

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., ассистент Моргун А. В.

### РЕФЕРАТ

На тему: «Болезнь Гоше».

Выполнила: врач-ординатор Черемных О. А.

*Отлично. все Моргуна*  
*25.02.19*  
*Моргуна*

Красноярск

2019

## **Оглавление**

1. Введение.
2. Классификация.
3. Клинические проявления
4. Диагностика.
5. Лечение.
6. Прогноз.
7. Список литературы.

## **Введение.**

Болезнь Гоше — это форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. Относится к группе орфанных заболеваний.

В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности  $\beta$ -глюкоцереброзидазы ( $\beta$ глюкозидазы) — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма.

Болезнь Гоше была впервые описана в 1882 г. Р. С. Е. Gaucher, который идентифицировал патогномичные для данного заболевания клетки — макрофаги, накапливающие липиды, которым в более позднее время было дано название - клетки Гоше.

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000. Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму, в связи с чем частота встречаемости БГ не зависит от пола.

В основе заболевания лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализующегося в регионе q21 на 1-й хромосоме. К настоящему времени описано около 350 различных мутаций этого гена, из которых 4 (N370S, L444P, 84GG, IVS2+1) встречаются наиболее часто и составляют 90% всех мутантных аллелей гена.

Фермент В-Дглюкозидаза находится внутри лизосом и отвечает за расщепление сложного липида — глюкоцереброзида на глюкозу и церамид. В результате недостаточной активности лизосомной В-Д-глюкозидазы не происходит полного расщепления глюкоцереброзидов и они накапливаются в макрофагах и моноцитах. Эти «нагруженные» липидами клетки и называются клетками Гоше, они являются патологическим субстратом болезни.

### **Классификация.**

В соответствии с наличием поражения ЦНС и его особенностями выделяют три типа болезни Гоше:

- тип I — без неврологических проявлений, наиболее частый вариант заболевания, отмечается данный тип у 94% пациентов с болезнью Гоше;
- тип II (острый нейронпатический) — встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением ЦНС, ведущим к летальному исходу (больные редко доживают до возраста 2 лет);
- тип III (хронический нейронпатический) — объединяет более разнородную группу больных, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

## **Клинические проявления.**

Основные клинические проявления болезни Гоше включают спленомегалию, гепатомегалию (увеличение объема печени более, чем в 1,25 раз; при УЗИ могут выявляться очаговые поражения печени - следствие ишемии и фиброза, функция как правило не нарушена), цитопению (сначала отмечается тромбоцитопения со спонтанным геморрагическим синдромом в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек, затем развиваются анемия и лейкопения с относительным лимфоцитозом и абсолютной нейтропенией) и поражение костей.

Тип I является наиболее частым клиническим вариантом болезни Гоше. Спектр клинических проявлений очень широкий: от бессимптомного течения до очень тяжелого с массивной гепато- и спленомегалией, глубокой анемией и тромбоцитопенией, выраженным истощением и тяжелыми, угрожающими жизни осложнениями (геморрагии, инфаркты селезенки, деструкция костей).

У детей наблюдается отставание в физическом и половом развитии; характерна своеобразная гиперпигментация кожных покровов в области коленных и локтевых суставов.

При болезни Гоше II типа основные симптомы появляются в первые 6 месяцев жизни. На ранних стадиях заболевания отмечаются мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования болезни появляются спастичность с характерной ретракцией шеи и сгибанием конечностей, глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазм и дисфагия. Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящие к смерти больного от апноэ, аспирационной пневмонии или дисфункции дыхательного центра головного мозга. На поздних стадиях развиваются тонико-клонические судорожные приступы, которые обычно резистентны к

противосудорожной терапии. Заболевание приводит к летальному исходу на первом-втором году жизни ребенка.

При болезни Гоше III типа неврологические симптомы возникают позднее, как правило, в возрасте 6—15 лет. Характерным симптомом служит парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом. Могут наблюдаться миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, появляются и прогрессируют экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм. Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных изменений личности до тяжелой деменции. Могут наблюдаться мозжечковые нарушения, расстройства речи и письма, поведенческие изменения, эпизоды психоза. В большинстве случаев течение заболевания — медленно прогрессирующее. Летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени. Продолжительность жизни пациентов с болезнью Гоше III типа может достигать 12—17 лет, в единичных случаях — 30—40 лет.

