

**Печкова Виктория Николаевна**

студентка

**Евстафьева Регина Эдуардовна**

студентка

**Шамитова Елена Николаевна**

канд. биол. наук, доцент

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный

университет им. И.Н. Ульянова»

г. Чебоксары, Чувашская Республика

## **БОЛЕЗНЬ ГОШЕ У ДЕТЕЙ**

***Аннотация:** болезнь Гоше относится к редко встречающимся болезням. В статье рассматривается актуальная проблема педиатрии и представлены данные о патогенезе, современная классификация, клинические проявления заболевания, методы диагностики и способы лечения.*

***Ключевые слова:** болезнь Гоше, бетта-D-глюкозидаза, имиглуцераза, спленомегалия, ферментная терапия.*

Болезнь Гоше – очень редкое заболевание, которым страдает лишь небольшое количество детей во всем мире. Причины развития болезни Гоше до конца неизвестны, однако считается, что главным фактором является наследственность. Мутации в гене GOS6 передаются по наследству от обоих родителей, которые являются носителями этого гена. Болезнь Гоше не обусловлена такими внешними факторами, как инфекции или вакцинация, и развивается исключительно из-за наличия генетических дефектов.

Болезнь Гоше вызвана дефицитом фермента под названием глюкоцереброзидаза, который необходим для правильного функционирования лизосом (органелла, которая расщепляет и перерабатывает отходы жизнедеятельности клеток).  $\beta$ -глюкоцереброзидаза – фермент с глюкозилцерамидазной активностью, расщепляющий глюкоцереброзид. Он локализуется в лизосоме и связан с лизосомальной мембраной.  $\beta$ -глюкоцереброзидаза состоит из трех различных доменов

и имеет механизм гидролиза, включающий кислотно-основной катализ. Мутации в гене глюкоцереброзидазы вызывают болезнь Гоше и связаны с болезнью Паркинсона [2].

Этот фермент катализирует реакцию гидролиза глюкоцереброзида до глюкозы и церамида, предшественника в синтезе сфингомиелина. Без этого фермента в различных частях тела накапливаются глюкоцереброзиды в макрофагах и нейронах головного мозга, что вызывает характерные симптомы болезни Гоше. Клетки Гоше представляют собой макрофаги, которые не функционируют нормально и рассматриваются как «клетки-самоубийцы» из-за их насыщения продуктами жизнедеятельности, которые представлены липидами. Перегруженные гликофинголипидами клетки Гоше, названы в честь ученого Филиппа Чарльза Эрнеста Гоше, который впервые описал это заболевание в своей докторской диссертации на примере женщины, имевшей с детского возраста выраженную спленомегалию.

Исследование орфанных заболеваний является актуальным вопросом в сфере медицины из-за его сложности и недостаточного изучения. Диагностика и определение таких заболеваний представляют собой значительные трудности. Позднее установление диагноза без соответствующего лечения может привести к таким неблагоприятным последствиям, как смерть или инвалидизация на всю жизнь. Патология возникает из-за недостатка активности лизосомного фермента бета-D-глюкозидазы, из-за этого глюкоцереброзиды накапливаются в макрофагах и нейронах головного мозга, это и вызывает характерные симптомы болезни Гоше [5].

Существует множество клинических проявлений болезни Гоше, на основании которых заболевание делят на 3 типа.

Болезнь Гоше первого типа наиболее часто встречается в практике врача и является менее тяжелой. Нейронопатическая, характеризуется инфильтрацией пространства Вирхова-Робина, околосоудистого участка в мозговой оболочке. У пациентов наблюдаются хронические боли в костях, признаки поражения кожи, селезенки, сердца, легких и почек.

