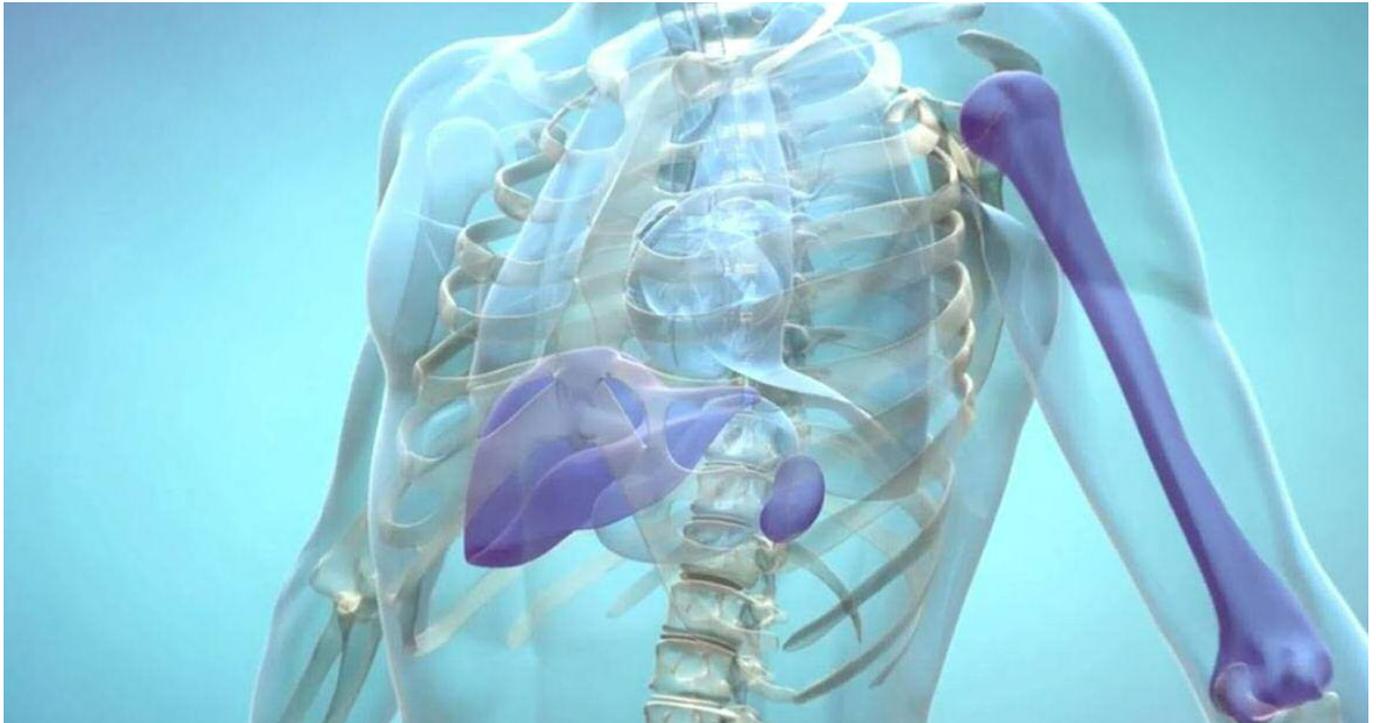


Болезнь Гоше

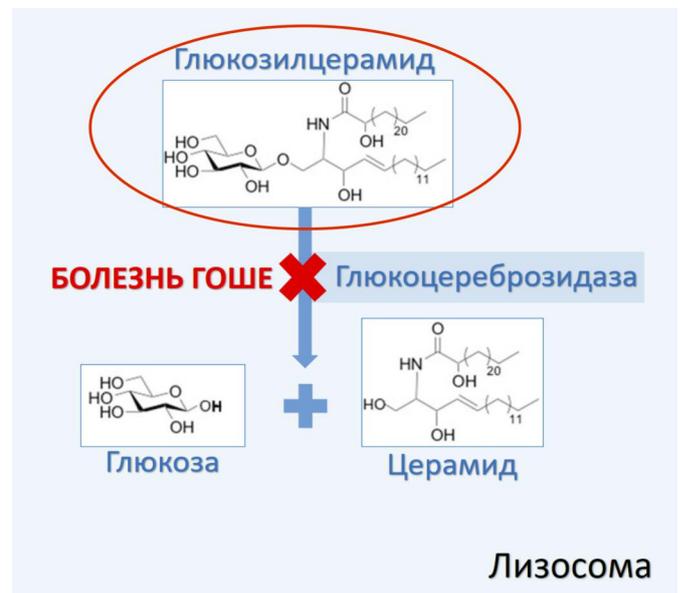


Лизосомальные болезни накопления представляют собой группу гетерогенных наследственных заболеваний, вызванных мутациями, влияющими на гены, которые кодируют либо функцию лизосомальных ферментов, необходимых для деградации широкого спектра сложных макромолекул, либо функцию специфических транспортеров, необходимых для экспорта деградированных макромолекул из лизосом. Возникающая в результате лизосомная дисфункция приводит к клеточной дисфункции и клиническим аномалиям. В группе сфинголипидозов наблюдается дисфункция ферментативной деградации метаболитов, которые являются важными компонентами клеточных мембран и регуляторами различных сигнальных путей [1].

