

УДК 616.411-006.32-055

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

АБДИЛОВА Г.К.<sup>1</sup>, БОРАНБАЕВА Р.З.<sup>1</sup>, ТИЛКИ-ШИМАНСКА А.<sup>2</sup>, ПЛЕХАНОВНА Т.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научный центр педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Алматы,

<sup>2</sup>Детский мемориальный институт здоровья и метаболических заболеваний, г. Варшава, Польша

Статья посвящена анализу клинико-диагностических аспектов у пациентов с болезнью Гоше (БГ) в Республике Казахстан (РК): частота встречаемости, распределение по типам, национальной принадлежности. Оценены инициальные клинические и лабораторные изменения, впервые проведен анализ генетических мутаций гена GBA у пациентов с БГ.

**Ключевые слова:** болезнь Гоше, эпидемиология, генетический анализ, клинические симптомы, дети.

**Для цитирования:** Абдилова Г.К., Боранбаева Р.З., Тилки-Шиманска А., Плехановна Т.А. Клинико-диагностическая характеристика детей с болезнью Гоше в Республике Казахстан. Педиатрия и детская хирургия. 2018;4(94):16-24.

### ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА БАЛАЛАРДАҒЫ ГОШЕ АУРУЫНЫҢ КЛИНИКА-ДИАГНОСТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

АБДИЛОВА Г.К.<sup>1</sup>, БОРАНБАЕВА Р.З.<sup>1</sup>, ТИЛКИ-ШИМАНСКА А.<sup>2</sup>, ПЛЕХАНОВНА Т.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, Алматы қ.,

<sup>2</sup>Бала денсаулығы және метаболизм аурулары мемориалдық институты, Варшава қ., Польша

Мақалада Қазақстан Республикасында Гоше ауруы бар науқастардың клиника-диагностикалық аспектілері талданды: аурудың жиілігі, түрі бойынша таратуы, ұлттық сәйкестігі. Бастапқы клиникалық және зертханалық өзгерістер бағаланып, Гоше ауруы бар науқастардың арасында GBA генінің мутацияларын алғашқы талдау жүргізілді.

**Түйінді сөздер:** Гоше ауруы, эпидемиология, генетикалық талдау, клиникалық белгілері, балалар.

### CLINICAL AND DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS IN PEDIATRIC GAUCHER DISEASE PATIENTS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ABDILOVA G.K.<sup>1</sup>, BORANBAEVA R.Z.<sup>1</sup>, TYLKI-SZYMANSKA A.<sup>2</sup>, PLEKHANOVA T.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty c.,

<sup>2</sup>Children's Memorial Health Institute Warsaw c., Poland

The article is devoted to analysis of the clinical and diagnostic aspects in patients with Gaucher disease (GD) in the Republic of Kazakhstan: frequency of occurrence, distribution by types and nationality. Initial clinical and laboratory parameters were analyzed, also genetic mutations of the GBA gene in patients with GD were determined in Kazakhstan for the first time.

**Keywords:** Gaucher disease, epidemiology, genetic analysis, clinical symptoms, children.

**For citation.** Abdilova G.K., Boranbaeva R.Z., Tylki-Szymanska A., Plekhanova T.A. Clinical and diagnostic characteristics in pediatric Gaucher disease patients in the Republic of Kazakhstan. *Pediatriya i detskaya khirurgiya - Pediatrics and children's surgery*. 2018;4(94):16-24.

**Контакты:** Абдилова Гульнара Калденовна, к.м.н., зам. руководителя по педиатрии Научного центра педиатрии и детской хирургии  
e-mail: kaldenovna@mail.ru

**М**етаболические болезни у детей обусловлены генетическими нарушениями функций ферментов и являются одной из сложных, мало изученных проблем современной педиатрии, так как относятся к тяжелым и трудно диагностируемым заболеваниям.

Болезнь Гоше - лизосомальное полисистемное заболевание, в его основе лежит дефицит фермента глюкоцеребрози-

дазы, приводящее к прогрессирующему увеличению паренхиматозных органов, постепенной инфильтрации костного мозга макрофагами, нагруженными липидами, глубокими нарушениями гемопоэза, и у небольшой части больных поражение центральной нервной системы. БГ - панэтническое заболевание, встречается с частотой от 1:40 000 до 1: 60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев

ашкенази частота этого заболевания достигает 1:450. Вариабельность клинической картины БГ связана с высоким количеством мутаций гена глюкоцереброзидазы (ГЦБ). В настоящее время идентифицировано около 350 мутаций [1;2].

Полисистемный характер клинического течения БГ определяет трудность диагностики данного заболевания. Особенно сложно диагностировать малосимптомные формы, когда длительное время оно может протекать под масками других болезней. За последнее десятилетие в Казахстане проведена большая работа для улучшения диагностики БГ и оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией. В 2010-2011 гг. налажена ферментная и молекулярно-генетическая диагностика в референс-лабораториях Австрии и Германии, пациенты стали получать бесплатно ФЗТ из средств Республиканского бюджета. В 2016-2017 гг. был разработан протокол лечения при БГ, маршрут пациента с БГ, назначены и обучены региональные координаторы по орфанным заболеваниям, в том числе и по БГ. Ежегодно проводятся обучающие мастер-классы, семинары, конференции, посвященные современным вопросам диагностики и лечения БГ. На фоне проделанной работы отмечается увеличение роста выявленных случаев БГ, но тем не менее данный показатель в нашей стране остается в несколько раз меньше от общепринятого.

