Самченко К.В., Козейчук П.О., Огнева Л.Г.

Харьковский национальный медицинский университет

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ В ИЗУЧЕНИИ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ИХ ДИАГНОСТИКЕ

Лизосомные болезни накопления представляют собой большую группу, которая включает более чем 50 различных унаследованных метаболических заболеваний. Эти заболевания в большинстве случаев являются следствием нарушения функций конкретных лизосомальных ферментов. Так же нарушения не ферментативных лизосомных белков или не- лизосомальных белков, участвующих в лизосомальном биогенезе. Прогрессивное лизосомальное накопление неградуированных метаболитов приводит к генерализованной дисфункции клеток и тканей и, следовательно, к многосистемной патологии. Заболевание может начаться во время раннего эмбрионального развития, и клиническое проявление может варьироваться от раннего и тяжелого фенотипа до позднего легкого заболевания. Диагноз большинства лизосомальных болезней накопления - после точной клинической / параклинической оценки, включая анализ некоторых метаболитов мочи, основан главным образом на выявлении специфического ферментативного дефицита. В этих случаях молекулярно-генетическое тестирование (MGT) может улучшить ферментативный диагноз. Как только генотип отдельного пациента с данным заболеванием был установлен, генетическое консультирование должно включать прогнозирование возможного фенотипа и идентификацию носителей в группе риска. MGT имеет важное значение для идентификации генетических нарушений, вызванных нарушениями неферментативных лизосомных белков дефектами, и является дополнением к биохимическому генетическому тестированию (BGT) в сложных ситуациях, например, в случаях ферментативных псевдодефицитов. Пренатальная диагностика проводится на наиболее подходящих образцах, которые включают свежий или культивированный хорионный выбор ворсинок или культивированную амниотическую жидкость. Выбор теста - ферментативный и / или молекулярный - основан на характеристиках дефекта, подлежащего исследованию. Для пренатального MGT должен быть известен генотип семейного индекса. Наличие обоих тестов, ферментативных и молекулярных, значительно повышает надежность всей процедуры пренатальной диагностики. В заключение, BGT и MGT в основном дополняют пост-и пренатальную диагностику ЛСБ. Всякий раз, когда имеются корреляции генотипа / фенотипа, они могут быть полезны для прогнозирования прогноза и принятия решений о терапии.

ЛСБ можно сгруппировать в соответствии с различными классификациями. Хотя в основном они классифицировались по характеру накопленного субстрата (ов), в последнее время они, как правило, классифицируются по молекулярному дефекту. Классическим примером лизосомальных болезней накопления, сгруппированных как наследственных, является группа мукополисахаридозов, которые могут быть результатом дефицита любого из 11 лизосомных ферментов, которые участвуют в последовательной деградации гликозаминогликанов (или мукополисахаридов). В группе сфинголипидозов неспецифированные сфинголипиды накапливаются из-за дефицита фермента или дефекта белка активатора. Среди олигосахаридозов (также известных как гликопротеинозы) один дефицит лизосомальной гидролазы вызывает накопление олигосахаридов. В некоторых случаях дефицит одного фермента может приводить к накоплению различных субстратов. Например, ганглиозидоз GM1 и болезнь Моркио-Б оба вызваны дефектом активности кислоты -галактозидазы в кислоте, но, тем не менее, приводят к накоплению ганглиозида GM1 и кератанового сульфида соответственно.

Муколипидозы являются результатом дефектов фермента UDP-N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы, который играет ключевую роль в торговле лизосомальным ферментом. Этот фермент отвечает за начальную стадию синтеза маркеров распознавания M6P, необходимых для опосредованного рецептором переноса вновь синтезированных лизосомных ферментов в эндосомальный / прелизосомальный отсек. Несоблюдение этого сигнала распознавания приводит к ошибочному применению всех лизосомных ферментов, которые требуют, чтобы маркер M6P попадал в лизосому.

Все ЛСБ наследуются как аутосомно-рецессивные признаки, за исключением болезни Фабри, синдрома Хантера (или мукополисахаридоза II) и болезни Данона. Это X-связанные расстройства.

Как только лабораторная диагностика (ферментативная и / или молекулярная) пациента с данным заболеванием установлена, генетическое консультирование для групп риска включает пренатальное тестирование на хорионические ворсинки (в 11-12 недель) или амниоциты (через 16 недель). Генотипирование отдельных пациентов с ЛСБ также позволяет идентифицировать носителей в семье и иногда может предсказывать фенотипы у пациентов.

В заключение, BGT и MGT следует рассматривать как дополнительный анализ для диагностики большинства ЛСБ, для корреляции генотипа и фенотипа и для пренатальной диагностики. MGT имеет важное значение для обнаружения носителей и может иногда предсказывать прогноз и поддерживать терапевтический выбор, включая применение новых терапевтических подходов.

Существует несколько методов лечения данных заболеваний, наиболее эффективные из них: ферментозаместительная терапия; терапия с ограничением синтеза субстратов; фармакологическая шаперонотерапия; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Первое место в лечении занимает ферментозаместительная терапия.

Генная инженерия открывает новые возможности. Количество лекарственных препаратов стремительно возрастает**.** Под влиянием ферментозаместительной терапии отмечается улучшение функционирования большинства органов и систем. Большое количество препаратов находится в стадии клинических испытаний, но в ближайшее время ожидается их поступление на рынок [1,c.1].

Недостаток выпускаемых препаратов заключается в том, что они не проходят через гематоэнцефалический барьер. Поэтому разрабатываются способы проникновения через гематоэнцефалический барьер: химическое присоединение остатков маннозы к лекарственному веществу, что позволяет преодолеть рецепторы, содержащие маннозу гематоэнцефалического барьера.

Терапия с ограничением синтеза субстратов,или ферментредуцирующая терапия при ряде лизосомных болезней накопления имеет целью ограничить синтез исходных метаболитов путем подавления ферментов, участвующих в их синтезе. Снижение синтеза промежуточных токсичных метаболитов дает благоприятный клинический эффект [2,c.21-24].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток также имеет важное значение в лечении ряда лизосомных болезней накопления. Однако для данного вида лечения необходима ранняя диагностика заболевания (до двухлетнего возраста), пока не развились грубые морфологические изменения головного мозга. Данное лечение применяется при мукополисахаридозе типа I, болезни Краббе, метахроматической лейкодистрофии, болезни Ниманна—Пика, тип В и др.

Список литературы:

1.http://docplayer.ru/58110060-Nasledstvennye-bolezni-obmena-veshchestv-naibolee.html

2. [Справочник Т. Р. Харрисона по внутренним болезням,2007](http://www.rusmedserver.ru/razdel25/56.html)