

*Болезнь Гоше.*

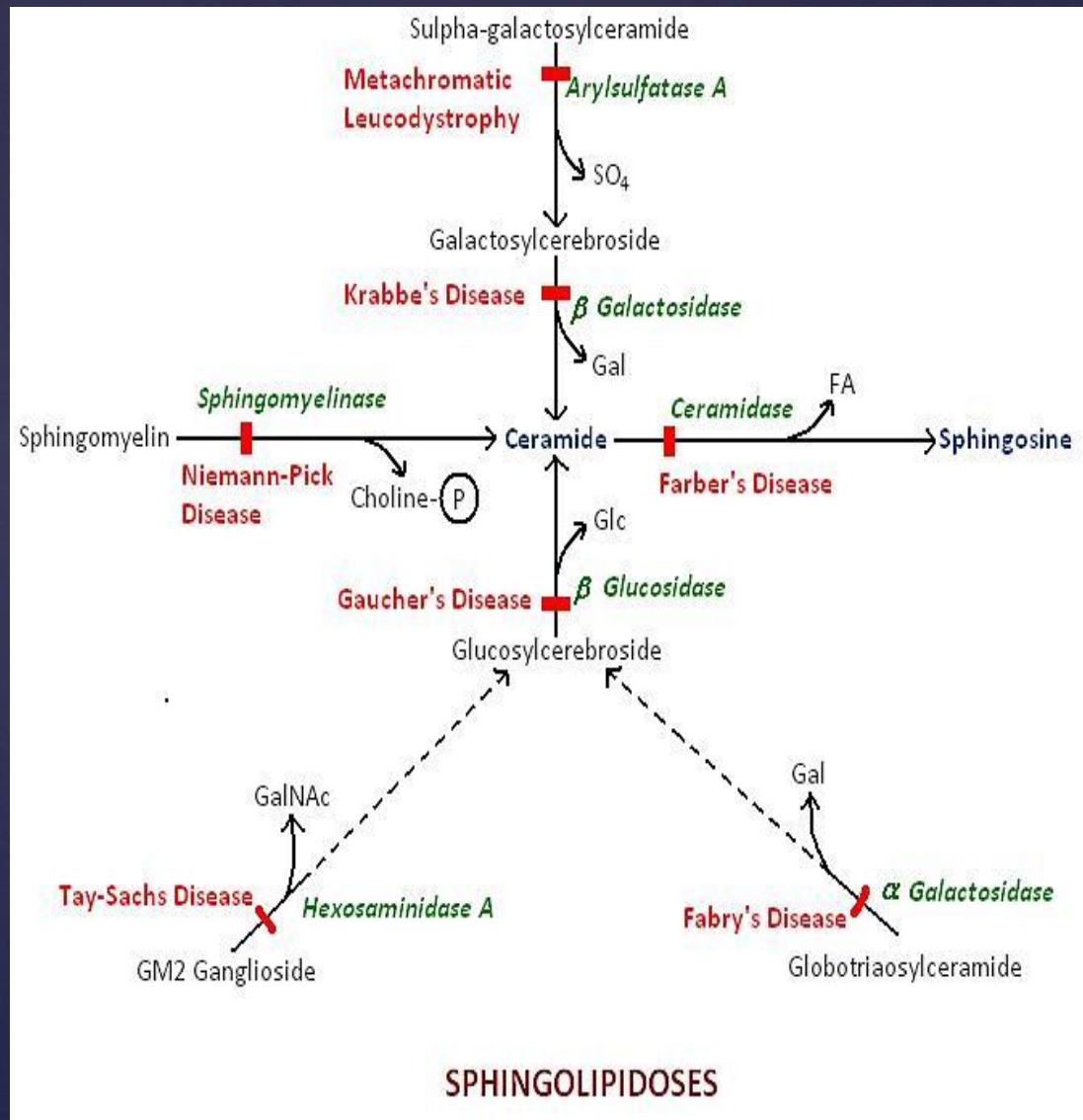
**Болезнь Гоше (глюкозилцерамидлипидоз)** – наиболее частая форма лизосомных болезней накопления, причиной которой является дефект гена GBA, кодирующего лизосомный фермент  $\beta$ -D-глюкозидазу (глюкоцереброзидазу), ответственный за катаболизм липидов. Частота БГ составляет 1:40000 – 1:70000.