Таким образом, 15-летний опыт ведения пациентов с БГ позволил выявить некоторые особенности клиническо-лабораторных проявлений заболевания в популяции детей с БГ в Казахстане, оценить эффективность проводимых мероприятий по улучшению диагностики БГ в нашей республике и дать рекомендации для практического здравоохранения для улучшения ранней верификации диагноза у данной когорты пациентов.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Информирование врачей об основных лабораторно-ин-

струментальных методах исследования болезни Гоше и проблематике диагностики данного заболевания в Республике Казахстан.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании ретроспективного анализа и проведенного лабораторно-инструментального обследования будут изучены инициальные клинико-диагностические особенности у 20 детей с болезнью Гоше в Казахстане.

Впервые проведенные молекулярно-генетические исследования позволят выявить наиболее распространенные мутации в казахстанской популяции.

На основании проведенного анализа будет предложен Алгоритм ранней диагностики болезни Гоше, который направлен на раннюю выявляемость БГ среди детского населения, снижение смертности и профилактику инвалидности, своевременное обоснование и начало патогенетической ферментозаместительной терапии, что в конечном итоге улучшит качество жизни и социальную адаптацию пациентов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 18 лет с улучшением информированности врачей о БГ и доступностью методов диагностики заболевания, частота встречаемости БГ в Казахстане имеет тенденцию к росту, средний темп ежегодного прироста БГ с 2001 по 2017 гг. составил 6,1% (рисунок 1, 2).

Частота встречаемости БГ по РК за период 1999-2017 гг. составила 0,33 на 100 000 живорожденных, что значительно отличается с мировыми показателями распространенности БГ. Но необходимо учесть, что данный показатель не отражает истинную распространенность БГ в РК, так как в ряде случаев заболевание может оставаться не диагностированным.

При исследовании частоты встречаемости БГ по регионам РК было выявлено, что в Северо-Казахстанской

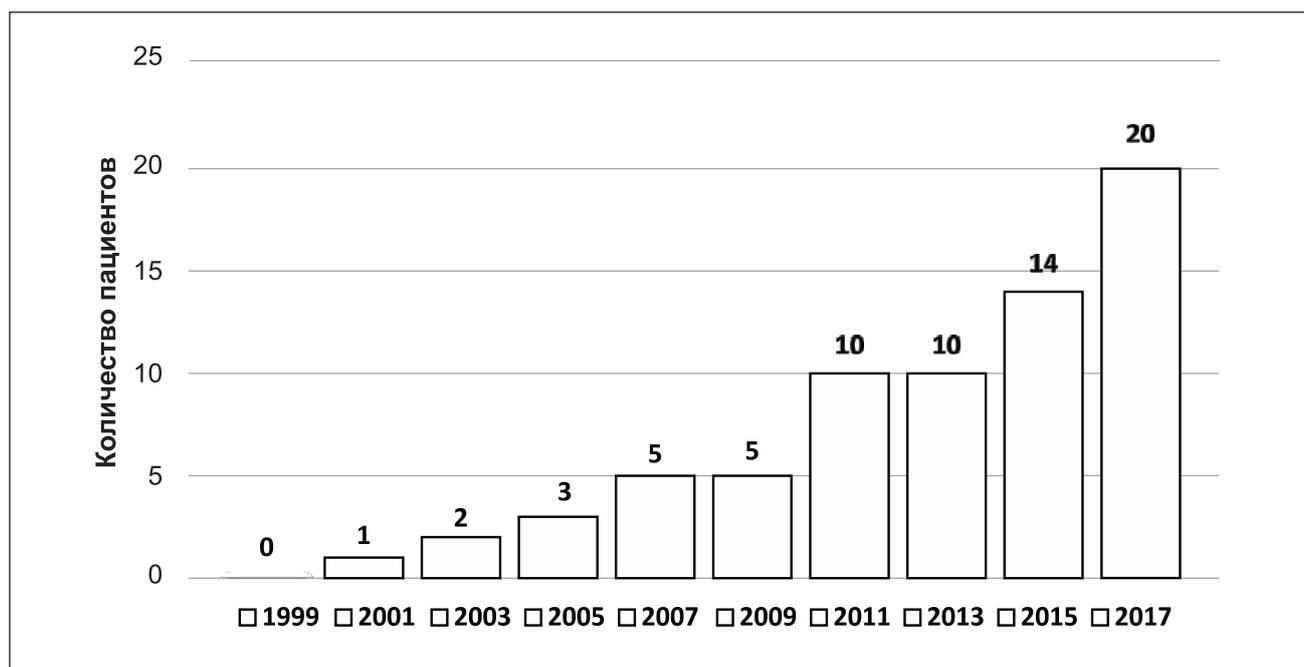


Рисунок 1 - Динамика диагностированных случаев БГ с 1999 по 2017 гг.

области отмечается наиболее высокая выявляемость пациентов с БГ. Частота случаев БГ в данной области составила 2,1:100 000, что соответствует мировым показателям. Наиболее низкая встречаемость БГ оказалась зарегистрирована в Южно-Казахстанской области, данный показатель составил 0,09:100 000. Данный показатель, считаем не отражает истинную картину, так как в этом регионе республики самая высокая рождаемость и плотность населения. В Атырауской, Акмолинской, Мангыстауской, Западно-Казахстанской областях выявленных случаев БГ у детей не отмечалось. В таблице 1 представлены данные распространенности БГ по областям РК за период 2000-2016 гг.

В соответствии с клинической классификацией БГ тип I в РК составил 60%, тип II - 15%, тип III - 25%.

В последнее время связи с улучшением диагностики БГ, для детей в РК характерен более ранний возраст дебюта заболевания, что говорит о более раннем проявлении клинической картины и более тяжелом течении заболевания в сравнении с показателями общей популяции. При рассмотрении возрастного состава на момент верификации диагноза необходимо отметить, что все пациенты со II типом заболевания диагностировались в ранние возрастные сроки, 2-4 месяца от рождения. И на момент верификации диагноза, заболевание зачастую имело агрессивное течение. Средний возраст пациентов на момент дебюта заболевания составил 1,1 года, а средний возраст на момент лабораторного подтверждения диагноза составил 3,5 года. В среднем, на верификацию диагноза больному уходит 2,5 года.

