

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

Сушанло Х.М.

Кыргызско – Российский Славянский Университет, г. Бишкек

Резюме: сделан обзор генных мутаций, этнических различий, патогенеза, полиморфизма клиники, диагностики и современного лечения болезни Гоше.

Ключевые слова: лизосомы, клетки Гоше, фермент глюкоцереброзидаза, нейронопатия, органомегалия, оссалгия, костные кризы, фермент-заместительная терапия.

GAUCHER DISEASE

Suchanlo H. M.

Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek city

Resume – It is made the review of genovariations, ethnic differences, pathogenesis, polymorphism of clinic, diagnostic and present-day treatment of Gaucher's disease.

Key words: lysosome, Gaucher's cells, ferment of cerebroside lipodosis, organomegaly, ossalgia, osseous crisis, ferment - replacement therapy.

ГОШЕ ДАРТЫ

Сушанло Х.М.

Кыргыз-Россия Славян Университети, Бишкек ш.

Резюме – гендик бузулуштардына, этникалык өзгөчөлүктөргө, патогенез, клиникалык полиморфизмдин жана Гоше дартынын заманбап дарылоосуна сереп жазалган.

Негизги сөздөр: лизосомы, Гоше клеткалары, глюкоцереброзидаза ферменти, нейронопатия, органомегалия, оссалгия, сөөк кризидери, фермент-толтурулуучу терапия.

Болезнь Гоше относится к лизосомным болезням накопления.

Лизосомы представляют собой специализированные цитоплазматические мембранные структуры, основная функция которых - ферментативное расщепление различных макромолекул. Активность лизосомных ферментов столь велика, что если бы мембрана лизосом разрушилась, то клетка тотчас бы подверглась само перевариванию. Из наследственных лизосомных болезней накопления наиболее распространенной является болезнь Гоше - E 75 по МКБ 10. Передается аутомно-рецессивным путем. Частота в популяции болезни Гоше составляет 1 случай на 45 000 – 100 000. Гораздо чаще заболевание встречается среди евреев ашкенази – 1 случай на 450-500 человек. В основе заболевания лежит мутация гена, ответственного за синтез фермента в D-глюкоцереброзидазы участвующего в расщеплении глюкозилцерамида на глюкозу и церамид.

Впервые эту болезнь описал в 1882 году французский врач Филипп Чарльз Эрнест Гоше у пациента с увеличенной печенью и селезенкой. В 1924 году было выделено жировое вещество из селезенки пациентов с болезнью Гоше, 1934 году выделен глюкоцереброзид, а в 1964 году - открыт фермент глюкоцереброзидаза. Ген в D-глюкоцереброзидазы локализован на длинном плече хромосомы 1 (регион q21q31). Известны более 200 мутаций этого гена, причем корреляций между определенными мутациями и клиническими проявлениями заболевания не существует. Наиболее распространены мутации: N370S, L444P, IVS2+1,

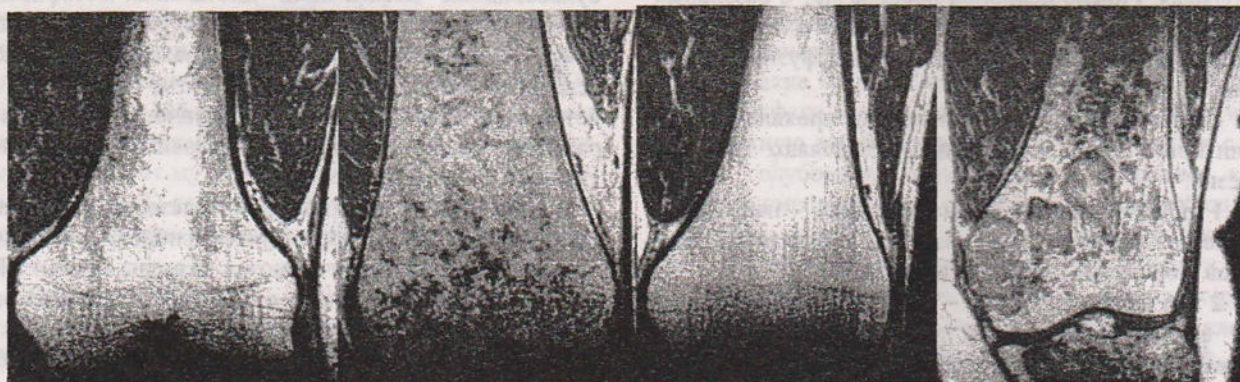
84QQ. Среди евреев ашкенази они выявляются в 90-95% случаев, реже у больных другой национальности. У пациентов с болезнью Гоше в Польше и Японии чаще встречается мутация L444P. В Японии не регистрируется мутация N370S, но распространена F2131. Т.е. вид мутации имеет этническую зависимость. Распределение больных по полу одинаково.