*Болезнь получила свое название по имени французского врача Филиппа Гоше. В 1882 году он описал случай увеличенной селезёнки у женщины 32 лет. На вскрытии Гоше обнаружил, что клетки селезёнки также были увеличены. Клиническое и патологическое описание этого случая стало основой его докторской диссертации. Сам Ф. Гоше назвал заболевание «эпителиомой селезенки».*

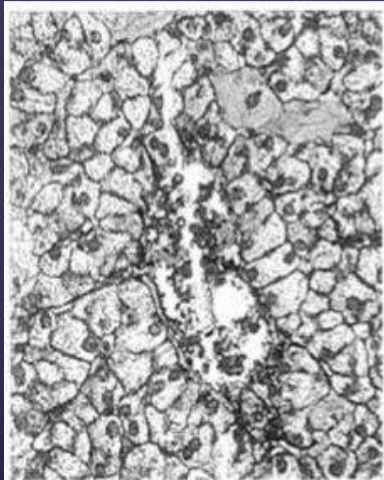


# Этиология и патогенез.

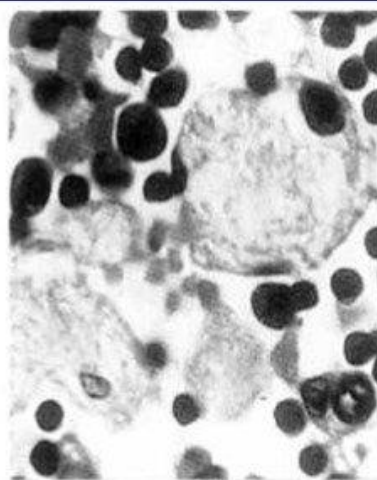
- ❖ БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Присутствие двух мутантных аллелей гена GBA ассоциируется со значительным снижением каталитической активности глюкоцереброзидазы. Этот фермент участвует в гидролизе гликофинголипидов (или глюкоцереброзидов, глюкозилцерамидов) на глюкозу и церамид.



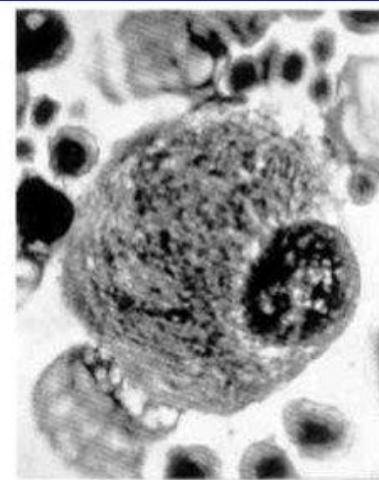
- ❖ Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов и образованию характерных клеток накопления (**клеток Гоше**). Этими клетками изобилует красная пульпа селезенки, синусоиды печени, лимфатические узлы, костный мозг, а также многие другие ткани. Следствием данного метаболического дефекта являются: хроническая активация макрофагальной системы, аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, нарушение регуляторных функций макрофагов.



