

# Болезнь Гоше Что делать?

*Памятка для пациентов и их родителей*



## Болезнь Гоше – что это?

**Болезнь Гоше (БГ)** — наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления.

- Причиной болезни Гоше является снижение активности лизосомного фермента  $\beta$ D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы), ответственного за расщепления сложных жироподобных молекул.
- Нарушение активности фермента приводит к накоплению в особых клетках — макрофагах нерасщепленных липидов и образованию характерных клеток накопления — клеток «Гоше».
- Болезнь Гоше — очень редкое заболевание и частота его 1:40000 – 1:70000 новорожденных, но среди евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота БГ достигает 1:450 – 1:1000 новорожденных.
- Болезнь Гоше может проявляться по-разному: симптомы могут проявляться в разном возрасте и различаться по своей тяжести.
- Возраст начала варьирует от 0 до 60 лет.
- Выделяют формы болезни Гоше с поражением нервной системы (тип 2 и 3) и без поражения нервной системы (тип 1).

# Как проявляется болезнь Гоше?

## Болезнь Гоше 1 типа

- ◆ **Болезнь Гоше 1 типа** — самая частая форма, протекает без поражения нервной системы, и основными признаками являются увеличение размеров печени и селезенки (гепатоспленомегалия), снижение уровня тромбоцитов (тромбоцитопения) и эритроцитов и гемоглобина (анемия).
- ◆ Постоянный и наиболее ранний признак заболевания — **увеличение селезенки** (спленомегалия) - иногда размеры селезенки могут превышать норму в 5–80 раз. По мере прогрессирования спленомегалии в селезенке могут развиваться инфаркты (кровоизлияния) и фиброзные изменения (замещение ткани селезенки соединительной тканью), которые не всегда имеют клинические проявления, но являются опасными осложнениями заболевания.
- ◆ **Увеличение печени** (гепатомегалия) при болезни Гоше выражена в меньшей степени, чем спленомегалия и развивается, как правило, в более поздние сроки. Исключение составляют больные после спленэктомии (удаления селезенки), у которых в отсутствие лечения может наблюдаться значительное увеличение размеров печени. Функция печени, как правило, не страдает. При прогрессировании Болезни Гоше может развиваться портальная гипертензия (застой крови в венах печени).
- ◆ Развивается **повышенная кровоточивость** (геморрагический синдром), это связано с уменьшением количества тромбоцитов (тромбоцитопенией) и нарушением их функций. Проявляется в виде подкожных кровоподтёков (гематом), кровоточивости слизистых оболочек и длительных кровотечениях после малых оперативных вмешательств.

# Как проявляется болезнь Гоше?

## Болезнь Гоше 1 типа

- ◆ **Поражение легких** встречается редко (1–2% больных), преимущественно у спленэктомированных пациентов, и проявляется как интерстициальное заболевание лёгких или поражение лёгочных сосудов с развитием симптомов лёгочной гипертензии.
- ◆ Типичным проявлением болезни Гоше типа 1 является **поражение костно-суставной системы**, которое протекает от бессимптомного снижения плотности костной ткани и деформации дистальных отделов бедренных костей до тяжелейшего остеопороза с множественными патологическими переломами и ишемическими некрозами, ведущими к развитию вторичных остеоартрозов и, как следствие, необратимых ортопедических дефектов.
- ◆ У большинства больных с болезнью Гоше наблюдаются **хронические боли в костях**. Характерны костные кризы, сопровождающиеся мучительными болями, гиперемией и болезненностью в области суставов, снижением двигательной активности, лихорадкой, ознобом.
- ◆ **Именно поражение костно-суставной системы определяет тяжесть течения БГ и качество жизни пациентов**

# Как проявляется болезнь Гоше?

## Болезнь Гоше 2 и 3 типов

**При болезни Гоше 2 и 3 типов в патологический процесс вовлекается нервная система, поэтому их называют нейронопатическими.**

- ◆ **Клиническая картина болезни Гоше 2 типа** характеризуется сходными с 1 типом поражением внутренних органов (печени и селезенки), нарушениями свертываемости крови за счет тромбоцитопении и патологией костей скелета, а также наблюдаются различные неврологические нарушения.
- ◆ Основные симптомы БГ типа 2 возникают в первые 6 месяцев жизни, отмечаются прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков, повышение мышечного тонуса, нарушения глотания, судороги.
- ◆ **Главной особенностью клинических проявлений БГ типа 3** является то, что наряду с поражением паренхиматозных органов (гепатоспленомегалия) наблюдаются неврологические проявления, сходные с таковыми при типе 2 БГ, но менее выраженные и возникающие, как правило, в возрасте от 6 до 15 лет и позже.
- ◆ У пациентов могут наблюдаться снижение интеллекта, нарушение поведения, нарушение походки, речи и письма, могут присоединиться судороги.

