$.



Рисунок 1 – Фотография пациента с болезнью Гоше. Выраженное увеличение объема живота за счет гепатоспленомегалии.

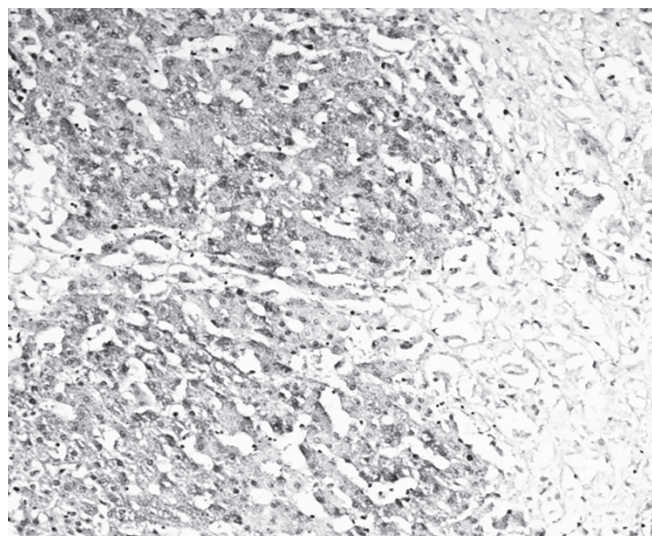


Рисунок 2 - Перипортальный фиброз, клетки Гоше, дистрофия гепатоцитов

Таблица - Биохимические показатели крови пациента с болезнью Гоше II типа

	Билирубин общ/пр/непр	Мочевина ммоль/л	Креатинин мкмоль/л	АлТ ммоль/л	АсТ ммоль/л	К ммоль/л	Na ммоль/л	Cl ммоль/л	Общ. белок г/л
Инициальные	14,1/ 0/14,1	5,0	45	69,7	187,8	3,6	137	107	61
В динамике	44,4/0/44,4	10,1	31	22	52	5,0	131	100	37

В общем анализе мочи периодически отмечалась микрогематурия.

УЗИ органов брюшной полости: При поступлении правая доля печени +4см, селезенка увеличена до 168*72мм; в динамике - переднее-задний размер правой доли печени 81мм, переднее-задний размер левой доли 93мм, селезенка увеличена до 177*92 мм.

УЗИ головного мозга: без особенностей.

УЗИ сердца: сердце поджато кверху; гиперкинетический циркуляторный синдром; септальные дефекты не визуализируются; фракция выброса - 68%.

Миелограмма: Клеточность костно-мозгового пункта снижена, кроветворение по нормобластическому типу; отмечается раздражение красного ростка кроветворения за счет полихроматофильных нормоцитов; при подсчете при малом увеличении в мазке ≈4 мегакариоцита; встречается значительное количество клеток цитолиза; недифференцированные бласты - 4.8%.

Были исключены гепатиты В, С (методом ПЦР). Также исключены вирусные инфекции (CMV, EBV VCA, EBNA, HSV-1, HSV-2).

Ребенок проконсультирован генетиком, поставлен диагноз болезнь Гоше. Для подтверждения диагноза сухое пятно крови (DBS) ребенка опрарвлено в медико-генетическую лабораторию. Получен результат - уровень активности лизосомального фермента глюкоцереброзидазы - «0». Определить фермент из цельной крови не представлялось возможным, т.к. ребенок получал гемотрансфузии в среднем 1 раз в 2-3 дня (ребенок был гемотрансфузионно зависим: гемоглобин ниже 60г/л, тромбоциты ниже $10 \cdot 10^9$ /л).

Проведена ДНК диагностика: обнаружены 2 гетерозиготные мутации, характерные для болезни Гоше 2-го типа - C [475C >T][255_257delGCG].

Симптоматическое лечение было неэффективным, состояние ребенка ухудшалось и спустя 3 месяца ребенок умер.

При аутопсии были обнаружены увеличение, по сравнению с возрастной нормой, веса селезенки в 30 раз и печени в 3,6 раза. При гистологическом обследовании тканей печени, селезенки и надпочечников были выявлены клетки Гоше (рисунки 2-4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено описание клинического случая болезни Гоше II типа у девочки 9 месяцев. Обследование пробанда выявило снижение активности лизосомального фермента глюкоцереброзидазы в сухой капле крови. Проведенное генетическое обследование (ДНК-диагностика) выявило мутацию, характерную для этого заболевания, что позволило подтвердить врожденное заболевание, относящееся к группе редких «орфанных» заболеваний - сфингомиелинозам.

