

Болезнь Гоше

Теипов А

- **Болезнь Гоше (БГ)** –генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомного фермента β -D-глюкозидазы.
- Врожденная недостаточность этого фермента ведет к накоплению глюкоцереброзида в клетках ретикулоэндотелиальной системы, особенно в печени, селезенке и костном мозге.

Эпидемиология

- Частота БГ в общей популяции 1:40000.
- Среди евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота встречаемости этого заболевания является более высокой: до 1 на 450 человек

Классификация болезни Гоше

- Тип 1 – не-нейропатический (самый частый)
- Тип 2 – инфантильный или острый нейропатический
- Тип 3 – подострый нейропатический

Этиология и патогенез

- БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу
- Ген β -D-глюкозидазы картирован на хромосоме (1q21)
- Описано более 200 различных мутаций, приводящих к дефекту фермента (снижению его стабильности и активности). Наиболее частые: L444P, характерна для типа 3 БГ; N370S – для типа 1 БГ

Основные клинические симптомы БГ типа 1

- Гепатоспленомегалия
- Астенический синдром
- Геморрагический синдром
- Костные боли, в том числе костные кризы
- Нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом
- Патологические переломы
- Отставание в физическом и половом развитии

Костные кризы при БГ

- Мучительные боли в костях
- Гиперемия и болезненность в области пораженных суставов
- Резкое снижение двигательной активности
- Лихорадка
- В общем анализе крови – лейкоцитоз, ↑ СОЭ

Основные клинические симптомы БГ типа 2

- Гепатоспленомегалия
- Мышечная гипотония
- Задержка и регресс психомоторного развития
- Спастичность мышц с ретракцией шеи
- Глазодвигательные нарушения, билатеральное фиксированное косоглазие
- Тризм
- Ларингоспазм
- Дисфагия, осложняющаяся аспирационной пневмонией
- Бульбарные нарушения
- Тонико-клонические судороги

Основные клинические симптомы БГ типа 3

- Гепатоспленомегалия
- Неврологические симптомы сходны с таковыми при типе 2, но менее тяжело выражены:
 - окуломоторные расстройства
 - миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги
 - снижение интеллекта
 - экстрапирамидная ригидность
 - мозжечковые нарушения
 - расстройства речи, письма
 - поведенческие изменения, эпизоды психоза

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Обнаружение характерных клинических признаков заболевания
- Измерение активности β -D-глюкозидазы в лейкоцитах и хитотриозидазы в сыворотке крови
- Молекулярно-генетический анализ

Изменения при БГ, выявляемые рутинными лабораторно-инструментальными методами

- В ОАК: тромбоцитопения, лейкопения и анемия, как проявления гиперспленизма
- По данным УЗИ и МРТ: очаги, как с повышенной, так и с пониженной интенсивностью сигнала – зоны ишемии и фиброза
- На R-граммах трубчатых костей: истончение надкостницы; вздутие дистальных метафизов бедра в виде булавы или колбы – «колбочки Эрленмейера»; переломы; очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей
- По данным денситометрии: системная остеопения, остеопороз

Терапия

- Патогенетическая
(ферментозаместительная)
- Симптоматическая
 - А) Комплексная терапия проявлений
остеопороза
 - Б) Ортопедическая коррекция
 - В) Лечение сопутствующих заболеваний

Ферментозаместительная терапия болезни Гоше

Имиглюцераза (Церезим) является аналогом человеческого фермента β -глюкоцереброзидазы, полученным по рекомбинантной ДНК-технологии.

Имиглюцераза показана для использования в качестве пожизненной ферментной заместительной терапии больных с подтвержденным диагнозом болезни Гоше типов 1 и 3, у которых имеются клинически значимые не-неврологические проявления болезни.

Ферментозаместительная терапия болезни Гоше

- Терапия *имиглуцеразой* оказывает такое же действие, как и природный фермент, представляя источник действующей глюкоцереброзидазы в клетки, где есть ее дефицит и снижает накопление глюкоцереброзида.
- Под действием *имиглуцеразы* происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов.

