

Лизосомные болезни накопления

Г.В.Смирнова

Компания Джэнзайм ГмбХ

Лизосомные болезни накопления (ЛБН) – это группа редких, генетически обусловленных и передающихся по наследству заболеваний, связанных с недостаточностью определенных метаболических ферментов в лизосомах клеток человека. Индивидуальная частота составляет примерно 1 : 100 000. Пожизненное накопление в клетках различных органов неметаболизированных субстратов обуславливает многообразную клиническую картину.

К настоящему времени известно до 40 таких болезней, но только в последние годы метод рекомбинантной биотехнологии позволил сменить малоэффективную симптоматическую терапию на заместительную, что сыграло революционную роль в лечении ЛБН. Рекомбинантный фермент идентичен ферменту природного происхождения, и при регулярном введении его больным способен метаболизировать субстрат

в клетках, предупреждая его дальнейшее накопление. Пожизненное лечение устраняет основную причину болезни и одновременно – многие ее симптомы, а раннее начало лечения позволяет избежать необратимых изменений в различных органах.

В настоящее время доступно использование заместительной ферментной терапии при трех заболеваниях (болезни Гоше, болезни Фабри, мукополисахаридозе I типа). Клинические испытания этой методики с многообещающими результатами проходят при болезнях Помпе и Нимана–Пика.

В течение 20 лет научные исследования в этом направлении ведет одна из крупнейших в мире биотехнологических фирм Genzyme (США), представительства которой имеются более чем в 55 странах.

Таблица 1. Общая характеристика некоторых лизосомных болезней накопления

Наименование болезни	Болезнь Гоше	Болезнь Фабри	Мукополисахаридоз I типа	Болезнь Помпе	Болезнь Нимана–Пика
Распространенность	1 : 40 000–60 000 Оба пола Все популяции (евреи ашкенази – 1 : 450)	1 : 40 000 Преимущественно мужчины Все популяции	1 : 100 000–280 000 среди новорожденных Оба пола Все популяции	1 : 40 000 среди живорожденных Оба пола Все популяции	Частота неизвестна Оба пола Все популяции
Недостающий фермент	Глюкоцереброзидаза	α -галактозидаза (α -ГАЛ)	α -L-идуридаза	α -глюкозидаза (GAA)	Типы А и В – кислая сфингомиелиназа (КСМ) Тип С – 1 или оба фермента, модифицирующих холестерин в транспортную форму
Генетический дефект (расположение)	Регион q21 хромосомы 1	Регион q22.1 X-хромосомы	Регион p16.3 хромосомы 4	Регион q17 хромосомы 23	Регионы p15.1-p15.4 хромосомы 11
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Сцепленный с полом	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный
Накапливающееся в клетках вещество	Глюкоцереброзид	Некатаболизируемые липиды с α -ГАЛ остатками, особенно глоботриаозилцерамид (GL-3 или Gb3)	Дерматан сульфат, гепаран сульфат	Гликоген	Липиды, в частности сфингомиелин
Локализация накопления	Макрофагальная система (в том числе гистиоциты)	Во многих типах клеток организма	Нарушен обмен гликозаминогликанов (ГАГ) соединительной ткани организма	Печень, почки, нервная система, мышцы, надпочечники	Мозг, внутренние органы
Критерии диагностики	Биохимия: снижение уровня активности глюкоцереброзидазы $\leq 30\%$ в лейкоцитах или кожных фибробластах; обнаружение клеток Гоше в пунктате костного мозга; молекулярно-генетическое исследование	Семейный анамнез; клиническая картина; уровень α -ГАЛ ниже 1% нормального при биохимическом исследовании в биологических жидкостях и биоптатах	Повышение кислых ГАГ в моче; дефицит фермента в клеточных экстрактах лимфоцитов или в культуре кожных фибробластов	Накопление гликогена в биоптатах мышц и печени; активность фермента в лейкоцитах и культуре фибробластов кожи и мышц	Клиническая картина; наличие клеток Нимана–Пика в пунктатах костного мозга и селезенки; активность КСМ в экстрактах культуры кожных фибробластов или лейкоцитах после обработки ультразвуком

Лизосомные болезни накопления

Наименование болезни	Болезнь Гоше	Болезнь Фабри	Мукополисахаридоз I типа	Болезнь Помпе	Болезнь Нимана-Пика
Продолжительность жизни при симптоматическом лечении	При острой невропатической форме (II тип) – около 2 лет; при подострой невропатической (тип III) и не невропатической (тип I) формах – от 2 до 80 лет	Укорочена при тяжелых формах	При тяжелых формах до 8–10 лет; при менее тяжелых формах – до 20–30 лет	При дебюте болезни на первом году жизни – до 1 года; при остром и хроническом течении длительность жизни сокращается за счет прогрессирующей сердечной недостаточности (СН)	При типе А смерть чаще всего наступает в возрасте до 3 лет; типы В и С – от 5 до 15 лет
Современная заместительная ферментная терапия	Имиглюцераза	Бета-агалсидаза	Ларонидаза	В стадии разработки, в настоящее время – симптоматическое лечение	В стадии разработки, в настоящее время – симптоматическое лечение

Таблица 2. Основные клинические проявления лизосомных болезней накопления					
Наименование болезни	Болезнь Гоше	Болезнь Фабри	Мукополисахаридоз I типа	Болезнь Помпе	Болезнь Нимана-Пика
Типы болезни	I. Невропатическая II. Острая невропатическая III. Подострая невропатическая	Классический вариант Слабые клинические проявления (женщины) Атипичные варианты	Синдромы Гурлера, Гурлера-Шейе, Шейе	С дебютом до 12 мес; С дебютом после 1 года жизни	Тип А – с тяжелым поражением ЦНС Тип В – без такового Тип С – гепатоспленомегалия, неврологические расстройства
Возраст начала болезни	I – любой II – до 12 мес III – после 1 года	Любой	Любой, чаще через 1–6 мес после рождения	В зависимости от типа болезни	В раннем детском возрасте
Начальные проявления	Неясные	Парестезии, боли в конечностях; дисфункции ЖКТ; рецидивирующие подъемы t°	Задержка психомоторного развития	Выраженная мышечная слабость	Анорексия, срыгивание, рвота
Симптомы поражения	Нервной системы	I – отсутствуют II, III – разнообразная неврологическая симптоматика	Рецидивирующие парестезии, непереносимость жары и холода; ранние инсульты и ишемические приступы	Сонливость вплоть до летаргии; гидроцефалия, утомляемость, потеря слуха, ущемление спинного мозга, корешков, периферических нервов, умственная отсталость	–
	Органа зрения	–	«Мутноватое» помутнение роговицы, помутнение хрусталика сетчатки, атрофия зрительного нерва	Помутнение роговицы, затем глаукома, атрофия зрительного нерва, дегенерация сетчатки	–
	Кожи	Коричневая окраска лица и кистей (диффузная или очаговая)	Ангиокератомы (гемангиомы), обычно в области пупка; гипо- или ангидроз	Постепенное огрубение черт лица, увеличение языка	–
	Костно-мышечной системы	Боли в костях; остеопения; остеонекроз; остеосклероз; патологические переломы	Хронические боли в костях, инфильтрация костного мозга	Аномалии развития черепа, позвоночника (горб), конечностей; артропатии, скованность	Прогрессирующая миопатия
	Внутренних органов	Спленомегалия с явлением гиперспленизма; анемия; кровоточивость; инфильтрация селезенки и печени клетками Гоше	Нарушение функций ЖКТ; прогрессирующая почечная недостаточность; гипертрофия левого желудочка; диспноэ, обструкция дыхательных путей	Часто рецидивирующие пупочные и паховые грыжи; повторные и затяжные инфекции кишечника и дыхательных путей; гепатоспленомегалия; кардиопатия с поражением сосудов, эндо- и миокарда; обструкция дыхательных путей, апноэ во сне	Кардиомиопатия, быстро прогрессирующая СН; гепатоспленомегалия; частые пневмонии с ателектазами, обструкция дыхательных путей; прогрессирующая дыхательная недостаточность
Физическое и половое развитие	Задержка, инфантилизм	–	Задержка (особенно, роста)	Задержка	Задержка