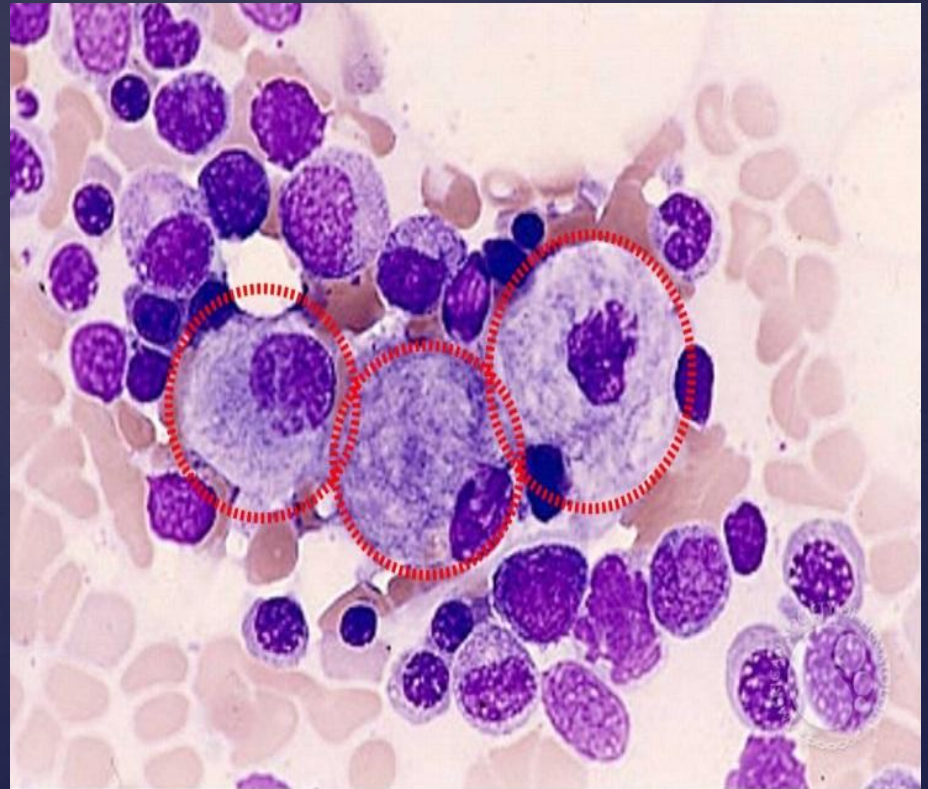
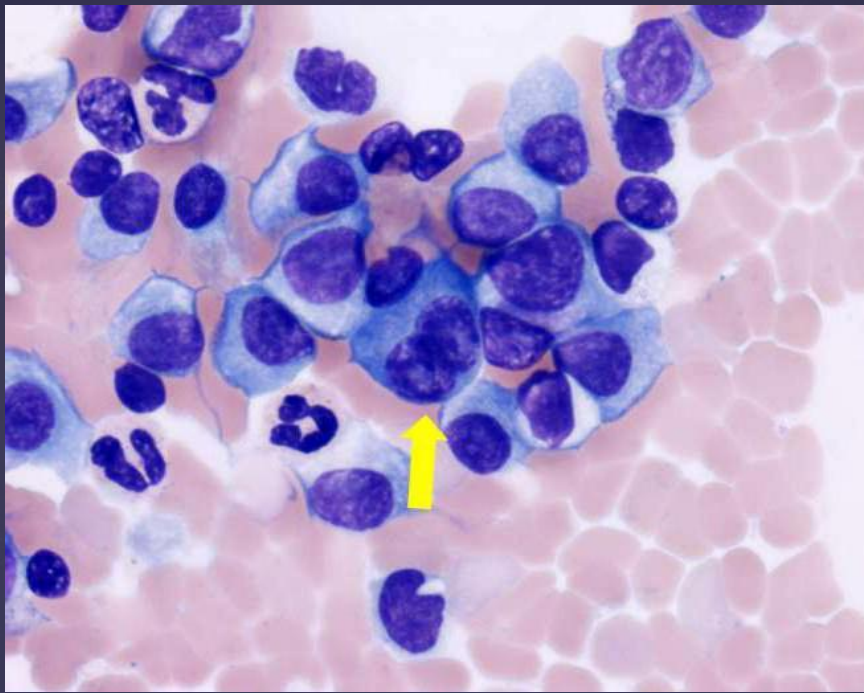
Клетки Гоше в печени



Клетки Гоше  
в селезенке



Клетки Гоше в костном  
мозге



# Классификация:

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа болезни Гоше:

- ❖ I тип – ненейронопатический (самый частый);
- ❖ II тип – инфантильный или острый нейронопатический;
- ❖ III тип – подострый нейронопатический.

При II и III типах БГ в патологический процесс вовлекается нервная система, поэтому их называют нейронопатическими.

# Клиническая картина.

## 1. Болезнь Гоше 1 типа (ненейропатический тип).

Наиболее распространенная форма заболевания, характеризующаяся сильно варьирующим сроком манифестации (от рождения до 80 лет), различной скоростью прогрессирования, неоднородной степенью вовлечения органов и выраженностью клинических проявлений от практически бессимптомных форм до признаков тяжелого поражения внутренних органов. У большинства (56%) пациентов заболевание имеет дебют в первое и второе десятилетие жизни.

Наиболее распространенными симптомами БГ 1 типа являются:

- спленомегалия (95%),
- гепатомегалия (87%),
- рентгенологически выявленные костные изменения (81%-),
- тромбоцитопения (50%),
- анемия (40%),
- задержка роста (34%),
- хронические боли в костях (27%) и костные кризы (9%-мучительные боли в костях, гиперемия и болезненность в области пораженных суставов, ограничение подвижности, лихорадка)

# Прогноз:

- ❖ В прошлом, в связи с отсутствием специфического лечения, пациенты с БГ 1 типа при раннем дебюте и развитии осложнений погибали рано. В настоящее время продолжительность жизни пациентов практически не отличается от общепопуляционных, и в целом меньше на 5- 10 лет за счет высокой ассоциации заболевания с онкогематологической патологией, особенно с множественной миеломой, а также карциномой печени и почек.



## 2. БГ 2 типа (инфантильный/острый нейронопатический тип).

Наиболее редкая форма заболевания от общей популяции пациентов, дебютирующая в первое полугодие жизни в виде тяжелой быстро прогрессирующей неврологической симптоматики, выраженной гепатоспленомегалии с развитием вторичных инфекционных осложнений, приводящих к смерти пациента в возрасте до 1-4 лет.