## Диагностика.

При наличии у пациента необъяснимого увеличения печени и селезенки, цитопении и симптомов повреждения костей следует думать о диагнозе болезни Гоше.

1. Определение активности кислой  $\beta$ -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови. Данное исследование является основой современной диагностики болезни Гоше.

Диагноз подтверждается при снижении активности фермента до уровня ниже 30% от нормального значения. Степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания. Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, служит значительное повышение активности сывороточной хитотриозидазы — гидролитического фермента, который синтезируется активированными макрофагами.

Имеется еще несколько лабораторных симптомов, которые характерны для болезни Гоше. Повышение уровня сывороточного ферритина, ангиотензинпревращающего фермента, хемокина CCL-18 отражают степень активности заболевания и могут использоваться как биомаркеры для оценки динамики на фоне лечения.

2. Молекулярный анализ позволяет верифицировать диагноз болезни Гоше, но не входит в список обязательных методов диагностики и используется, как правило, при дифференциальной диагностике в сложных клинических случаях или для научного анализа.
3. Морфологическое исследование костного мозга позволяет выявить характерные диагностические признаки — многочисленные клетки Гоше — и одновременно исключить диагноз гемобластоза, как причину цитопении и гепатоспленомегалии. Изредка единичные клетки с аналогичной морфологией (псевдо-Гоше клетки) встречаются при

других заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией клеток, например, при хроническом миелолейкозе и лимфопролиферативных заболеваниях и отражают перегрузку макрофагальной системы продуктами деградации клеток лейкоэмического клона.

4. УЗИ и КТ печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходные объемы органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии.
5. Рентгенография костей необходима для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Изменения костной ткани могут быть представлены диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера), очагами остеолизиса, остеосклероза и остеонекроза.
6. МРТ — более чувствительный метод, позволяющий выявить поражение костей (инфильтрацию костного мозга, остеонекрозы) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.

## **Лечение.**

Лечение заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии рекомбинантной глюкоцереброзидазой.

В Российской Федерации зарегистрировано 2 лекарственных препарата рекомбинантной глюкоцереброзидазы:

- имиглуцераза (Церезим), синтезируется клеточной линией, полученной из яичников китайских хомяков;
- велаглуцераза альфа (Вприв) – производится клеточной линией НТ-1080 фибробластов человека.

Имиглуцераза и велаглуцераза вводятся внутривенно капельно 1 раз в 2 недели.

У детей с болезнью Гоше начальная доза ЗФТ составляет:

- при I типе заболевания, протекающего без поражения трубчатых костей скелета, — 30 Ед/кг 2 раза в месяц;
- при I типе заболевания, протекающего с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей) — 60 Ед/кг 2 раза в месяц;
- при III типе заболевания — 120 Ед/кг 2 раза в месяц.

При болезни Гоше II типа ЗФТ неэффективна, поскольку рекомбинантная глюкоцереброзидаза не проникает через гематоэнцефалический барьер.

## **Прогноз.**

При болезни Гоше I типа прогноз – благоприятный в случае своевременного назначения ЗФТ. При развитии необратимых поражений костно-суставной системы показано хирургическое ортопедическое лечение для коррекции ортопедических дефектов. При поражении жизненно важных внутренних органов прогноз определяется степенью дисфункции пораженных органов и развитием осложнений.

## Список литературы.

1. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение болезни Гоше», 2014.
2. Лукина Е.А. Болезнь Гоше, 2011. – с. 54.
3. Белогурова М.Б. «Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение болезни Гоше»./Педиатрия и детская хирургия. - №3. 2010г, с.43-48.
4. Гундобина О.С, Комарова Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.С., Мовсисян В.С. Болезнь Гоше у детей. //Педиатрическая фармакология, том 10 №6, 2013г с. 72-75
5. Ракович А. Э., Татусь Я. С., Даниленко О. А., Белохвостик Д. И. Болезнь Гоше // Молодой ученый №14, 2018. с. 147-148.