На текущий момент соотношение пациентов с БГ по половому признаку составляет 1:1, наблюдается одинаковое количество мальчиков и девочек (10:10). По этническому распределению 18 (90%) детей из 20 были казахской национальности, 1 (5%) русской национальности и 1 (5%) кореец.

«Золотым стандартом» современной диагностики болезни Гоше является биохимическое определение активности бета-глюкозидазы в лейкоцитах крови.

Диагноз подтверждается при снижении активности фермента менее 30% от нормального значения. В нашем исследовании всем пациентам было проведено исследование активности фермента глюкоцереброзидазы. Анализ проводился в разных лабораториях, поэтому результаты представлены у пациентов в разных единицах измерения. Значения результатов анализа составили у 14 детей от 0,01 до 0,52  $\mu\text{mol/l/h}$  (при норме  $>2,5 \mu\text{mol/l/h}$ ) и 6 детей от 21,14 до 163,71  $\text{pmol/spot} \cdot 20\text{h}$  (при норме 200-2000  $\text{pmol/spot} \cdot 20\text{h}$ ).

У двух пациентов при первом проведении исследования фермента отмечался ложноотрицательный результат, что повлияло на длительность периода диагностического поиска.

Дополнительным методом диагностики служит молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить первопричину развития любого наследственного заболевания. У 16 (80%) из 20 пациентов проведенный молекулярно-генетический анализ выявил, что в 94% случаев повреждение гена глюкоцереброзидазы (ГЦБ) представлено миссенс мутациями, в 6% - рекомбинантной мутацией *RecNcil*.

В казахстанской популяции наиболее распространенными оказались мутации *L444P* 42% (13 мутаций), и *F213I* 13% (4 мутации). Только в двух случаях мутация *L444P* определилась в гомозиготном состоянии. На третьем месте по частоте встречаемости в Казахстане находится мутация *N370S* - 10% (3 мутации).

По литературным данным, мутации *L444P* и *F213I* ассоциируются с нейронопатическими типами БГ и наиболее характерны для азиатских стран [3, 4]. А мутация *N370S*, наоборот, предохраняет от поражения ЦНС при БГ, является самой частой мутацией в популяции евреев ашкенази и во многих европейских странах [5, 6]. В таблице 2 представлена сравнительная характеристика частоты встречаемости мутаций *L444P*, *F213I* и *N370S* среди азиатских стран и в общей популяции. Данные по общей попу-

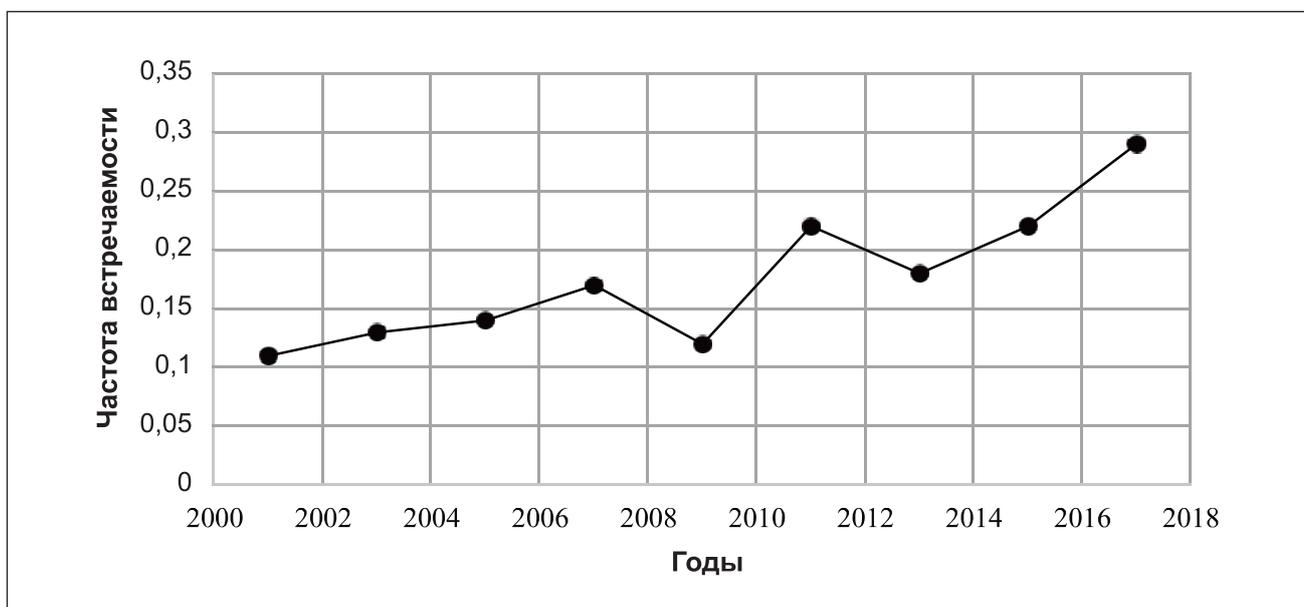


Рисунок 2 - Частота встречаемости БГ за период 1999-2017 гг.

ляции взяты из опубликованных материалов Международного регистра БГ [7].

На четвертом месте по частоте встречаемости в казахстанской популяции находятся мутации E272D и RecNcil, каждая из которых составила по 6% (по 2 мутации). В литературе описано, что рекомбинантная мутация RecNcil является одной из наиболее неблагоприятных в прогностическом плане и часто встречается при типе 2 [8]. Двое пациентов, у которых была диагностирована данная мутация,

не стали исключением, им при жизни был выставлен тип 2, на момент данного исследования один из пациентов умер в связи с прогрессированием заболевания.