Алгоритм диагностики при подозрении на болезнь Гоше должен включать следующие этапы:

при наличии клинической картины заболевания определить активность фермента глюкоцереброзидазы в сухой капле крови (DBS), затем в лимфоцитах цельной крови, при его снижении – ДНК диагностика.

Подтвержденный диагноз болезни Гоше 2-го типа у ребенка позволит провести проспективное консультирование семьи при планировании будущей беременности.

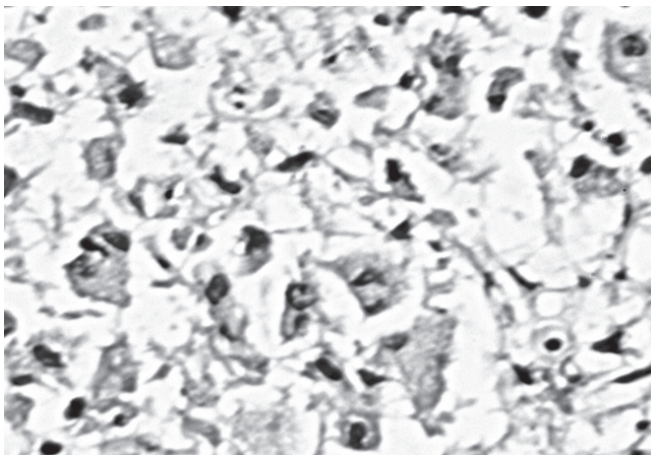


Рисунок 3 - Клетки Гоше в селезенке.

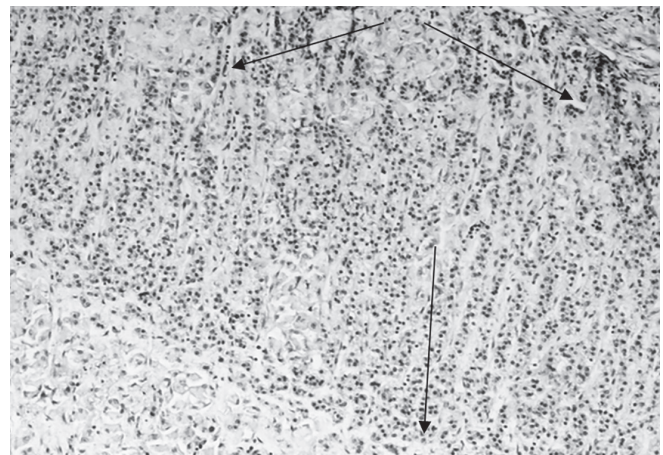


Рисунок 4 - Клетки Гоше в надпочечнике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С. *Болезнь Гоше у детей: (руководство для врачей)/ под ред. М.:ПедиатрЪ,2016;32.*
2. Barton N.W., *Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease.N Engl J Med 1991;324:1464-70.*
3. Beutler E., *Gaucher disease:gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet,1993;52(1):85-8.*
4. Brill N.F, Mandelbaum M., Libman E. *Primary splenomegaly-gaucher type. Report on one of four cases occurring in a single generation in one family. Am J Med Sci 1905;129:491-504.*
5. Elstein D., Abrahamov A., Hadas-Halpern I., Zimaran A. *Recommendatijns for dagnosis, evaluation, and monitoring of patients with Gaucher disease.Arch Intern Med 1999;159:1254-5.*
6. Gaucher P. *De l'epihtelioma primitif de la rate,hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie(doctoral thesis).1882;Paris.*
7. Ginns El. *Gene mapping and leader polipeptide sequence of human glucocerebrosidase:implications for Gaucher disease.Proc Natl Acad Sci USA 1985;82:7101-5.*
8. Niederau, Claus:*Gaucher Disease Claus Niederau.-3rd edition-Bremen:UNI- MED, (UNI-MED-SCIENCE) ISBN 978-3-8374-1528-5. 2017*
9. Vellodi A., Bembi B. de Villemeur T.B. *Management of neuropathic Gaucher disease:a European consensus.J Inherit Metab Dis;2001;24:319-27.*
10. *Наказ МОЗ України «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань». 2014;778.*

Для корреспонденции:

Синчук Наталия Ивановна,

к.м.н., доцент кафедры педиатрии №2

Винницкого национального медицинского

университета им. Н.И Пирогова

e-mail: bavn22@gmail.com