В результате недостаточного количества или активности в D-глюкоцереброзидазы, которая состоит из 497 аминокислот и присутствует в лизосомах всех тканей и органов, происходит накопление нерасщепленных липидов в лизосомах макрофагов различных тканей. Такие нагруженные нерасщепленным субстратом макрофаги называются клетками Гоше. Они имеют типичную морфологию. Это крупные клетки с пенистой голубоватой цитоплазмой и большим, компактным, смещенным к периферии ядром. Наибольшее количество клеток Гоше концентрируется во внутренних органах, сначала в селезенке, затем в печени, костях скелета, костном мозге, легких - отсюда термин «болезнь накопления». Помимо морфологии, клетки Гоше имеют ряд функциональных особенностей. Они имеют большую продолжительность жизни, стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-10), фактора некроза опухоли, макрофагального колониестимулирующего фактора. Большое скопление клеток Гоше в паренхиме органов приводит к увеличению их размеров, а в сочетании с воздействием метаболической активности клеток Гоше вызывают необратимые изменения в тканях и органах, нарушение их функции. IL-6 стимулирует костную резорб-



Основной причиной стойкой инвалидизации при болезни Гоше является поражение скелета. Изменения в костной ткани - следствие замещения нормальных элементов костного мозга инфильтратами клеток Гоше, которое сопровождается нарушением нормальных физиологических процессов. Костная патология наблюдается у 75% пациентов, страдающих болезнью Гоше. В первую очередь обычно поражается бедренная кость, затем другие трубчатые кости и позвоночник. Накопление клеток Гоше в костном веществе вызывает появление остеолитических очагов, что приводит к отеку, увеличению внутрикостного давления и

острым болевым ощущениям, которые известны как «костные кризы». Костные кризы имеют подострое начало (12-36 часов), сильнейшие оссалгии, высокую лихорадку, и локальные проявления (резкая болезненность, припухлость), что часто ставится ложный диагноз остеомиелита. Для диагностики костных проявлений болезни Гоше проводят рентгенографию (определяет характерные изменения анатомии кости и качественную оценку тяжести остеопороза) и МРТ (выявляет изменения структуры и аномалии кости у 95% больных).



Колбы Эрленмейера

Болезнь Гоше 2 типа – острая нейронопатическая – наиболее тяжелая форма болезни. Клинически проявляется спленогепатомегалией, тяжелым поражением ЦНС (страбизм, дисфагия, ларингеальный стридор, спастичность, тонико-клонические судороги, бульбарные расстройства), выраженной гипотонией, быстро

прогрессирующей кахексией. Большинство больных умирает до 3 лет.

3 тип болезни Гоше – хроническая нейронопатическая форма – характеризуется комбинацией поражений ЦНС и внутренних органов с постепенным прогрессированием. Имеет три подтипа.

При 3а типе висцеральные проявления умеренно выражены, но значительны поражения ЦНС. Характерны лицевые гримасы, дисфагия, постепенно прогрессирующая экстрапирамидальная ригидность, тризм, ларингоспазм, расстройство письма и речи, горизонтальный парез взора, снижение интеллекта, изменение поведения, эпизоды психоза. Продолжительность жизни составляет 12-17 лет, реже 30-40 лет.

Для 3в типа характерна умеренно выраженная неврологическая симптоматика, преобладает органомегалия и другие системные проявления.

3с тип очень редкий. Он встречается главным образом у палестинских арабов. Все пациенты гомозиготны по мутации D409H. У больных наблюдается окуломоторная атаксия, помутнение роговицы, поражение клапанов сердца с их кальцификацией.

Дифференциальный диагноз при болезни Гоше проводят: лейкоemia, лимфома, нарушение свертываемости крови, гемофилия, остеомиелит, болезнь Пертеса, костный туберкулез, ревматические заболевания, вирусный гепатит.

Диагностика болезни Гоше основывается на оценке:

клинической картины, семейного анамнеза, снижение активности фермента в D-глюкоцереброзидазы менее 30% от нормы в лейкоцитах крови или фибробластах кожи, генетическом исследовании (выявлении специфических мутаций), значительного повышения активности фермента хитотриозидазы (ХТ) плазмы крови.

Основным критерием диагностики болезни Гоше является выявление дефицита в D-глюкоцереброзидазы. Необходимы и дополнительные методы исследования: клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, биохимический анализ крови (общий белок и фракции, АСТ, АЛТ, фракции билирубина, холестерин, глюкоза, щелочная фосфатаза, другие по показаниям), коагулограмма (протромбиновый индекс, фибриноген, тромбиновое время), определение уровня сывороточных иммуноглобулинов, УЗИ или МРТ органов брюшной полости, рентгенография бедренных костей с захватом коленного сустава, МРТ пораженных костей, денситометрия, ЭКГ и ЭХО-КГ, ЭЭГ и МРТ (при нейропатических типах болезни Гоше).

Современный этиотропный метод лечения болезни Гоше – ферментная заместительная терапия. Используется при 1 и 3в-типах.

Вначале применялся препарат альглоцераза (Ceredase), получаемый из человеческой плаценты, затем генетически модифицированный синтетический препарат имиглоцераза (Cerezyme). В настоящее время во всем мире используют только рекомбинантный аналог фермента. Имиглоцераза вводится в/в капельно за 2 часа 2 раза в неделю. Начальная доза на одно введение при болезни Гоше 1 типа 30-40ед/кг без поражения скелета и 60ед/кг при наличии поражения костей. При 3 типе у детей – 100-120ед/кг. Доза имиглоцераза (Cerezyme) подбирается индивидуально. Первым результатом является улучшение гематологических и висцеральных параметров, а продолжение лечения останавливает процесс развития заболевания, снижает выраженность костных нарушений и улучшает качество жизни больных. Во всем мире около 5000 больных с болезнью Гоше получают внутривенно фермент заместительную терапию- глюкоцереброзидазу (Cerezyme).

Благодаря успехам генетики и современной медицинской науки появилось эффективное лечение еще одной наследственной фатальной болезни. Становится реальностью фермент-терапия, которая уменьшает боль и страдания многих людей, дарит безнадежным пациентам надежду на полноценную жизнь.

Литература:

1. Финогенова Н.А. «Современные подходы диагностики и лечения болезни Гоше» Москва.2011.-№6-С.23-44.
2. Hollak CE, Maas M, Aerts JM. Clinically relevant therapeutic endpoints in type I //Gaucher disease. J Inherit Metab Dis.- 2001.:97-05.
3. Boot RG, Verhoek M, de Post M, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. Blood 2004; 103(1):33-91
4. Charrow J et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: Consensus recommendations J Fediatr 2004; 144 :112-20
5. Mistry PK, Sadan S. Consequences of Diagnostic Delay s in Type 1 Gaucher Disease: The Need for Greater Awareness Among Hematologist- Oncologists and an Opportunity for Early Diagnosis and Intervention. Am J Hematol 2007 Aug;82(8):697-701