Главным симптомом является спленомегалия, который переставляет собой увеличение селезенки до 80 раз. Это может сопровождаться желтушными отложениями на коже и склерах глаз. У больных часто наблюдается утомляемость и слабость, а также повышенная склонность к кровотечениям и синякам. Кожа больных с заболеванием Гоше часто становится тонкой и легко травмируемой. В результате нарушения работы тромбоцитов происходит образование подкожных гематом, изменения в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном гемостазе, развиваются очаги кровоизлияния в слизистых оболочках. При своевременном назначении заместительной ферментной терапии прогноз при болезни Гоше первого типа благоприятный.

Другими характерными симптомами болезни Гоше могут быть такие костные изменения, как остеопороз и остеолиты, что может приводить к частым переломам и деформациям костной ткани.

Болезнь Гоше встречается у всех этнических групп, но чаще всего диагностируется у людей европейского и ашкеназского еврейского происхождения. У них риск развития болезни Гоше выше, чем у представителей других этнических групп.

Тип 1 также может сопровождаться неврологическими нарушениями (так называемая нейронопатическая, неострая форма). Согласно опубликованным данным, БГ1 преимущественно проявляется как ненейропатическая форма и имеет самый широкий спектр проявлений среди форм дефицита глюкоцереброзидазы (гомозигота по N370S). Изменения в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе проявляются в острой нейронопатической форме с подострым течением.

При втором типе болезнь Гоше симптомы проявляются на первом году жизни, этот тип имеет более тяжелое течение, поскольку влияет на функцию и развитие мозга и обычно приводит к летальному исходу. Он вызван дефицитом фермента сапонин-протеина активатора (PSAP). Наблюдается задержка развития, утрата навыков, это острое нейронопатическое заболевание, вызывающее тяжелое поражение центральной нервной системы. Увеличение печени и селезенки

является одним из наиболее характерных признаков болезни Гоше. Дифференциальная диагностика болезни Гоше II типа предполагает наличие следующих клинических проявлений: прогрессирующие неврологические расстройства, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения (низкий уровень тромбоцитов), железодефицитная анемия, лейкопения (низкий уровень лейкоцитов).

Подострый нейронопатический тип БГ (тип III) начинается в детском возрасте, раннее детство или второе десятилетие. При первом типе болезни Гоше увеличение печени и селезёнки, а также неврологические симптомы проявляются менее ярко, чем при втором типе заболевания. К неврологическим проявлениям относятся мышечные судороги, вызванные активностью коры головного мозга. Они начинаются с подергивания нескольких групп мышц и постепенно усиливаются, перерастая в генерализованные судороги.

Болезнь Гоше может иметь серьезные последствия для здоровья пациента, особенно если она не диагностируется и не лечится своевременно. Нарушение метаболизма липидов и накопление глюкозоцереброзида в различных тканях и органах может привести к повреждению органов, таких как печень, селезенка, кости, легкие, сердце и другие. Скопление клеток Гоше в органах вызывает воспаление, которое приводит к повреждению тканей. Болезнь Гоше может вызвать изменения функционирования нервной системы, включая проблемы с движением, координацией, речью, зрением и слухом. Это может привести к ухудшению качества жизни пациента и ограничить его способность к самостоятельной жизни. У детей с болезнью Гоше часто наблюдается задержка в физическом и умственном развитии, так как болезнь может влиять на работу нервной системы [1].

Наиболее частыми жалобами, позволяющими заподозрить болезнь Гоше, являются: утомляемость, кровоточивость слизистой рта, повышенную потребность в питании, повышенную склонность к инфекциям, гипогликемические состояния, боли в суставах, увеличение размеров живота, отставание ребенка в физическом развитии.

Диагностика болезни Гоше может быть сложной из-за разнообразия симптомов и неспецифичности клинических проявлений. Для подтверждения диагноза болезни Гоше часто проводят генетические тесты, которые позволяют выявить мутации в генах, ответственных за развитие этого заболевания.

Основным методом диагностики является биохимическое исследование бета-глюкоцереброзидазы в лейкоцитах с помощью реакции имунофлюоресценции. Выявление уровня активности бета-глюкоцереброзидазы менее 30% от нормы подтверждает диагноз. Биохимическим маркером данного заболевания является фермент хитотриозидаза – фермент, секретируемый макрофагами, при болезни Гоше показатель увеличивается до 1000 раз.

Исследования направлены на изучение параметров состояния иммунитета при болезни Гоше, часто используются ультразвуковое исследование, МРТ или КТ сканирование степени поражения внутренних органов и костно-суставной системы. Одна из главных причин инвалидизации при болезни Гоше – поражение костной ткани из-за накопления липидов [3].

Лечение болезни Гоше основано на индивидуальном подходе и включает прием ферментных препаратов и лечебную диету. Лечение включает физическую терапию, лекарственную поддержку и сопровождение специалистов. Применение терапии рекомбинантной глюкоцереброзидазой (имиглюцеразой) на протяжении всей жизни. Заместительная ферментная терапия является основным методом лечения. Ее вводят внутривенно каждые 2–4 недели. Для болезни Гоше II типа заместительная ферментотерапия не эффективна, потому что рекомбинантная глюкоцереброзидаза не способна проходить через гематоэнцефалический барьер. Для получения максимального эффекта терапии всех клинических проявлений заболевания требуется разработка индивидуального плана, основанного на врачебной оценке тяжести течения болезни Гоше. Обследование пациента и комплексное лечение происходит в специализированном медицинском учреждении, где работают специалисты со значительным опытом диагно-

стики и лечения данного редкого генетического заболевания. БГ 2 и 3 типа считаются крайне тяжелыми формами, как правило, из-за неврологического поражения.

С 2018 года в Российской Федерации для пациентов с болезнью Гоше появилась возможность таблетированной формы терапии.

Субстрат-редуцирующая терапия снижает синтез субстрата для глюкоцереброзадазы и ускорение катаболизма накапливающихся молекул. Рекомендуется пациентам, которым не подходит заместительная ферментная терапия.

Ортопедическая хирургия может быть необходима при развитии тяжелых поражений костно-суставной системы. Трансплантацию костного мозга могут использовать для лечения неврологических проявлений у пациентов с типами БГ 2 и 3.

Клинические случаи болезни Гоше требуют индивидуального подхода к диагностике, лечению и поддержке пациентов. Болезнь Гоше – хроническое заболевание, требующее пожизненного лечения. Регулярное наблюдение специалистов и комплексное лечение помогают улучшить прогноз для пациентов с этим редким состоянием.

Болезнь Гоше выявляется в детском возрасте, это способствует предотвращению развития необратимых последствий. Регулярные приемы лекарственных препаратов, соблюдение диеты и регулярные консультации с врачом помогают контролировать и улучшать состояние человека с болезнью Гоше [4].

### ***Список литературы***

1. Басистова А.А. Ранние проявления и особенности течения болезни Гоше у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук, специальность 14.00.09 / Анна Александровна Басистова. – М., 1999. – 31 с. – EDN ZKJFJL.
2. Гундобина О.С. Болезнь Гоше у детей: основные аспекты / О.С. Гундобина // Фарматека. – 2013. – №14 (267). – С. 70–73. – EDN RIOAAP.
3. Гундобина О.С. Болезнь Гоше у детей / О.С. Гундобина // Практика педиатра. – 2012. – №1. – С. 6–10. – EDN RJOAAQ.

4. Патент №2629626 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61В 8/00. Способ оценки эффективности лечения болезни Гоше у детей: №2016139144: заявл. 05.10.2016: опубл. 30.08.2017 / Г.Б. Мовсисян, А.Н. Сурков, О.С. Гундобина, Л.С. Намазова-Баранова; заявитель Федеральное государственное автономное учреждение «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России). – EDN НМНАУВ.

5. Мовсисян Г.Б. Особенности диагностики болезни Гоше у детей в Российской Федерации / Г.Б. Мовсисян, А.Н. Сурков, Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7. №2. – С. 42–53. – DOI 10.21682/2311-1267-2020-7-2-42-53. – EDN JLNMDO.