Ведение больных на ферментозаместительной терапии

- В связи с гетерогенностью болезни Гоше доза *Церезима* для каждого пациента должна подбираться индивидуально.
- *Имиглюцераза* вводится каждые 2 недели путем внутривенной инфузии медленно.
- Доза препарата может повышаться или снижаться, в зависимости от успешности достижения клинических целей на основании оценки клинических проявлений. Первоначальная доза, как правило, составляет 30-60 ЕД/кг.

Симптоматическая терапия БГ

Комплексная терапия проявлений остеопороза направлена на:

- ✓ Замедление и прекращение потери костной массы
 - ✓ Повышение ее прочности
 - ✓ Предотвращение переломов костей
-
- Бисфосфонаты
 - Альфакальцидол
 - Соли кальция
 - Остеогенон

Принципы мониторинга ферментной терапии болезни Гоше

	Первичное обследование	Каждые 3-4 мес.	Каждые 6 мес.	Каждые 12 мес.
Гемоглобин	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Тромбоциты	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
АСТ,АЛТ	<input type="checkbox"/>			
Хитотриозидаза	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Размер печени по данным УЗИ или МРТ	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
Размер селезенки по данным УЗИ или МРТ	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
Рентгенография бедренных костей	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
МРТ бедренных костей	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Остеоденситометрия	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>

Прогноз

- Прогноз БГ при типах 1 и 3 зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз, предотвращая инвалидизацию.
- Методы эффективной терапии для типа 2 БГ не описаны. При типе 2 БГ прогноз крайне неблагоприятный (летальный исход на 1-2 году жизни).

Патогенетическая терапия

- Уменьшение проявлений гиперспленизма
- Регресс патологических изменений пораженных органов и восстановление их функций
- Улучшение показателей физического развития
- Снижение количества интеркуррентных заболеваний
- Прекращение костных кризов
- Улучшение качества жизни больных с БГ

Клинический случай *пациентка Ч.Е., 1997 г. р*

- С 1.5 лет – увеличение размеров живота
- В декабре 2001 (4 года) впервые выявлена спленомегалия.

Диагноз: Трехростковая цитопения неуточненного генеза.
Лечение не проводили.

- В ноябре 2002 (5 лет) – повторное обследование по м/ж.
Диагноз: Спленомегалия неуточненного генеза,
гипохромная анемия неуточненного генеза. Болезнь
накопления?
- В мае 2003 (5 лет 10 мес) госпитализация в НЦЗД РАМН.

Клинический случай: пациентка Ч.Е., 1997 г.р.

Дата, возраст	05.2003 (5л 10 мес)	12.2004 (7л 5мес)	05.2005 (7л10мес)	12.2006 (9л 5мес)	07.2007 (10 лет)	09.2008 (11 лет)
Рост, вес	102 см, 16.5 кг	110 см, 19 кг	113 см, 20.5 кг	121.5 см, 22.5 кг	130 см, 24 кг	134 см, 28 кг
Спленомегалия	+7 см	+12 см	+8 см	+6 см	+3 см	у ребра
Гепатомегалия	+3.5 см	+6 см	+3 см	+2.5 см	+1.5 см	-
НВ	92 г/л	86 г/л	109 г/л	118 г/л	120 г/л	128 г/л
Тромбоциты	82 тыс	58 тыс	75 тыс	107 тыс	148 тыс	171 тыс
В-D-глюкозидаза	0.7 нМ/мг/час (норма 4.7-19)					
Хитотриозидаза	20050 нМ/мл/час	21050 нМ/мл/час	5575 нМ/мл/час	4916 нМ/мл/час	-	1941 нМ/мл/час
Денситометрия	остеопения			МПК в норме		
Диагноз	Болезнь Гоше, тип I					
Терапия	-	Церезим 30 ед/кг 1 раз в 14 дней в/в кап.				

Клинический случай пациент Г.А., 2004 г. р.

- В **возрасте 2 мес. (01.2005)** – снижение уровня НВ до 106 г/л; по данным УЗИ – спленомегалия. Терапия: препараты железа.
 - В **январе 2006** – при госпитализации в Морозовскую ДКБ по поводу ОРВИ – гепатоспленомегалия. Стернальная пункция – клетки Гоше.
 - В **феврале 2006** в МГНЦ РАМН выявлено снижение β -D-глюкозидазы до 1.8 нМ/мг/час и повышение уровня хитотриозидазы до 9516 нМ/мл/час. Диагноз: Болезнь Гоше.
 - **22.02.2006** ребенок консультирован психоневрологом в КДЦ НЦЗД РАМН и выявлена следующая неврологическая симптоматика: задержка темпов моторного развития; экспрессивная речь отсутствует; симптом Грефе, учащенное моргание; альтернирующее сходящееся косоглазие; миатонический синдром, более выраженный в н/конечностях; снижение сухожильных рефлексов.
- Диагноз: Болезнь Гоше III тип.

Клинический случай

пациент Г.А., 2004 г. р.

- В **апреле 2006** - госпитализация в НЦЗД РАМН : печень +3.5+4.5 см, селезенка до +20 см из-под края реберной дуги, плотной консистенции; в ОАК: НВ 90 г/л; тромбоциты 114 тыс.
- С **18.04.2006** - ФЗТ в дозе 40 ед/кг 1 раз в 14 дней, с последующим повышением дозы до 120 ед/кг (в течение 2 мес).
- В **октябре 2006** - печень +2.0+2.5 см, селезенка до +12 см из-под края реберной дуги; прибавил в весе 2 кг; нормализовались показатели ОАК (НВ 121 г/л, тромбоциты 214 тыс.).

Неврологический статус:

- исчезновение с-ма Грефе;
- нарастание мышечного тонуса;
- улучшение координаторных и двигательных навыков;
- активная наработка словарного запаса (более 20 слов);
- сохраняется сходящееся косоглазие.

Клинический случай пациент Г.А., 2004 г.

В **марте 2008** (3г 5 мес) – контрольная госпитализация в НЦЗД РАМН : Вес 16 кг, рост 95 см; печень +1 см, селезенка до +3 см из-под края реберной дуги, уплотнена; в ОАК: НВ 122 г/л; тромбоциты 234 тыс.

Дата	НВ (г/л)	Эр.(10/12/л)	Лейк(10/9/л)	ТВ (10/9/л)	СОЭ мм/ч
18.04.06	90	4.48	5.5	114	10
17.10.06	121	4.59	6.0	214	11
27.02.07	125	4.58	5.9	213	10
08.08.07	125	4.49	5.9	219	4
07.03.08	122	4.62	7.1	234	4

Клинический случай

пациент Г.А., 2004 г. р.

За время наблюдения в течение 20 месяцев у пациента с болезнью Гоше типа 3, получающего ФЗТ в высоких дозах (120 ед 1 раз в 14 дней) характер клинической картины был следующим:

- ребенок вырос на 16 см, прибавил в весе 6 кг,
- при пальпации живот уменьшился в объеме, значительно сократились размеры селезенки и печени,
- нормализовались гематологические показатели,
- резко снизился уровень хитотриозидазы до 527,5 нМ/мл/час,
- значительно улучшилась УЗ картина (сократились линейные размеры селезенки и печени, восстановилось соотношение I сегмента и левой доли печени, нормализовались доплерографические показатели портального кровотока, характер сосудистого рисунка печени стал более выраженным).

Клинический случай

пациент Г.А., 2004 г. р.

Отмечается выраженная положительная динамика со стороны ЦНС в виде:

исчезновения симптома Грефе,

- нарастания мышечного тонуса,
- улучшения координаторных и двигательных навыков,
- идет активная наработка словарного запаса (более 50 слов).
- Регулярное проведение ФЗТ у данного ребенка привело к постепенному регрессу патологических изменений пораженных органов и восстановлению их функций.
- На фоне терапии отмечено значительное улучшение показателей физического развития, снижение количества интеркуррентных заболеваний.

Спасибо за внимание