- ❖ Перинатально-летальная форма. Беременность обычно осложняется внутриутробной водянкой плода и его антенатальной смертью, либо преждевременными родами и смертью новорожденного в ближайшие сутки после рождения. В случае доношенной беременности, ребенок погибает в первые 3 месяца от респираторного дистресс-синдрома (РДС). Часто у новорожденных выявляется ихтиоз, наиболее выраженный на ступнях, ладонях и в местах кожных складок. Для данного фенотипа характерны неврологические и висцеральные нарушения, дисморфологические изменения лица

❖ Ранняя младенческая форма. Дебютирует в первые 6 месяцев жизни в виде клинического симптомокомплекса, включающего признаки поражения ЦНС и внутренних органов:

-выраженная гепатоспленомегалия;

-бульбарный синдром (дисфония, дисфагия, дизартрия);

-тризм;

-билатеральное фиксированное косоглазие;

-прогрессирующие пирамидные нарушения (тетрапарез, гиперрефлексия, спастичность мышц с ретракцией шеи, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексы);

-прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков;

-тонико-клонические и другие типы судорожных приступов, резистентных к терапии антиконвульсантами



Прогноз при БГ 2 типа крайне неблагоприятный, смерть пациентов наступает по причине дыхательной недостаточности вследствие аспирационной пневмонии или РДС на фоне бульбарных неврологических расстройств (нарушение глотания, поперхивание). Возраст гибели пациентов варьирует от раннего неонатального периода до 4 лет, в среднем составляя 9 месяцев.



### 3. Болезнь Гоше 3 типа (юношеский/хронический/подострый нейронопатический тип).

- ❖ Промежуточная форма между БГ 1 и 2 типов, характеризующаяся наряду с поражением паренхиматозных органов наличием неврологических проявлений. В отличие от БГ 1 типа, степень гепатоспленомегалии выражена больше, и поражение осевого скелета характеризуется бочкообразной деформацией грудной клетки и кифосколиозом позвоночника. По сравнению с БГ 2 типа неврологическая симптоматика возникает после висцеральных, костных и гематологических проявлений заболевания.
- ❖ В большинстве случаев БГ 3 типа характеризуется более поздним и широко варьирующим сроком дебюта от 1 мес до 14 лет и более медленным характером прогрессирования и разнообразной выраженностью неврологической симптоматики с дебютом в возрасте от 6 до 15 лет. Продолжительность жизни при БГ 3 типа в зависимости от клинических вариантов варьирует от 4 до 60 лет

## Основные и ранние неврологические проявлениями БГ 3 типа :

- глазодвигательные расстройства - окуломоторная апраксия (ОМА) и/или косоглазие (страбизм), которые длительное время могут оставаться единственным проявлением заболевания;
- миоклонии, постепенно нарастающие и переходящие в генерализованные тонико-клонические судороги.
- со временем прогрессирует экстрапирамидная ригидность, интеллектуальные нарушения (от незначительных изменений до тяжелой деменции),
- расстройства письма и речи,
- диффузная мышечная гипотония сменяется спастичностью.
- возможны изменения поведения, эпизоды психоза.

## Варианты болезни Гоше 3 типа:

- ❖ **3А тип** характеризуется преобладанием неврологических проявлений и обычно манифестирует в детском или подростковом возрасте.
- ❖ У пациентов с **3В типом** БГ преобладает поражение внутренних органов и костно-суставной системы, вовлечение в патологический процесс ЦНС может проявляться только глазодвигательными расстройствами в виде ОМА и страбизма. Обычно манифестирует в раннем возрасте гепатоспленомегалией, а костная патология проявляется в виде деформаций грудной клетки и выраженного кифосколиоза без костных болей и костных кризов.
- ❖ **3С тип БГ (сердечно-сосудистая форма)** – довольно редкий вариант хронический нейронопатической формы, проявляющийся гепатоспленомегалией; неатеросклеротическим поражением сердца и крупных сосудов в виде кальцификации сердечных клапанов, аорты и коронарных артерий и развитием застойной сердечной недостаточности; ОМА; помутнением роговицы; задержкой умственного развития, гидроцефалией и эпилепсией, не отвечающей на стандартную терапию антиконвульсантами

# Диагностика:

## 1. Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие: семейного анамнеза (наличие спленэктомии или перечисленных выше симптомов у родных братьев и сестер, задержки физического и полового развития; слабости, повышенной утомляемости, частых респираторных инфекций; проявлений спонтанного геморрагического синдрома (в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек) или длительных кровотечений при малых оперативных вмешательствах; болей в костях и суставах; давность, характер и локализацию болей, наличие в прошлом переломов костей; предшествующей спленэктомии (полной или частичной); неврологической симптоматики (глазодвигательная апраксия или сходящееся косоглазие, атаксия, потеря интеллекта, нарушения чувствительности и др.).