Также были выявлены по одной мутации G46E, N188S, D315H, W184R, V398F, R120W, R87Q, которые ранее уже определялись в других популяциях [5]. Процентное соотношение мутаций гена ГЦБ, выявленных в популяции детей с БГ в Казахстане, представлено на рисунке 3.

Среди пациентов было выявлено 10 различных геноти-

Таблица 1 - Частота встречаемости БГ по областям РК за 2000-2016 гг.

Наименование области	Общее количество живорожденных	Общее количество диагностированных случаев БГ	Частота БГ, на 100 000 живорожденных
Акмолинская	200468	0	-
Актюбинская	257198	1	0,38
Алматинская	636038	3	0,47
Атырауская	218413	0	-
Западно-Казахстанская	184283	0	-
Жамбылская	417160	1	0,24
Карагандинская	365840	3	0,82
Костанайская	203614	1	0,49
Кызылординская	285151	2	0,7
Мангистауская	223107	0	-
Южно-Казахстанская	1151737	1	0,09
Павлодарская	194652	1	0,51
Северо-Казахстанская	142255	3	2,1
Восточно-Казахстанская	360516	3	0,55
г. Астана	245655	0	-
г. Алматы	428398	1	0,23

Таблица 2 - Частота встречаемости мутаций L444P, F213I, N370S в разных популяциях

Мутации	РК		Япония	Корея	Китай	Международный регистр (n=1698)
	абс.	%	%	%	%	%
L444P	13	42	41	60	55	18
F213I	4	13	14	нет данных	14	нет данных
N370S	3	10	практически не встречается	практически не встречается	3	53

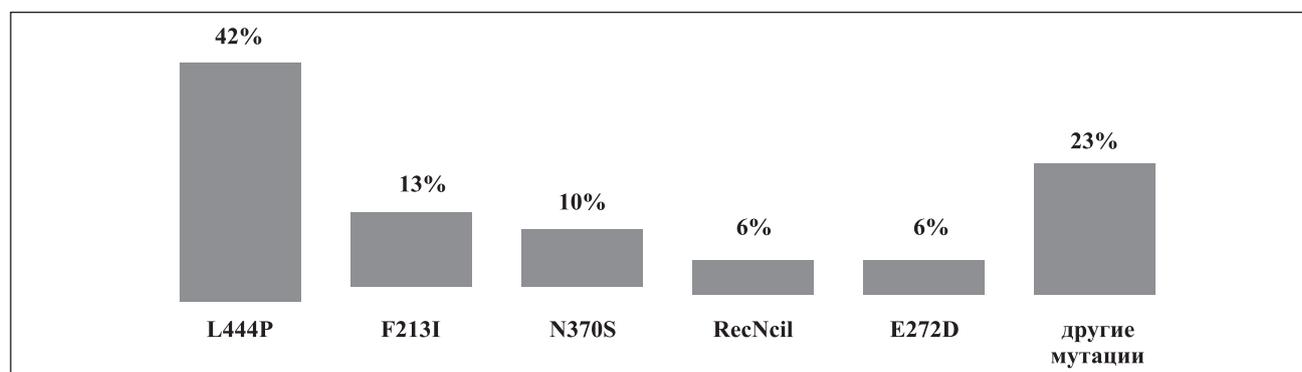


Рисунок 3 - Мутации гена ГЦБ в популяции детей с БГ в Казахстане

пов, наиболее часто встречающимся из которых был генотип *L444P*/другая мутация (25%). В таблице 3 представлены генотипы и количество случаев их выявления у пациентов с БГ в Казахстане в сравнении с общей популяцией.

Необходимо отметить, что на этапе диагностического поиска пациенты были консультированы врачами не менее трех различных специальностей, включая педиатра, невролога, хирурга, гематолога, инфекциониста, пульмонолога, гепатолога и др, т.е. дебют заболевания был представлен под маской разных заболеваний (таблица 4).

При оценке степени тяжести течения БГ у детей по индексу, предложенному А. Zimran [9], выявлено, что у 11 пациентов (55%) заболевание имело среднюю степень тяжести и у 9 пациентов (45%) протекало в тяжелой форме. С легкой степенью тяжести не было выявлено ни одного пациента.

Таблица 3 - Генотипы пациентов с БГ

Генотипы	Генотипы пациентов с БГ в Казахстане, n=16 абс%		Генотипы пациентов с БГ по данным Международного регистра БГ за 2010 год, n=3914 (%)
	Не встречается		
<i>N370S</i> / <i>N370S</i>			31
<i>L444P</i> / другая мутация	4	25	3
<i>L444P</i> / <i>L444P</i>	2	13	6
<i>L444P</i> / <i>F213I</i>	2	13	Нет данных
<i>N370S</i> / другая мутация	2	13	14
<i>L444P</i> / <i>N370S</i>	1	6	15
<i>L444P</i> / <i>E272D</i>	1	6	Нет данных
<i>L444P</i> / <i>RecNcil</i>	1	6	Нет данных
<i>F213I</i> / другая мутация	1	6	Нет данных
<i>F213I</i> / <i>RecNcil</i>	1	6	Нет данных
<i>E272D</i> / другая мутация	1	6	Нет данных

Анализ антропометрических показателей, таких как вес и рост, выявил отставание в физическом развитии у 18 детей из 20 (90%). Показатель роста был в пределах нормы у двух детей (10%), в области ниже среднего у двух детей (10%), в области низких величин у 5 детей (25%), в области очень низких величин у 11 детей (55%). Показатель веса был в пределах нормы у трех детей (15%), в области ниже среднего у двух детей (10%), в области низких величин у трех детей (15%), в области очень низких величин у 12 детей (60%).

