

Прогрессирующая легочная гипертензия у пациента с болезнью Гоше I типа

Р.В. ПОНОМАРЕВ, С.В. МОДЕЛ, О.М. АВЕРБУХ, А.М. ГАВРИЛОВ, Г.М. ГАЛСТЯН, Е.А. ЛУКИНА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Болезнь Гоше — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности кислой β-глюкозидазы — лизосомного фермента, участвующего в катаболизме липидов, что приводит к накоплению неутрилизированных продуктов клеточного метаболизма в лизосомах макрофагов. Основные клинические проявления болезни Гоше I типа: цитопения, гепато- и спленомегалия, поражение костей. Одним из нетипичных клинических проявлений болезни Гоше служит поражение легких с развитием легочной гипертензии, обычно рассматриваемое в рамках основного заболевания — развития пневмосклероза вследствие нарушения функции макрофагов. Приведено описание случая прогрессирующей легочной гипертензии у пациента с болезнью Гоше I типа.

Ключевые слова: болезнь Гоше, легочная гипертензия, дефект межжелудочковой перегородки, синдром Эйзенменгера.

Progressive pulmonary hypertension in a patient with type 1 Gaucher disease

R.V. PONOMAREV, S.V. MODEL, O.M. AVERBUKH, A.M. GAVRILOV, G.M. GALSTYAN, E.A. LUKINA

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Gaucher disease is the most common form of hereditary enzymopathies combined into a group of lysosomal storage diseases. The basis for the disease is a hereditary deficiency of the activity of acid β-glucosidase, a lysosomal enzyme involved in the catabolism of lipids, which results in the accumulation of nonutilized cellular metabolism products in the macrophage lysosomes. The main clinical manifestations of type 1 Gaucher disease are cytopenia, hepatomegaly, and splenomegaly, and bone lesion. One of the atypical clinical manifestations of Gaucher disease is damage to the lungs with the development of pulmonary hypertension, which is usually considered within the underlying disease — the development of pneumosclerosis due to macrophage dysfunction. The paper describes a case of progressive pulmonary hypertension in a patient with type 1 Gaucher disease.

Keywords: Gaucher disease, pulmonary hypertension, ventricular septal defect, Eisenmenger's syndrome.

АД — артериальное давление
БГ — Болезнь Гоше
ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки
ЗФТ — заместительная ферментная терапия
КТ — компьютерная томография
ЛА — легочная артерия
ЛГ — легочная гипертензия

ЛЖ — левый желудочек
МЖП — межжелудочковая перегородка
СДЛА — систолическое давление в ЛА
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭОС — электрическая ось сердца
ЭхоКГ — эхокардиография

Болезнь Гоше (БГ) — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности кислой β-глюкозидазы — лизосомного фермента, участвующего в катаболизме липидов, что приводит к накоплению неутрилизированных продуктов клеточного метаболизма в лизо-

сомах макрофагов. Данный процесс приводит к нарушению зависимой от макрофагов регуляции кроветворения, стимуляции провоспалительной активности макрофагов и увеличению их абсолютного количества в местах «физиологического дома» (селезенка, печень, костный мозг), что обуславливает типичные клинические проявления БГ I типа: цитопению, гепато- и спленомегалию, поражение костей. Лечение заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой, характеризующейся исключительно высокой эффективностью. В случае своевременного назначения терапии прогноз заболевания благоприятный: средняя продолжительность жизни пациентов не отличается от таковой в общей популяции [1–4].

Сведения об авторах:

Модел Сергей Викторович — к.м.н., с.н.с. научно-клинического отделения реанимации и интенсивной терапии

Авербух Ольга Михайловна — врач-гематолог научно-клинического отделения орфанных заболеваний

Гаврилов Андрей Михайлович — аспирант патолого-анатомического отделения

Галстян Геннадий Мартинович — д.м.н., зав. научно-клиническим отделением реанимации и интенсивной терапии

Лукина Елена Алексеевна — д.м.н., проф., зав. научно-клиническим отделением орфанных заболеваний

Контактная информация:

Пonomarev Родион Викторович — ординатор научно-клинического отделения орфанных заболеваний; тел.: +7(965)349-2416; e-mail: Ponomarev.r.v@icloud.com

Одним из нетипичных клинических проявлений БГ служит поражение легких с развитием легочной гипертензии (ЛГ), что встречается в 1–2% случаев, преимущественно у больных после спленэктомии. Данный вариант течения БГ характеризуется неблагоприятным прогнозом, смерть наступает вследствие развития острой сердечно-сосудистой недостаточности, несмотря на ЗФТ. Генез ЛГ недостаточно изучен и рассматривается в рамках основного заболевания — развития пневмосклероза вследствие нарушения функции макрофагов [2, 5, 6].