## 2. Физикальное обследование.

БГ тип 2, тип 3 отличаются характеризуются следующими признаками:

- задержка физического развития;
- задержка психомоторного развития
- геморрагический синдром,
- сплено-/ гепатоспленомегалия;
- асцит
- косоглазие
- судороги
- костные боли (костные кризы),
- нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом,
- патологические переломы,
- астенический синдром
- снижение интеллекта (от незначительных изменений до тяжелой деменции);
- экстрапирамидная ригидность;
- мозжечковые нарушения;
- расстройства речи, письма;
- поведенческие изменения, эпизоды психоза;
- миоклонии, постепенно нарастающие и переходящие в генерализованные тонико-клонические судороги.



## БГ тип 1 характеризуется:

- задержка роста,
- сплено-/ гепатоспленомегалия;
- геморрагический синдром,
- костные боли (костные кризы),
- нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом,
- патологические переломы,
- задержка физического и полового развития,
- астенический синдром.

### 3. Лабораторные исследования.

- ❖ Развернутый клинический анализ крови: у большинства больных с БГ выявляет тромбоцитопению, лейкопению и анемию, как проявления гиперспленизма.
- ❖ Б/Х анализ крови: снижение концентрации липопротеидов, железа, витамина В12, фолиевой кислоты, ионизированного кальция; повышение содержания иммуноглобулинов, повышение активности ферментов обычно бывает незначительным или умеренным с превалированием значения аспартатаминотрансферазы (АСТ) над аланинаминотрансферазой (АЛТ) и не коррелирует со степенью гепатомегалии или тяжестью поражения печени.
- ❖ Коагулограмма: регистрируют удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ).
- ❖ Биохимическим критерием точного диагноза является снижение активности фермента  $\beta$ -D-глюкозидазы.
- ❖ Всем пациентам с клиническими проявлениями БГ и снижением активности фермента  $\beta$ -D-глюкозидазы с целью верификации диагноза рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в гене GBA.

- ❖ Дополнительные методы исследования при болезни Гоше включают: определение концентрации и активности ряда биологически активных соединений, которые вырабатываются в избыточном количестве при активации макрофагов, нагруженных патологическим субстратом-хитотриозидазы в плазме крови и уровня глюкозилсфингозина.

#### 4. Инструментальная диагностика.

- ❖ Всем пациентам с клиническими проявлениями БГ рекомендовано проведение рентгенографии трубчатых костей скелета для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы.
- ❖ Изменения костной ткани при рентгенографии трубчатых костей могут быть представлены: истончением надкостницы, эндостальной зубчатостью и пониженной трабекулярностью; диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей (колбы Эрленмейера), повышением рентгенопрозрачности костной ткани; наличием кистовидных просветлений, очагами остеолизиса, остеосклероза и остеонекроза, патологическими переломами.
- ❖ МРТ и денситометрия.
- ❖ УЗИ печени и селезёнки.
- ❖ Фиброэластометрия.
- ❖ Электроэнцефалография у пациентов с неврологическими типами БГ.

# Лечение:

- ❖ Пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой пациентам с подтвержденным диагнозом БГ 1 типа без поражения нервной системы, с хроническим поражением нервной системы (БГ 3 тип), у которых имеются клинически значимые неневрологические проявления заболевания.
- ❖ Не рекомендована ферментная заместительная терапия при 2 типе БГ, так как не эффективна.
- ❖ В Российской Федерации зарегистрировано 3 лекарственных средства для проведения ФЗТ:
  - 1) **имиглуцераза**
  - 2) **велаглуцераза альфа** (показана для длительного лечения детей с болезнью Гоше 1 типа).
  - 3) **талиглуцераза альфа** (показана для лечения детей в возрасте от 2 до 18 лет с висцеральными или гематологическими проявлениями БГ).

- ❖ При развитии проявлений остеопороза для замедления и прекращения потери костной массы, повышения ее прочности, предотвращения переломов костей в комплексной терапии рекомендуется применять: альфакальцидол, холекальциферол, соли кальция.
- ❖ Не рекомендовано оперативное лечение костных кризов, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования.
- ❖ Не рекомендовано и не обосновано назначение препаратов железа больным с развернутой картиной БГ, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления».