

# Болезнь Гоше



# Болезнь Гоше

## (глюкозилцерамидлипидоз)

БОЛЕЗНЬ ПОЛУЧИЛА СВОЕ НАЗВАНИЕ ПО ИМЕНИ ФРАНЦУЗСКОГО ВРАЧА ФИЛИППА ГОШЕ, КОТОРЫЙ ВПЕРВЫЕ ОПИСАЛ ЕЕ В 1882 Г. У ПАЦИЕНТА С УВЕЛИЧЕННОЙ ПЕЧЕНЬЮ И СЕЛЕЗЕНКОЙ.

САМОЕ РАСПРОСТРАНЕННОЕ ИЗ ВСЕХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАКОПЛЕНИЕМ ЛИПИДОВ В ЛИЗОСОМАХ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ: НА 40000-60000 НАСЕЛЕНИЯ ПРИХОДИТСЯ МЕНЕЕ ОДНОГО БОЛЬНОГО С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ.

# Болезнь Гоше (глюкозилцерамидлипидоз)

НАСЛЕДСТВЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С АУТОСОМНО-  
РЕЦЕССИВНЫМ ТИПОМ

НАСЛЕДОВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ МУТАЦИЕЙ ГЕНА  
КОНТРОЛИРУЮЩЕГО

СИНТЕЗ ФЕРМЕНТА 7-D-ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДАЗЫ

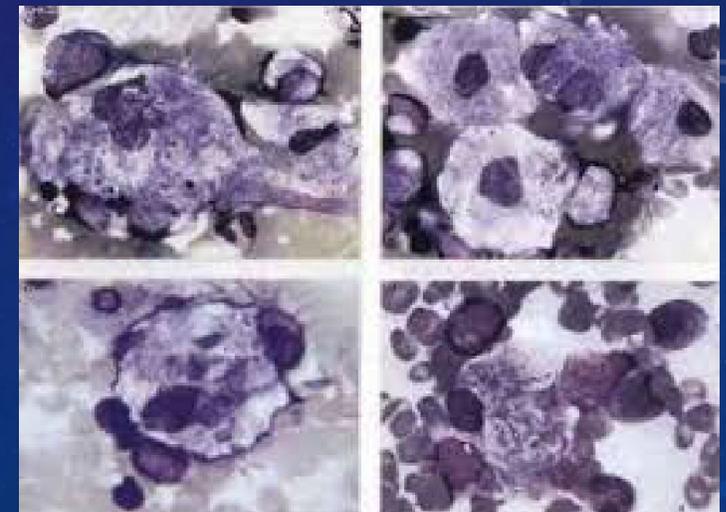
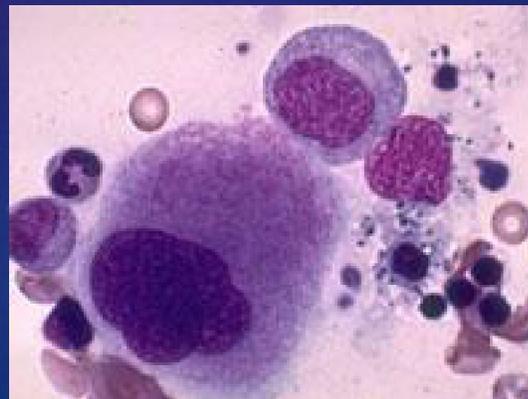
# Патогенез

## 7-D-ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДАЗА:

- УЧАСТВУЕТ В ГИДРОЛИЗЕ ГЛЮКОЗИЛЦЕРАМИДА НА ГЛЮКОЗУ И ЦЕРАМИД
- ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ ГЕНА, СНИЖАЕТСЯ АКТИВНОСТЬ ЭТОГО ФЕРМЕНТА, В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕГО ГЛЮКОЗИЛЦЕРАМИД НАКАПЛИВАЕТСЯ В ЛИЗОСОМАХ МАКРОФАГОВ – «КЛЕТКАХ ГОШЕ»

«КЛЕТКИ ГОШЕ» НАХОДЯТСЯ ВО МНОГИХ ТКАНЯХ, НО ИЗОБИЛИЕ ИХ В:

- КРАСНОЙ ПУЛЬПЕ СЕЛЕЗЕНКИ
- СИНУСОИДАХ ПЕЧЕНИ
- ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ
- КОСТНОМ МОЗГЕ



# Патогенез

ПРОЦЕСС НАКОПЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИВОДИТ К НАРУШЕНИЮ ФУНКЦИИ  
МАКРОФАГОВ И, КАК СЛЕДСТВИЕ ЭТОГО, К ПОЛИСИСТЕМНОМУ  
ЗАБОЛЕВАНИЮ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОТОРОГО СВОДЯТСЯ К  
ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИИ И ПОСТЕПЕННОМУ  
ЗАМЕЩЕНИЮ КОСТНОГО МОЗГА МАКРОФАГАМИ, НАГРУЖЕННЫМИ  
ГЛИКОЛИПИДАМИ, ЧТО СОДЕЙСТВУЕТ РАЗВИТИЮ СИМПТОМОВ УГНЕТЕНИЯ  
НОРМАЛЬНОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ.

# Классификация

РАЗЛИЧАЮТ 3 ТИПА БОЛЕЗНИ ГОШЕ:

1 ТИП – НЕНЕЙРОНОПАТИЧЕСКИЙ

2 ТИП – НЕЙРОНОПАТИЧЕСКАЯ ИНФАНТИЛЬНАЯ ФОРМА

3 ТИП – ПОДОСТРАЯ НЕЙРОНОПАТИЧЕСКАЯ (ЮВЕНИЛЬНАЯ) ФОРМА

# Клиническая картина

## 1 ТИП – НЕНЕЙРОНОПАТИЧЕСКИЙ

САМЫЙ РАСПРОСТРАНЕННЫЙ, ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ И НЕ ЗАТРАГИВАЕТ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ДАННЫЙ ФЕНОТИП ЧАЩЕ ВСТРЕЧАЕТСЯ СРЕДИ ЕВРЕЕВ-АШКЕНАЗИ.

НА ПЕРВЫЙ ПЛАН ВЫСТУПАЕТ УВЕЛИЧЕНИЕ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СЕЛЕЗЕНКИ.

ПОРАЖЕНИЕ СКЕЛЕТА - ОДНО ИЗ ГЛАВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ДИСКОМФОРТА И СТОЙКОЙ ИНВАЛИДИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ.

ПОРАЖЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ЯВЛЯЕТСЯ СЛЕДСТВИЕМ НАКОПЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ОСТЕОКЛАСТАХ, ЗАМЕЩЕНИЕМ НОРМАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КОСТНОГО МОЗГА ИНФИЛЬТРАТАМИ КЛЕТОК ГОШЕ, ЧТО СОПРОВОЖДАЕТСЯ НАРУШЕНИЕМ НОРМАЛЬНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В КОСТНОЙ ТКАНИ.

НАКОПЛЕНИЕ КЛЕТОК ГОШЕ В КОСТНОМ ВЕЩЕСТВЕ ВЫЗЫВАЕТ ПОЯВЛЕНИЕ ОСТЕОЛИТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ -> ОТЕК -> УВЕЛИЧЕНИЕ ВНУТРИКОСТНОГО ДАВЛЕНИЯ -> ИНФАРКТ КОСТНОГО МОЗГА -> БОЛЕВЫЕ СИМПТОМЫ ПО ТИПУ «КОСТНОГО КРИЗА» ПРОТЕКАЮЩИЕ С ОСТРЫМИ БОЛЯМИ

# Клиническая картина (продолжение)

## ТИП 2 – НЕЙРОНОПАТИЧЕСКАЯ ИНФАНТИЛЬНАЯ ФОРМА

СРЕДНИЙ ВОЗРАСТ НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ 3-5 МЕС, НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ (ТЯЖЕЛЫЕ СУДОРОЖНЫЕ ПРИСТУПЫ, ГИПЕРТОНУС, АПНОЭ, ВЫРАЖЕННАЯ ЗАДЕРЖКА УМСТВЕННОГО РАЗВИТИЯ) ПРОЯВЛЯЮТСЯ К 6 МЕС.

ЭТОТ ТИП ЗАБОЛЕВАНИЯ, НЕ ИМЕЮЩИЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ, В СРЕДНЕМ, К 9 МЕС ПРИВОДИТ К ЛЕТАЛЬНОМУ ИСХОДУ, КАК ПРАВИЛО, ВСЛЕДСТВИЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА.