# Как устанавливают диагноз «Болезнь Гоше»?

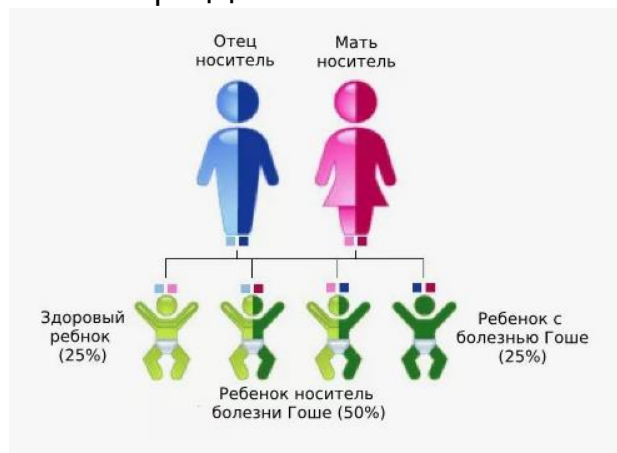
- ◆ **«Золотым стандартом»** современной диагностики болезни Гоше является определение активности фермента  $\beta$ -D-глюкозидазы. Активность фермента можно определять в лейкоцитах периферической крови, а также в пятнах высушенной крови. При этом **степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания.**
- ◆ **Снижение активности фермента  $\beta$ -D-глюкозидазы является основанием для установления диагноза.**
- ◆ Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, служит значительное повышение активности хитотриозидазы — гидролитического фермента, синтезируемого активированными макрофагами (клетками Гоше), в плазме крови. У пациентов с болезнью Гоше активность фермента повышается в сотни раз. **На фоне терапии наблюдается снижение активности хитотриозидазы, что является одним из показателей эффективности проводимой терапии.**
- ◆ До 6% общей популяции составляют носители гомозиготной мутации гена хитотриозидазы, что выражается в отсутствии активности фермента в плазме крови. Поэтому в редких случаях определение активности хитотриозидазы не может быть использовано для диагностики и мониторинга БГ. Недавно в качестве более специфичного биомаркера стали применять соединение, которое можно определять также в пятнах высушенной крови — глюкозилсфингозин (LysoGb1).

# Как устанавливают диагноз «Болезнь Гоше»?

- ◆ Проведение молекулярно-генетического анализа с целью поиска мутаций гена CBA имеет важное значение для проведения комплексного исследования для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальной диагностики) в семье.
- ◆ Также в некоторых случаях выявление определенной мутации позволяет уточнить тип заболевания Гоше, его тяжесть и скорость прогрессирования.
- ◆ **Комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальная диагностика) проводится на 9–11 неделях беременности.** В материале, который называется ворсины хориона (то из чего в последующем формируется плацента), определяют активность фермента и проводят тестирование для выявления мутаций в гене. На основании проведенного анализа делают вывод болен внутриутробный ребенок или здоров.
- ◆ Современные технологии позволяют проводить и преимплантационное генетическое тестирование (преимплантационную диагностику). Оплодотворение проводится в пробирке, затем отбирают только те оплодотворенные эмбрионы на стадии нескольких бластомеров, в которых нет семейной мутации и их имплантируют в организм матери. При данной процедуре есть свои риски, которые может разъяснить врач-генетик.

# Как наследуется болезнь Гоше?

- ❖ У пациентов с болезнью Гоше присутствуют изменения в гене фермента глюкоцеребброзидазы (GBA) — «мутации».
- ❖ Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что болезнь проявляется только в том случае, если оба родителя являются носителями болезни («мутации») и, хотя сами не болеют, но каждый передает ребенку измененный ген.
- ❖ Большинство семей, где есть ребенок с этим заболеванием, не сталкивались раньше с подобной проблемой. Риск повторного рождения ребенка с болезнью Гоше в семье, где уже есть дети с этим заболеванием, составляет 25% в каждую беременность.
- ❖ В одной семье заболевание не всегда протекает полностью одинаково и первые симптомы могут появляться в разном возрасте. У братьев и сестер пациента может быть болезнь Гоше, даже если у них на момент диагностики не было симптомов заболевания. В данном случае необходимо провести диагностику, чтобы как можно раньше начать терапию и избежать осложнений. Такие дети могут быть носителями, как их родители.