Таблица 4 - Диагнозы у пациентов с БГ на этапе диагностического поиска

Специальность врача	Диагнозы пациентов
Педиатр	Анемия, рахит, носовое кровотечение, частые ОРЗ, пневмония, БЭН
Невролог	Резидуально-органическое поражение ЦНС, астено-невротический синдром, детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития
Хирург	Портальная гипертензия, лимфаденит, остеомиелит, синдром гиперспленизма
Гематолог	Миелодиспластический синдром, микросфероцитарная анемия, тромбоцитопатия
Инфекционист	ЦМВ, описторхоз
Окулист	Ангиопатия сосудов сетчатки
Пульмонолог	Пневмония с дыхательной недостаточностью, муковисцидоз
Гепатолог	Реактивный гепатит, цирроз печени
Гастроэнтеролог	Гепатолиенальный синдром
Ревматолог	Реактивный артрит

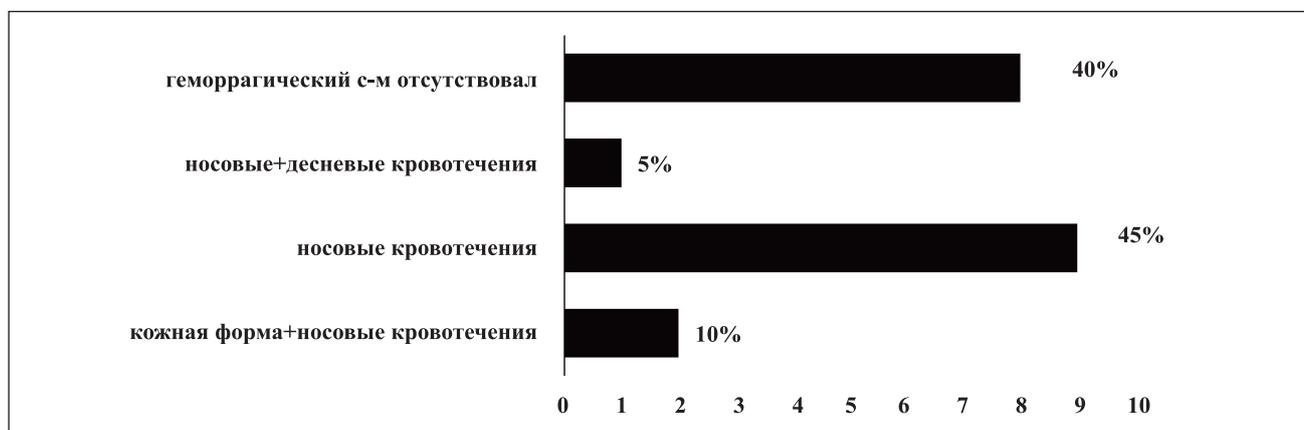


Рисунок 4 - Геморрагический синдром у детей с БГ

**ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БГ У ДЕТЕЙ В РК**

Одним из наиболее частых проявлений БГ являлся геморрагический синдром, который отмечался у 12 (60%) детей. У двух детей геморрагический синдром проявлялся в виде носовых кровотечений и кожного синдрома, у 10 детей только в виде кровотечений. На рисунке 4 представлена характеристика геморрагического синдрома у детей с БГ.

Инструментальное исследование костной системы было проведено 12 детям, и у 8 (67%) пациентов на рентгенограмме бедренных костей выявлена деформация в виде колбы Эрленмейера, мелкоочаговая деструкция, остеопения, остеопороз. Также был диагностирован кифосколиоз у двух детей (10%) с III типом БГ (рисунок 5). Помимо выявленных изменений в бедренных костях у трех детей (15%) дополнительно отмечались патологические переломы в грудном и/или поясничном отделах позвоночника, патологический перелом шейки бедра. В 4 (33%) случаях патологических изменений костной системы выявлено не было.

Костные боли ощущали 7 (35%) детей из 20. Из них у трех пациентов (15%) отмечались эпизоды костного криза в виде выраженных болей в коленных и голеностопных суставах, отечностью, гиперемией и повышением температуры тела. У 2 (10%) больных костные кризы были расценены как течение остеомиелита, в связи с чем им проводилось хирургическое лечение.

Патогенез повреждения ЦНС при нейропатических типах болезни Гоше недостаточно изучен. Глюкоцереброзид, возможно, оказывает токсическое действие на нейроны, вызывая их деструкцию, при этом накопления его в нейронах не происходит [10]. Наличие неврологической симптоматики определяло наиболее тяжелое клиническое течение БГ у наблюдаемых пациентов. Патологические симптомы со стороны ЦНС отмечались у 8 (40%) из 20 детей, на основании которых детям была выставлена нейропатическая форма БГ. У детей со II типом в дебюте заболевания отмечались развитие страбизма, задержка в моторном развитии, атаксия, ретрофлексия шеи, общая гипотония, а также дисфагия, которая приводила к частым аспирациям и затяжным пневмониям.

**Таблица 5 - Патологические изменения нервной системы у детей с нейропатической формой БГ**

Патологические проявления со стороны нервной системы	Количество пациентов (n=8)	
	абс	%
Страбизм	8	100
Глазодвигательная апраксия	5	63
Задержка моторного развития	6	75
Отставание в психическом развитии	2	25
Гиперкинезы	4	50
Судороги	3	38
Ретрофлексия шеи	3	38
Дыхательные расстройства в следствие дисфагии	8	100

У детей с III типом неврологические симптомы появлялись несколько позже органомегалии, поражение ЦНС имело прогрессирующее течение. При III типе у детей отмечалось развитие глазодвигательной атаксии, страбизма, нарушение интеллекта, гиперкинезы, судорожный синдром, прогрессирующие дыхательные расстройства (таблица 5).

У всех детей на момент верификации диагноза была выявлена гепатоспленомегалия (рисунок 6). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) увеличение размеров печени во всех случаях не превышало более чем в 2 раза. Увеличение правой доли печени у 16 (80%) больных в 1,5-2 раза, у 4 (20%) пациентов меньше чем в 1,5 раза. Увеличение левой доли печени в 1,5-2 раза у 10 (50%) детей, меньше чем в 1,5 раза у 4 (20%) больных, у 6 (30%) пациентов данный показатель оставался в пределах нормы.



Рисунок 5 - Изменения в костной системе при болезни Гоше: а) На R-грамме бедренной кости колбовидная деформация Эрленмейера, мелкоочаговая деструкция, остеопения, остеопороз, б) кифосколиоз у пациентки с III типом БГ



Рисунок 6 - Гепатоспленомегалия у пациента с III типом болезни Гоше

Спленомегалия имела более выраженный характер. У 5 (25%) детей селезенка была увеличена в 1,5 раза, у 8 (40%) больных в 2-2,5 раза, у 7 (35%) пациентов в 3-3,5 раза. По данным клинического осмотра у 16 (80%) детей нижний полюс селезенки находился в малом тазу, у 4 селезенка

пальпировалась на 4,0-6,0 см ниже края левой реберной дуги. 4 (20%) пациентам до верификации БГ была проведена спленэктомия.

Изменение гематологических показателей наблюдали у 95% (19) пациентов с БГ. Почти у половины детей (45%) на момент верификации диагноза отмечалась анемия II степени. Анемия I степени выявлена у 30% (6) больных, анемия III степени у 20% (4) пациентов. Показатель гемоглобина был в пределах нормы только у одного ребенка (5%). Анемия имела во всех случаях гипохромный характер, цветовой показатель (ЦП) в пределах 0,56-0,8. Инициальные показатели гемоглобина у детей с БГ представлены на рисунке 7.

У большинства детей (65%) отмечалась тромбоцитопения легкой степени. У трех детей (15%) была диагностирована тромбоцитопения средней степени и у одного ребенка (5%) тяжелая тромбоцитопения. Показатели тромбоцитов были в пределах нормы у трех (15%) детей из 20. Инициальные показатели тромбоцитов у детей с БГ представлены в соответствии с рисунком 8.

Показатели лейкоцитов крови были в пределах нормы у 10 (50%) пациентов из 20. Лейкопения I степени отмечалась у 9 (45%) детей. У одного ребенка был диагностирован умеренный лейкоцитоз в крови (рисунок 9).

По данным Niederau С., у 30-50% больных с БГ уровни сывороточных аминотрансфераз повышались лишь до 2 норм, только у некоторых пациентов активность АЛТ, АСТ повышалась до 7 норм [11]. В нашем исследовании у 19

(95%) детей показатель уровня АЛТ находился в пределах нормы. Показатель уровня АСТ у 10 (53%) больных был повышен в 1,5 раза от нормы, у одного ребенка (5%) в 2 раза и у 8 (42%) пациентов данный показатель находился в пределах нормы. У одного больного с БГ был диагностирован гепатит С, поэтому показатели уровня АЛТ и АСТ данного пациента не учитывались при интерпретации инициальных показателей биохимического анализа крови в исследовании.

Исследование уровня железа в сыворотке крови было проведено 11 (55%) пациентам. По результатам исследования он был в пределах нормы у 5 (45%) больных, у одного ребенка (10%) повышен в 2,5 раза, и у 5 детей (45%) выявлено снижение данного показателя. Уровень ферритина был анализирован только у трех детей (15%), причем у одного из пациентов данный показатель был выше референсных значений более чем в 7 раз.

Как известно, патоморфологическим субстратом заболевания является обнаружение специфических клеток Гоше в биоптате костного мозга. Морфологическое исследование костного мозга позволяет выявить данные клетки и в то же время исключить наличие у пациента гемобластоза или другого лимфопролиферативного заболевания, как причины цитопенического синдрома и гепатоспленомегалии. В нашем исследовании пункция костного мозга была проведена 17 (85%) детям, и в 71% (12) случаев в биоптате были обнаружены клетки Гоше (рисунок 10).

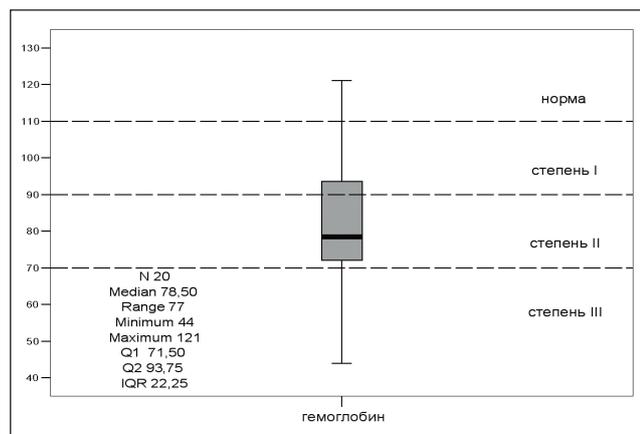


Рисунок 7 - Инициальные показатели гемоглобина у детей с БГ

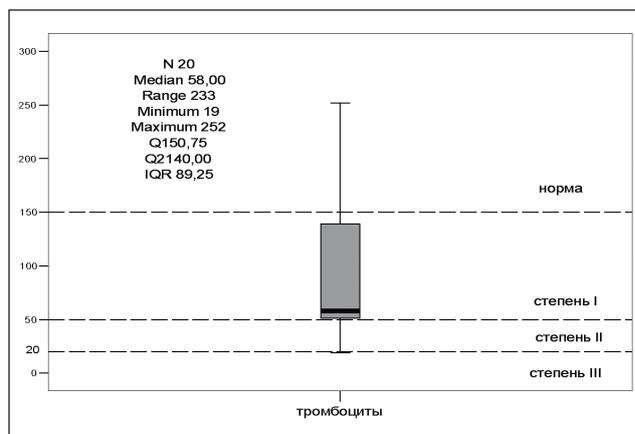


Рисунок 8 - Инициальные показатели тромбоцитов у детей с БГ

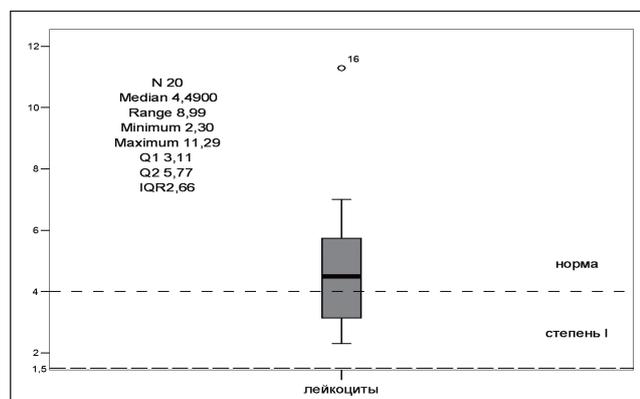


Рисунок 9 - Инициальные показатели лейкоцитов крови у детей с БГ

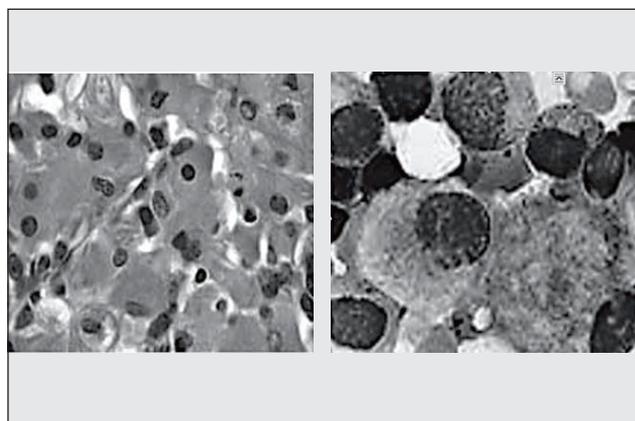


Рисунок 10 - Клетки Гоше в костном мозге

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, проводя оценку инициальных клинических и лабораторно-инструментальных показателей в популяции детей с БГ в Казахстане, выявлено:

Частота встречаемости БГ в РК составила 0,33 на 100000 живорожденных, с неравномерной частотой встречаемости по областям.

У исследованных пациентов с БГ преобладали мутации *L444P*, *F213I*, *RecNcil* (61%) и генотипы (63%), характерные для нейронопатической формы БГ.

В популяции детей с БГ в Казахстане отмечался более высокий удельный вес нейронопатических типов (40%) по сравнению с общей популяцией (7%) с ранним дебютом клинических проявлений заболевания (до 3 лет).

Проводится диагностика только среднетяжелых (55%) и тяжелых форм БГ (45%).

На момент верификации БГ у детей, несмотря на достаточно ранний возраст (3 года 6 месяцев), отмечается наличие сформированного симптомокомплекса в виде анемии (95%), чаще средней степени тяжести (45%), тромбоцитопении (85%) и лейкопении (50%), выраженной спленомегалии (100%), умеренной гепатомегалии (100%), отставания в физическом развитии (90%), геморрагического синдрома (60%), костных болей (35%), костных кризов (15%).

Сравнительный анализ количества диагностированных случаев заболевания в нашей стране с данными зарубежных

исследователей свидетельствует о недостаточной диагностике и наличии определенных трудностей в ранней верификации диагноза. Прежде всего это связано с выраженным клиническим полиморфизмом и многообразием, что затрудняет распознавание заболеваний на клиническом уровне. Также низкая частота встречаемости этих нозологий в популяции не позволяет практическому врачу накопить личный опыт для своевременной постановки диагноза. Необходимо отметить, что результаты анализа эпидемиологических, клинических и лабораторно-инструментальных показателей БГ среди детского населения в Казахстане, демонстрирующие более низкую частоту встречаемости, связаны не столько с этническими особенностями, сколько с остороженностью и информированностью врачей в области данной патологии. В настоящее время в Республике Казахстан ведется большая работа, направленная на раннюю диагностику редких заболеваний на всех уровнях оказания медицинской помощи детскому населению. Хорошим подспорьем в решении данной проблемы является широкое внедрение в практическое здравоохранение страны разработанного Алгоритма по ранней диагностике болезни Гоше у детей с учетом маршрутизации пациента (рисунок 11). Вовремя верифицированное заболевание и своевременно начатое лечение улучшат исход болезни, повысят качество жизни пациентов, их социализацию, будут способствовать снижению смертности и профилактике ранней инвалидизации.

