



ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, МОНИТОРИРОВАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

М.Б.Белогурова

Санкт-Петербургская Государственная медицинская академия,
Городская клиническая больница №31, г.Санкт-Петербург

Лизосомы представляют собой цитоплазматические органеллы, в кислой среде которых содержатся многочисленные ферменты, гидролизующие большинство биологических макромолекул. Лизосомные ферменты представляют собой гликопротеины, синтезирующиеся в эндоплазматической сети. Основная функция лизосом заключается в разрушении использованных макромолекул по ходу их нормального кругооборота и тканевой перестройки.

Лизосомные болезни накопления (ЛБН) — это обширный класс наследственных болезней обмена веществ, который включает более 40 нозологических форм. Молекулярные механизмы этиопатогенеза ЛБН сходны. Все они обусловлены генетическими изменениями лизосомных ферментов, контролирующих процесс внутриклеточного расщепления таких макромолекул, как гликозаминогликаны, гликолипиды, гликопротеины. Патогенетическими следствиями этих изменений являются внутрилизосомное накопление нерасщепленных макромолекул и увеличение числа лизосом в клетках различных тканей организма, что морфологически выявляется как наличие так называемых «пенистых» клеток в этих тканях. Такое накопление приводит к нарушению нормального функционирования клеток и их гибели. Чем сильнее функция фермента нарушена мутацией, тем быстрее наступает гибель клеток в тканях и тем быстрее прогрессирует заболевание.

При некоторых ЛБН в настоящее время существует патогенетическое лечение в виде ферментозаместительной терапии (ФЗТ). Большинство больных с ЛБН нуждаются в проведении ФЗТ в течение всей жизни.

Болезнь Гоше (БГ) является одной из наиболее часто встречающихся ЛБН и является наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. Возникновение БГ обусловлено мутацией гена, ответственного за синтез фермента β -глюкоцереброзидазы (кислая β -глюкозидаза), который участвует в гидролитическом расщеплении глюкозилцерамида (составной части клеточных мембран) на глюкозу и церамид. Недостаточная активность (или недостаточное количество) β -глюкоцереброзидазы приводит к накоплению глюкозилцерамида внутри клеток ретикулоэндотелиальной системы, которые превращаются таким образом в клетки Гоше. Клинически это выражается полисистемным заболеванием с прогрессирующей гепатоспленомегалией, гематологическими аномалиями и поражением костей скелета, что приводит к выраженному болевому синдрому, повышенной ломкости костей и как следствие - к тяжелой инвалидизации. «Золотым стандартом» лечения БГ в настоящее время является ферментозаместительная терапия препаратом Церезим (имиглуцераса).

Мукополисахаридозы. МПС тип 1 - наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением с поражением

многих систем и органов. Заболевание возникает вследствие мутации гена, кодирующего образование фермента альфа-L-идуронидазы. Дефицит фермента приводит к накоплению глюкозаминогликанов в лизосомах различных тканей и органов, что, в свою очередь, приводит к необратимым изменениям тканей.

Исторически выделяют несколько форм заболевания, различающихся по спектру и степени выраженности клинических проявлений. Самая тяжелая форма МПС 1 - синдром Гурлер характеризуется мультиорганным поражением, грубыми неврологическими нарушениями с умственной отсталостью, ранней инвалидизацией и смертностью. Средне-тяжелая - синдром Гурлер-Шейе, и относительно легкая форма - синдром Шейе характеризуются более доброкачественным течением. Подтверждение диагноза осуществляется при определении активности альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах периферической крови, плазме и культуре кожных фибробластов.

ФЗТ основана на активизации работы мутантного фермента путем введения в организм больного альфа-L-идуронидазы с нормальной активностью (препарат Альдуразим). Лечение необходимо начинать как можно раньше, до развития необратимых изменений, особенно в ментальной сфере.

Болезнь Фабри (Андерсона-Фабри) - X-сцепленное наследственное заболевание, связанное с дефицитом фермента альфа-галактозидазы. Следствием этого является внутриклеточное накопление глоботриаозилцерамида в стенках кровеносных сосудов, что приводит к мультисистемному проявлению болезни в виде поражения, главным образом, почек, сердца, головного мозга. В типичных случаях больные умирают в 30-40 лет от почечной недостаточности, сердечных или цереброваскулярных нарушений.

ФЗТ проводится препаратом Фабразим (агалсидаза-бета).

Болезнь Помпе - редкое наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Возникает из-за дефицита лизосомного фермента кислой альфа-глюкозидазы. Характеризуется широким спектром симптомов. Выделяют 2 формы заболевания: 1) первый тип - инфантильный, с типичным началом в течение первого года жизни. Эта форма характеризуется массивным отложением гликогена в сердце, печени и скелетных мышцах, что приводит к быстро прогрессирующей кардиомиопатии, гепатоспленомегалии, генерализованной мышечной слабости. Смерть наступает в течение первого года жизни. 2) Вторая форма заболевания характеризуется более поздним началом - в течение всего периода детства или даже во взрослом состоянии. При этом типе отмечается медленное развитие мышечной слабости. Причина смерти, как правило, - дыхательная недостаточность. Высокоэффективным патогенетическим методом лечения в настоящее время является ФЗТ препаратом Миозим (alglucosidase alfa).