# Клиническая картина (продолжение)

ТИП 3 – ПОДОСТРАЯ НЕЙРОНОПАТИЧЕСКАЯ (ЮВЕНИЛЬНАЯ) ФОРМА

МОЖЕТ НАЧИНАТЬСЯ КАК В ДЕТСТВЕ, ТАК И У ВЗРОСЛЫХ.

БОЛЬШИНСТВО БОЛЬНЫХ ЭТИМ ТИПОМ – ДЕТИ С МЕДЛЕННО ПРОГРЕССИРУЮЩИМ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ. ОТМЕЧАЕТСЯ СВОЕОБРАЗНАЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА.

ПЕРВЫМ НЕВРОЛОГИЧЕСКИМ ПРИЗНАКОМ ЯВЛЯЕТСЯ, КАК ПРАВИЛО, ОКУЛОМОТОРНАЯ АПРАКСИЯ, РАССТРОЙСТВО ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ. ПО МЕРЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРИСОЕДИНЯЕТСЯ АТАКСИЯ, МЫШЕЧНАЯ СПАСТИЧНОСТЬ И СЛАБОУМИЕ.

НАРЯДУ С ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИЕЙ В ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ВОВЛЕКАЮТСЯ И ДРУГИЕ ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ. БЕЗБОЛЕЗНЕННАЯ, КАК ПРАВИЛО, СЛУЧАЙНО ОБНАРУЖИВАЕМАЯ СПЛЕНОМЕГАЛИЯ – ОБЫЧНО САМЫЙ РАННИЙ СИМПТОМ ВСЕХ ТРЕХ ТИПОВ.



1 ТИП  
ТИП

2 ТИП

3

# Клиническая картина (продолжение)

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ



ЭРИТРОЦИТОВ, ГЕМОГЛОБИНА, ТРОМБОЦИТОВ, ЛЕЙКОЦИТОВ

ГЕПАТО-/СПЛЕНОМЕГАЛИЯ

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

# Диагностика

- КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ОАК, УЗИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ);

## СПЕЦИФИЧНЫЕ ТЕСТЫ:

- ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ БЕТА-ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДАЗЫ (ФЕРМЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА) – СНИЖЕНА ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ
- ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ХИТОТРИОЗИДАЗА – ПОВЫШЕНА ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ
- СЕКВЕНИРОВАНИЕ ЭКЗОНОВ И ПРИЭКЗОННЫХ УЧАСТКОВ ИНТРОНОВ ГЕНА GVA (ДНК-ДИАГНОСТИКА) - ИДЕНТИФИЦИРОВАНО ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО МУТАЦИЙ ГЕНА GVA, ПРИВОДЯЩИХ К РАЗВИТИЮ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

# Дифференциальная диагностика

С ДРУГИМИ ЛИЗОСОМНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ НАКОПЛЕНИЯ:

- БОЛЕЗНЬ НИМАНА-ПИКА
- БОЛЕЗНЬ ВОЛЬМАНА
- GM1 – ГАНГЛИОЗИДОЗ
- ГАЛАТОСИАЛИДОЗ

С ДРУГИМИ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ОБМЕНА:

- ГЛИКОГЕНОЗ
- ТАЛАССЕМИЯ
- ГЕМОФИЛИЯ
- ХРОНИЧЕСКАЯ ГРАНУЛЕМАТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ

С ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ:

- ВРОЖДЕННАЯ ОКУЛОМОТОРНАЯ АПРАКСИЯ
- ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ
- ОСТЕОМИЕЛИТ
- КОСТНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ
- ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ

# Лечение

**ЦЕРЕДАЗА** – АЛГЛУЦЕРАЗА, МОДИФИЦИРОВАННАЯ ФОРМА ФЕРМЕНТА ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДАЗЫ (БОЛЕЗНЬ ГОШЕ 1 ТИПА)

**ЦЕРЕЗИМ** – ИМИГЛЮЦЕРАЗА, РЕКОМБИНАНТНАЯ МАКРОФАГ-НАЦЕЛЕННАЯ В-ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДАЗА (БОЛЕЗНЬ ГОШЕ 1 И 3 ТИПА)

**ЭЛИГЛУСТАТ** – ИНГИБИТОР ФЕРМЕНТА ГЛЮКОЗИЛЦЕРАМИДСИНТАЗА, ПРИМЕНЯЕМЫЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГОШЕ ПЕРВОГО ТИПА. ПОЛУЧИЛ СТАТУС ОРФАННОГО ПРЕПАРАТА И ОДОБРЕН ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ: США(2014)