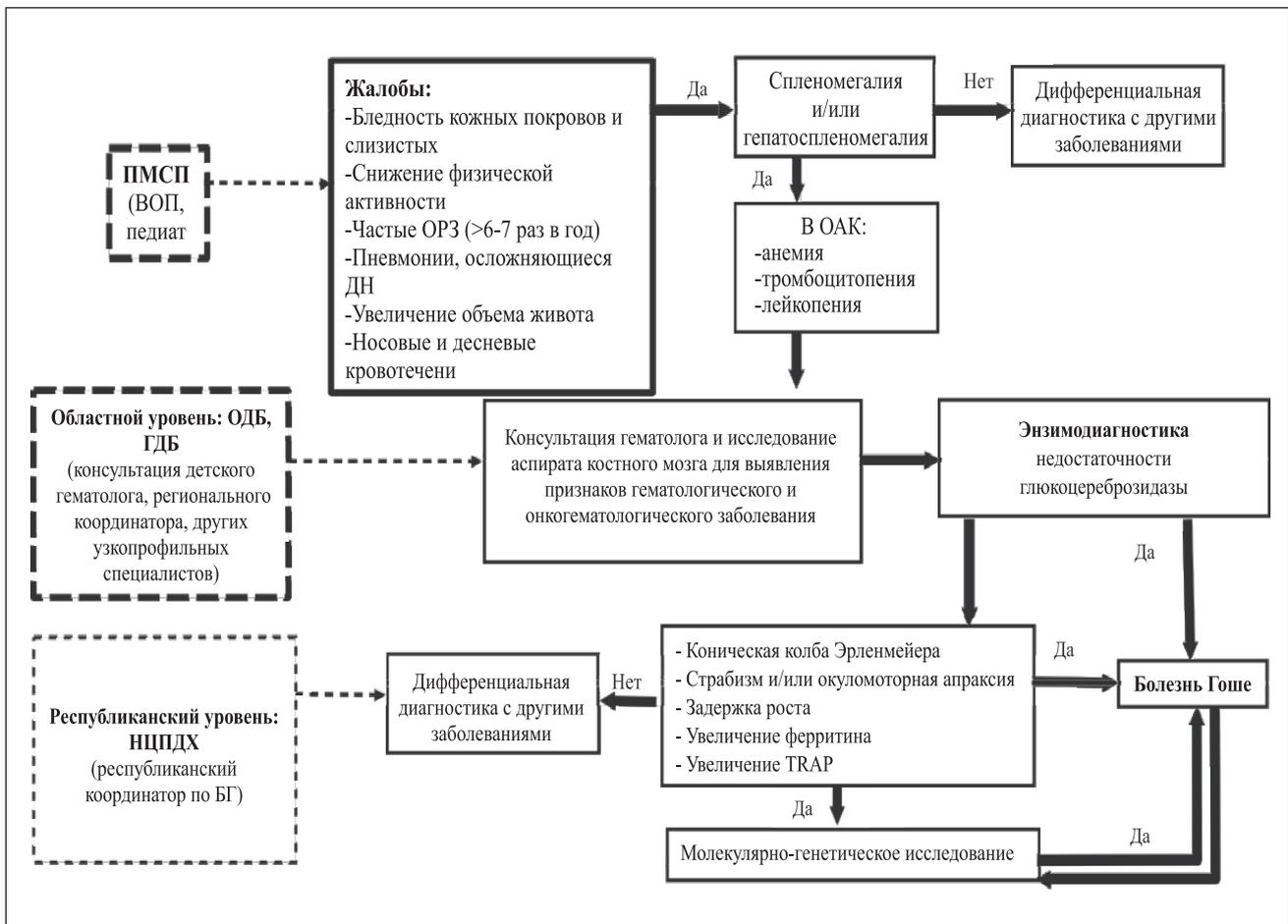


Рисунок 11 - Алгоритм ранней диагностики БГ у детей с учетом маршрутизации пациента

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Зуб Н.В., Жуковская Е.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика популяции с болезнью Гоше в Челябинской области. Вестник «Южно-Уральского государственного университета». 2010;6(182):37-38.
- 2 Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Мамонов В.Е., Яцык Г.А., Цветаева Н.В., Гундобина О.С., Финогенова Н.А.3, Сметанина Н.С.3, Новиков П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше. Москва, 2014.35.
- 3 Yoshikatsu Eto, Hiroyuki Ida. Clinical and Molecular Characteristics of Japanese Gaucher Disease. Neurochemical Research. 1999;24(2):207-221.
- 4 Francis Y.M. Choy, Weimin Zhang, Hui-PingShi, Agnes Zay, Tessa Campbell, Nelson Tang, Patrick Ferreira. Gaucher disease among Chinese patients: Review on genotype phenotype correlation from 29 patients and identification of novel and rare alleles. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2007;38(3):287-293.
- 5 Futerman A.H., Zimran. A. Gaucher Disease Taylor & Francis Group, LLC, 2007.528.
- 6 Claus Niederau. Gaucher disease. 2nd edition - Bremen:UNI MED.- 2009;87.
- 7 Joel Charrow, Hans Andersson, Paige Kaplan, Ari Zimran. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Archives of internal medicine. 2010;160(8):2835-2843.
- 8 Белогурова М.Б. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение болезни Гоше. Педиатрия и детская хирургия. 2010;3: 43-48.
- 9 Zimran, A., Gross, E., West, C., Sorge, J., Kubitz, M., & Beutler, E. Prediction of severity of gaucher's disease by identification of mutations at dna level. The Lancet, 1989;334(8659):349-352.
- 10 Басистова А.А., Баранов А.А., Каганов Б.С., Буканович О.В. Болезнь Гоше у детей. Вопросы современной педиатрии. 2004;3(5):47-52.
- 11 Niederau C., Haussinger D. Gaucher's disease: a review for the internist and hepatologist, Hepatogastroenterology 2000;47(34):984-97.

---

*«Данная статья является разрешенным автором репринтом опубликованной ранее статьи в «Педиатрия и детская хирургия». Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением ТОО «Санofi-авентис Казахстан» или данного издания ТОО «Издательство Здравоохранение Казахстана». Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. Санofi не несет ответственности за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье».*

*Данная статья впервые была опубликована в журнале «Педиатрия и детская хирургия», №4(94).2018.*

**GZEA.GD.19.02.0080**