Болезнь Гоше была впервые описана Филиппом Гоше у больного с массивной спленомегалией без лейкемии в его докторской диссертации в 1882 году. Двадцать лет спустя Натан Брилл доказал ее аутосомно-рецессивное наследование. В 1920-х годах был описан нейропатический фенотип заболевания. В 1960-х Роско Брейди установил, что патомеханизм болезни связана с дефицитом активности глюкоцереброзидазы [2]. В общей популяции заболеваемость колеблется от 0,4 до 5,8/100 000 населения.

Болезнь Гоше — редкое аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, обусловленное дефицитом лизосомального фермента глюкоцереброзидазы (GBA), что приводит к накоплению его субстрата (гликозилцерамида) в лизосомальных макрофагах (рис. 1). Последствия этого дефицита обычно связывают с накоплением субстрата в макрофагах, вызывая их трансформацию в клетки Гоше. Под световой микроскопией клетки Гоше обычно увеличены, с эксцентричными ядрами и конденсированным хроматином, а цитоплазма имеет гетерогенный вид «мятой папиросной бумаги» (рис. 2). Клетки Гоше в основном инфильтрируют костный мозг, селезенку и печень, но они так-

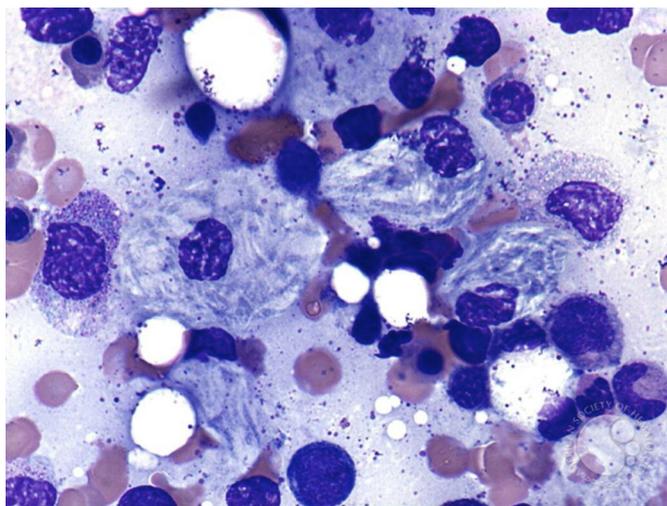
Рис. 1. Схема патогенеза болезни Гоше.



же инфильтрируют другие органы и считаются главными про-тагонистами симптомов заболевания [3].

Симптомы, связанные с Болезнью Гоше, обусловлены прогрессирующим накоплением клеток Гоше в различных органах. Таким образом, болезнь Гоше является мультисистемным заболеванием с манифестацией в любом возрасте. В зависимости от степени неврологического поражения можно выделить три основные клинические формы болезни; однако в настоящее время считается, что различные формы болезни Гоше отражают континуум от раннего до позднего начала болезни, от тяжелых форм с неврологическими симптомами до легких форм с исключительно висцеральными проявлениями [4]. Болезнь

Рис. 2. Клетки Гоше.



Гоше типа 1 является наиболее частой формой и составляет 94% всех зарегистрированных случаев болезни по данным Регистра Гоше [5] и характеризуется крайней гетерогенностью, включая бессимптомные или более тяжелые проявления. Наиболее частыми симптомами являются анемия, тромбоцитопения, спленомегалия и/или гепатомегалия и потенциально тя-

желое поражение костей. Острая нейропатическая Болезнь Гоше типа 2 манифестирует в раннем детстве, неврологические нарушения быстро прогрессируют, и смерть обычно наступает в возрасте до 2 лет. Подострая нейропатическая Болезнь Гоше 3 типа характеризуется более медленным неврологическим поражением и обычно возникает в подростковом возрасте [6]. Редкость болезни Гоше и широкая вариабельность клинических проявлений приводят к задержке диагностики. Диагноз подтверждается выявлением дефицита активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах и идентификацией биаллельных патогенных вариантов в гене GBA1. Болезнь Гоше типа 1 ассоциирована с более высоким риском болезни Паркинсона, некоторых солидных видов рака и гематологических заболеваний, особенно множественной миеломы. При симптоматической болезни Гоше 1 типа показано специфическое лечение, заместительная ферментная терапия или терапия с уменьшением количества субстрата. При болезни Гоше 3 типа показана только ферментозаместительная терапия.

Заместительная энзимная терапия рекомбинантным GBA является основой лечения Болезни Гоше, которая стала первой успешно контролируемой болезнью накопления. Лечение улучшает качество жизни и прогноз таких пациентов [3].

Литература

1. Ginzburg L, Kacher Y, Futerman AH. The pathogenesis of glycosphingolipid storage disorders. *Semin Cell Dev Biol.* 2004 Aug;15(4):417-31. doi: 10.1016/j.semcdb.2004.03.003. PMID: 15207832.
2. Beutler E, Grabowski G: Glucosylceramidelipidoses: Gaucher disease; in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases.* New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2641-2670.
3. Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, Miled A, Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology.* 2016;83(1):13-23. doi: 10.1159/000440865. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26588331.
4. Pastores GM. Neuropathic Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* 2010 Dec;160(23-24):605-8. doi: 10.1007/s10354-010-0850-x. PMID: 21221912
5. Walton-Bowen K, Mantick N: Gaucher registry annual aggregate data report. 2000
6. Pastores GM. Neuropathic Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* 2010 Dec;160(23-24):605-8. doi: 10.1007/s10354-010-0850-x. PMID: 21221912

Материал принадлежит ООО «ММА«МедиаМедика», любое копирование и использование в коммерческих целях запрещено. Предназначено исключительно для специалистов здравоохранения.