# Медико-генетическое консультирование

- Что касается других членов семьи, то им важно сообщить, что они могут быть носителями. Это значит, что и у них есть риск рождения ребенка с данным заболеванием.
- Все семьи с этим заболеванием должны обязательно пройти медико-генетическое консультирование и получить полную информацию от врача-генетика о риске повторного проявления данного заболевания в семье, обсудить со специалистом все вопросы, связанные с наследованием заболевания.
- У врача-генетика можно узнать риск рождения больного ребенка в данной семье, обследовать родственников, если это необходимо, обсудить комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальную диагностику) и преимплантационное генетическое тестирование (преимплантационную диагностику).
- В России медико-генетические консультации работают в каждом регионе. Для проведения комплексного исследования для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальной диагностики) и преимплантационного генетического тестирования (преимплантационной диагностики) супружеской паре предварительно необходимо пройти обследование на носительство мутаций в гене *GBA*, вызывающих данное заболевание, обратившись в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры.

# Как лечат болезнь Гоше?

**Лечение болезни Гоше заключается в назначении пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ).**

- ◆ Введение недостающего фермента позволяет улучшить состояние пациентов, в некоторых случаях добиться практически полного устранения основных клинических проявлений заболевания.
- ◆ ФЗТ показана для пациентов с подтвержденным диагнозом БГ 1 типа без поражения нервной системы или с хроническим поражением нервной системы (БГ 3 типа), у которых имеются клинически значимые неневрологические проявления заболевания.
- ◆ Болезнь Гоше относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ и входит в программы высокочувствительных нозологий (ВЗН), лечение которых проводится за счет средств федерального бюджета.
- ◆ **С 2023 года лекарственное обеспечение детей с болезнью Гоше проводится за счет фонда «Круг добра».**

# Как лечат болезнь Гоше?

## **Основными целями лечения являются:**

- ◆ уменьшение спленомегалии и повышение уровня тромбоцитов;
- ◆ прекращение костных кризов;
- ◆ регресс патологических изменений пораженных органов и восстановление их функций;
- ◆ улучшение показателей физического развития;
- ◆ предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы;
- ◆ улучшение качества жизни пациентов.

# Как лечат болезнь Гоше?

- ◆ В Российской Федерации зарегистрированы несколько препаратов для пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ) с доказанной эффективностью.
- ◆ ФЗТ начинают в стационаре.
- ◆ Препарат вводится внутривенно капельно в течение 1,5–2 часов, частота введения — 1 раз в 14 дней.
- ◆ В связи с разнородностью (гетерогенностью) клинических проявлений БГ доза препарата для каждого пациента должна подбираться индивидуально.
- ◆ Важно как можно раньше начать ФЗТ, чтобы избежать тяжелых осложнений заболевания.
- ◆ Также, в зависимости от состояния пациента, проводится поддерживающая симптоматическая терапия.

# Какой мониторинг необходим для пациентов с болезнью Гоше?

- ◆ Необходим мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с болезнью Гоше специалистами разных профилей для обеспечения комплексного подхода к терапии и своевременной ее коррекции, если потребуется.
- ◆ **Для пациентов с болезнью Гоше необходимы регулярные обследования,** включающие ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, проведение общего клинического и биохимического анализа крови. Необходимо попросить врача дать рекомендации по частоте проведения исследований.

# Чем могут помочь пациенту с болезнью Гоше родные и близкие?

- ◆ Не стоит забывать, что от семьи также зависит успех лечения.
- ◆ **Нужно соблюдать рекомендации, не допускать больших перерывов в терапии, уделять внимание реабилитации и плановым обследованиям.**
- ◆ **Все члены семьи должны знать, что пациент нуждается в проведении ферментной заместительной терапии.**
- ◆ Крайне важно четко выполнять все назначения по приему лекарственных препаратов, назначенных врачом.
- ◆ Прогноз зависит от формы заболевания и терапии.
- ◆ **При своевременном начале лечения при болезни Гоше 1 типа прогноз, как правило, благоприятный, пациенты могут вести обычный образ жизни.**