В статье представлено описание клинического случая БГ, протекавшей с клинической картиной прогрессирующей ЛГ, причина которой не была установлена прижизненно.

Больная М., 1988 года рождения, гражданка Армении. В возрасте 24 лет (2012 г.) при диспансерном обследовании у больной впервые выявлены спленомегалия и панцитопения. В феврале–марте 2013 г. на основании клинической и лабораторной картины заболевания, результатов энзимодиагностики (бета-D-глюкозидаза 4,1 нМ/мг/ч) и молекулярно-генетического анализа (гомозиготная мутация гена *GBA*, приводящая к аминокислотной замене в позиции 370) установлен диагноз БГ I типа. В момент диагностики у больной отмечались панцитопения (гемоглобин 61 г/л, эритроциты $2,4 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты $29 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $3,3 \cdot 10^9$ /л), выраженная спленомегалия (нижний полюс селезенки и печени у входа в малый таз) без существенного нарушения функции печени (общий белок 90 г/л, альбумин 24 г/л, аланинаминотрансфераза 16 ед/л, аспартатаминотрансфераза 129 ед/л; билирубин 20,7 мкмоль/л; протромбиновый индекс

68%). Клинически значимое поражение костно-суставной системы в момент диагностики отсутствовало. Тогда же впервые выявили изменения на электрокардиограмме (ЭКГ): горизонтальное положение электрической оси сердца (ЭОС) и признаки перегрузки левого желудочка (ЛЖ).

Рекомендована ЗФТ рекомбинантной глюкоцереброзидазой, но обеспечить пациентку бесплатным препаратом не удалось в связи с отсутствием российского гражданства.

В августе 2013 г. больная госпитализирована в терапевтическое отделение МКБ им. С.П. Боткина в связи с нарастающим одышкой, уменьшением толерантности к физической нагрузке. При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявили следующее: 1) выпотной перикардит (в полости перикарда до 800 мл жидкости); 2) незначительная митральная, умеренная легочная и трикуспидальная регургитация; 3) диастолическая дисфункция желудочков 2-го типа. Тогда же впервые выявили начальные признаки ЛГ: систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило 34 мм рт.ст. На ЭКГ имелось горизонтальное положение ЭОС, признаки гипертрофии ЛЖ. Показания к пункции перикарда отсутствовали, проводилась консервативная терапия сердечными гликозидами, петлевыми диуретиками. Больная выписана в стабильном состоянии и в течение следующих 2 лет под наблюдением врачей не состояла, ЗФТ не получала.

В январе 2015 г. после эпизода носового кровотечения при обследовании выявили глубокую анемию (гемоглобин 61 г/л), тромбоцитопению ($46 \cdot 10^9$ /л), лейкопению ($1,3 \cdot 10^9$ /л). При ЭхоКГ отмечена дилатация правых отде-

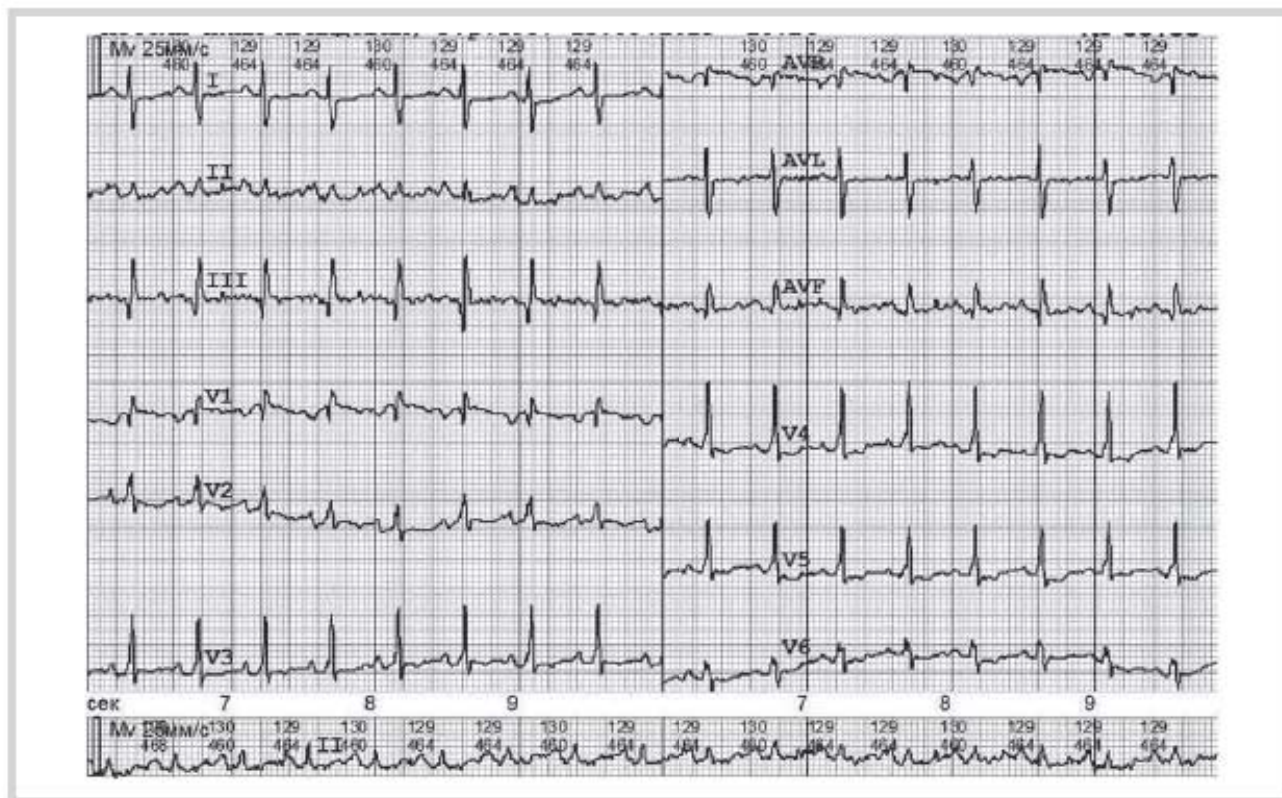


Рис. 1. ЭКГ пациентки М. в 12 общепринятых отведениях с ритмограммой II отв. V 25 mm/s, mV 10 mm.

лов сердца и легочной артерии (ЛА), нарастание степени ЛГ (систолическое давление в легочной артерии 60 мм рт.ст.). На ЭКГ: синусовая тахикардия, нарушение реполяризации по передней стенке ЛЖ, гипертрофия миокарда ЛЖ.

С марта 2015 г. отмечено появление асцита, дальнейшего нарастание одышки, на ЭКГ впервые зарегистрирована неполная блокада правой ножки пучка Гиса (рис. 1). Синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 130 уд/мин. Вертикальное, с тенденцией отклонения вправо, положение электрической оси, (S_1-Q_{III}) — позиция «легочного сердца». Частичная блокада правой ножки пучка Гиса. Гипертрофия (дилатация) правых отделов сердца, косвенные признаки систолической перегрузки миокарда левых отделов сердца. На фоне изменений реполяризации, свойственных тахикардическому синдрому, определяются признаки субэндокардиальной аноксии. Низкоамплитудная ЭКГ. Данных, подтверждающих острую очаговую патологию миокарда, в динамике не выявлено.

Осуществлялась терапия диуретиками с временным эффектом в виде уменьшения количества выпота в полостях.

В сентябре 2015 г. больная госпитализирована в отделение редких заболеваний ФГБУ ГНЦ Минздрава России для обследования и начала ЗФТ БГ в рамках программы «7 нозологий» (к этому времени больная получила вид на жительство в РФ). При госпитализации ее состояние расценено как тяжелое: положение в постели вынужденное (сидя или полулежа), анасарка (отеки голеней, тыльной поверхности стоп, асцит), выраженная бледность кожных покровов, слизистых оболочек, цианоз губ и носогубного треугольника, геморрагический синдром в виде множественных подкожных экхимозов в местах инъекций. Обращали внимание одышка до 24 в минуту, поверхностное дыхание, гипотензия (артериальное давление 90/60 мм рт.ст), олигурия (500 мл/сут), гигантская гепатоспленомегалия. В гемограмме — трехростковая цитопения: гемоглобин 83 г/л, эритроциты $3 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты $44 \cdot 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови — гипербилирубинемия 47,3 мкмоль/л (прямая фракция 26,9 мкмоль/л), гипоальбуминемия 25 г/л, холестаз (щелочная фосфатаза 224 ед/л, γ -глутаминтрансфераза 265 ед/л), повышение концентрации лактатдегидрогеназы до 1186 ед/л, гипокалиемия 2,7 ммоль/л. В коагулограмме — снижение уровня протромбина по Квику до 56%. По данным ЭхоКГ, дилатация правых отделов сердца; прогрессирование ЛГ — СДЛА 60—65 мм рт.ст.

В клинике начата ЗФТ (первая инфузия имиглюцеразы — 800 ЕД), проводилась коррекция электролитного баланса, гипоальбуминемии, диуретическая терапия. В результате терапии состояние больной оставалось тяжелым, сохранялись анасарка и олигурия, нарастали признаки гипоксемии, несмотря на стабильные показатели гемоглобина (80 г/л). На 6-й день пребывания в стационаре развилось пищеводно-желудочное кровотечение, источником которого явились множественные эрозии пищевода и желудка. Кровотечение удалось остановить с помощью консервативной терапии. Однако на следующий день состояние больной резко ухудшилось: выросла дыхательная недостаточность, возникло угнетение сознания до сопора, артериальная гипотония. Больная переведена в

отделение реанимации, где начата искусственная вентиляция легких. При компьютерной томографии выявлена двусторонняя тотальная пневмония, артериовенозное полнокровие легких, расширение легочного ствола до 38 мм. В лабораторных анализах: повышение прокальцитонина в сыворотке крови более 10 нг/мл, нейтрофильный лейкоцитоз ($14,3 \cdot 10^9$ /л) с небольшим сдвигом влево. Начата антибактериальная, вазопрессорная терапия. В связи с анурией, сохраняющимися метаболическими и водно-электролитными нарушениями проводилась гемодиализация. Однако на 8-й день после госпитализации, несмотря на проводимую интенсивную терапию, у больной развилась критическая гипотензия, желудочковая тахикардия с переходом в фибрилляцию желудочков с развитием неэффективности кровообращения, в дальнейшем перешедшее в асистолию.

Диагноз, с которым тело больной направлено на секцию: БГ I типа, протекающая с поражением печени, селезенки, костного мозга и легких.

Осложнения: иммунная цитопения с выраженным геморрагическим синдромом в виде множественных подкожных гематом (в местах инъекций), геморрагического эзофагита, геморрагического гастрита; состояние после пищеводно-желудочного кровотечения от 20.09.15. Портальная гипертензия: асцит, состояние после лапароцентеза (08.15, 20.09.15). Печеночно-клеточная недостаточность (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипоchoлестеринемия). Гепаторенальный синдром: анасарка, олигурия. ЛГ (по данным ЭхоКГ и КТ). Тотальная двусторонняя (аспирационная?) пневмония. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

На аутопсии, помимо развернутой картины нелеченой БГ, обнаружили врожденную кардиомиопатию — персистирующий некомпактный миокард, сочетающийся с дефектом верхней трети межжелудочковой перегородки — МЖП (рис. 2 см. на цв. вклейке). Обнаружение не установленной при жизни врожденной патологии сердца позволило объяснить наличие ЛГ и прогрессирующей сердечной недостаточности у молодой больной со стандартными проявлениями БГ и благоприятным генотипом (гомозигота N370S), предвещавшим длительное неосложненное течение данной наследственной ферментопатии.

Обсуждение

Ретроспективный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных позволяет восстановить следующую картину развития сердечной недостаточности, в основе которой лежали две основные причины: врожденный порок сердца (ДМЖП) и врожденная кардиомиопатия.

С 2013 г. у 25-летней пациентки появились жалобы на одышку, снижение толерантности к физической нагрузке. На ЭКГ выявлены признаки перегрузки ЛЖ без признаков перегрузки правых отделов сердца. Вследствие небольшого размера дефекта, относительно небольшого объема шунтируемой слева—направо крови, а также из-за низкого сопротивления в малом круге кровообращения, давление в правом желудочке и ЛА оставалось в пределах нормы. Однако избыточное количество крови, поступающей через дефект в малый круг кровообращения, возвращаясь в левые отделы, вызывало их перегруз-

ку объемом. При ЭхоКГ в августе 2013 г. выявлена диастолическая дисфункция псевдонормального типа, что могло быть обусловлено прогрессией ремоделирования сердца вследствие ДМЖП, а также наличием некомпактного строения миокарда. С января 2015 г. у больной отмечено повышение СДЛА, что являлось следствием реализации процессов сосудистой компенсации, в результате которых происходит редукция легочного сосудистого русла. В результате повышения легочного сосудистого сопротивления правый желудочек начинает испытывать систолическую перегрузку и постепенно гипертрофируется. На данном этапе характерно развитие синдрома Эйзенменгера: выравнивания давления в правых и левых камерах сердца, что приводит к прекращению сброса крови через анатомически существующий дефект (как слева—направо, так и справа—налево) [7, 8]. Данный феномен объясняет отсутствие аускультативных и эхокардиографических признаков врожденного ДМЖП при обследовании в этот период. С марта 2015 г. у больной начала развиваться декомпенсация хронической сердечной недостаточности: появились признаки застоя в большом круге кровообращения — асцит, отеки нижних конечностей. В сентябре 2015 г. выявлена дилатация правых отделов сердца и выраженная ЛГ (СДЛА 65 мм рт.ст.), которая из-за отсутствия других видимых причин, ложно расценена как специфическое поражение легких при БГ. Далее у больной развилось острое желудочно-кишечное кровотечение, в основе которого лежала тяжелая коагулопатия, обусловленная как глубокой тромбоцитопенией, свойственной нелеченой БГ, так и нарушением функ-

ции печени (гипопротромбинемия) вследствие застойной гепатопатии. Фатальное осложнение привело к дальнейшему прогрессированию сердечно-легочной недостаточности и смерти пациентки.

Таким образом, результаты аутопсии показали, что пациентка с БГ I типа имела врожденную патологию сердца — сочетание высокого, частично прикрытого ДМЖП и кардиомиопатии с персистирующим некомпактным миокардом, осложненные развитием синдрома Эйзенменгера. Тяжесть состояния больной определялась симптомами сердечной недостаточности, что расценено как вариант неблагоприятного течения БГ с поражением легких и развитием ЛГ. Была начата ЗФТ, эффективность (вернее, неэффективность) которой не могла быть оценена в силу быстрого развития фатального осложнения — пищеводно-желудочного кровотечения и как следствие полиорганной (в том числе острой сердечно-легочной) недостаточности и смерти больной.

Заключение

Данный клинический случай иллюстрирует высокую практическую значимость своевременной диагностики и лечения конкурирующих заболеваний, ответственных за «нетипичные» проявления БГ. Кроме того, возникает вопрос о природе редкого поражения легких и ЛГ у 1–2% пациентов с БГ: возможно, истинной причиной в части случаев являлась латентная врожденная патология сердца, аналогичная той, которая ретроспективно была выявлена у нашей пациентки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснополяская К.Д. *Наследственные болезни обмена веществ*. М.: Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат»; 2005:20-22.
2. Лукина Е.А. *Болезнь Гоше*. М.: Литера; 2011:54.
3. Futerman AH, Zimran A, eds. *Gaucher Disease*. Taylor & Francis Group, LLC; 2007:528.
4. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011;118(6):1463-1471. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-308890>
5. Pramod K Mistry, Sandra Sirrs, Alicia Chan, Mark R Pritzker, Thomas P Duffy, Marie E Grace, David P Meeker, Martin E Goldman. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab*. 2002;77(1-2):91-98. [https://doi.org/10.1016/S1096-7192\(02\)00122-1](https://doi.org/10.1016/S1096-7192(02)00122-1)
6. Sarah Michelman Lo, Jun Liu, F. Chen, G. M. Pastores, J. Knowles, M. Boxer, Kirk Aleck, and Pramod K. Mistry. Pulmonary vascular disease in Gaucher disease: clinical spectrum, determinants of phenotype and long-term outcomes of therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(3):643-650. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9313-9>
7. Eisenmenger V. Die Angeboren Defect der Kammer scheidewand des Herzens. *Z Klin Med*. Suppl 1897;32:1.
8. Aleksander Kempny, Cristel S. Hjortshøj, Hong Gu, Wei Li, Alexander R Opatowsky, Michael Landzberg, Annette S Jensen, Lars Søndergaard, Mette-Elise Estensen, Ulf Thilén, Werner Budts, Barbara J Mulder, Ilija M Blok, Lidia Tomkiewicz-Pajak, Kamil Szostek, Michele D'Alto, Giancarlo Scognamiglio, Katja Prokšelj, Gerhard-Paul Diller, Konstantinos Dimopoulos, Stephen J Wort, Michael A Gatzoulis. Predictors of Death in Contemporary Adult Patients with Eisenmenger Syndrome: A Multicentre Study. *Circulation*. 2016 Dec. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023033>

Поступила 13.03.17