

ПОРАЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЯХ НАКОПЛЕНИЯ

Фетисов К.А., Иванов А.В.

Курский государственный медицинский университет

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Актуальность. Лизосомальные болезни накопления (ЛБН) являются довольно редкими, трудно диагностируемыми патологиями и относятся к группе орфанных заболеваний. На сегодняшний день известно о более 50 заболеваний [20] и их подтипов, наиболее частые из которых: мукополисахаридоз (МПС) (с популяционной частотой от 1:70 000 до 1:300 000, в зависимости от типа), болезнь Нимана-Пика (от 1:30 000-120 000), болезнь Фабри (1:117 000, но среди мужчин частота повышается до 1:40 000), болезнь Гоше (1:40 000-60 000), болезнь Помпе (1:40 000). Все патологии данной группы являются генетическими, преимущественно передающиеся по аутосомно-рецессивному (АР) типу наследования [2]. К сожалению, в настоящее время лизосомальные болезни имеют высокий процент смертности, связанный с трудностями диагностики, ошибочной (40%) и/или поздней постановкой правильного диагноза, низкой частотой встречаемости и низкой информированностью специалистов.

Цель – изучение и анализ литературных источников для систематизации данных о внутренних органах, подверженных поражениям при различных лизосомальных болезнях.

Материалы и методы. С помощью поисковых систем eLIBRARY, CYBERLENINKA и PUBMED было проанализировано 20 литературных источников. Для поиска были использованы следующие ключевые слова: болезни накопления лизосом, нейрональный цероидный липофусциноз, липофусциноз, диагностика липофусциноза, лечение липофусциноза, болезнь Помпе (соответственно на английском языке). Были изучены и систематизированы данные об органах-мишенях лизосомальных патологий и системах, которые подвергаются их воздействию.

Результаты. Лизосомальные болезни накопления являются высоко специфическими заболеваниями, которые требуют специальной диагностики. Большинство патологий могут протекать бессимптомно, а некоторые маскироваться под другие болезни, что также осложняет диагностику. При несвоевременном начале рационального лечения ЛБН заканчиваются летальными исходами, порой в раннем возрасте.

Заключение. Лизосомальные болезни накопления являются высоко специфическими заболеваниями, которые требуют специализированной биохимической, гистологической и генетических методов диагностики. Они поражают жизненно-важные системы организма, что приводит в конечном итоге к дегенеративным и атрофическим нарушениям. Стоит отметить, что на данный момент многие патологии лечатся симптоматически, а другие вовсе не поддаются лечению и сохраняют высокий процент преждевременной смертности.

Ключевые слова: генетические заболевания, лизосомальные болезни накопления, теозуризмозы, органы-мишени.

Фетисов Кирилл Алексеевич – студент 2 курса педиатрического факультета, КГМУ, г. Курск, Российская Федерация. ORCID ID: E-MAIL: FETISOV.KIRILL.20@GMAIL.COM (автор, ответственный за переписку).

Иванов Александр Викторович – д.м.н., профессор, заведующий кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, КГМУ, г. Курск, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-2412-0475. E-MAIL: IVANOVAV@KURSKSMU.NET.

LESIONS OF INTERNAL ORGANS IN LYSOSOMAL ACCUMULATION (STORAGE) DISEASES

FETISOV K.A., IVANOV A.V.

KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

305041, 3, K. MARX STREET, KURSK, RUSSIAN FEDERATION

RELEVANCE. LYSOSOMAL STORAGE DISEASES (LSD) ARE QUITE RARE, DIFFICULT-TO-DIAGNOSE PATHOLOGIES AND BELONG TO THE ORPHAN DISEASES GROUP. TO DATE, MORE THAN 50 DISEASES [20] AND THEIR SUBTYPES ARE KNOWN, THE MOST COMMON OF WHICH ARE: MUCOPOLYSACCHARIDOSIS (MPS) (WITH A POPULATION FREQUENCY FROM 1:70,000 TO 1:300,000, DEPENDING ON THE TYPE), NIEMANN-PICK DISEASE (FROM 1:30,000 TO 120,000), FABRY DISEASE (1:117,000, BUT AMONG MEN THE FREQUENCY RISES TO 1:40,000), GAUCHER DISEASE (1:40,000-60,000), POMPE DISEASE (1:40,000). ALL PATHOLOGIES OF THIS GROUP ARE GENETIC, MAINLY TRANSMITTED BY THE AUTOSOMAL RECESSIVE (AR) TYPE OF INHERITANCE [2]. UNFORTUNATELY, LYSOSOMAL DISEASES CURRENTLY HAVE A HIGH MORTALITY RATE ASSOCIATED WITH DIAGNOSTIC DIFFICULTIES, ERRONEOUS (40%) AND/OR LATE CORRECT DIAGNOSIS, LOW INCIDENCE AND LOW AWARENESS OF SPECIALISTS.

OBJECTIVE: THE STUDY AND ANALYSIS OF LITERARY SOURCES FOR THE SYSTEMATIZATION OF DATA ON INTERNAL ORGANS AFFECTED BY VARIOUS LYSOSOMAL DISEASES.

MATERIALS AND METHODS. LITERATURE SOURCES WERE ANALYZED (SPECIFY) USING THE SEARCH ENGINES eLIBRARY, CYBERLENINKA, PUBMED, DATA WERE STUDIED AND SYSTEMATIZED INTO A GROUP ON TARGET ORGANS OF LYSOSOMAL PATHOLOGIES.

RESULTS. LYSOSOMAL STORAGE DISEASES ARE HIGHLY SPECIFIC DISEASES THAT REQUIRE SPECIAL DIAGNOSIS. MOST PATHOLOGIES CAN BE ASYMPTOMATIC, AND SOME CAN DISGUISE THEMSELVES AS OTHER DISEASES, WHICH ALSO COMPLICATES DIAGNOSIS. WITH THE UNTIMELY START OF RATIONAL TREATMENT, LSD RESULTS IN FATAL OUTCOMES, SOMETIMES AT AN EARLY AGE.

CONCLUSION. LYSOSOMAL STORAGE DISEASES ARE HIGHLY SPECIFIC DISEASES THAT REQUIRE SPECIALIZED BIOCHEMICAL, HISTOLOGICAL, AND GENETIC DIAGNOSTIC METHODS. THEY AFFECT VITAL BODY SYSTEMS, WHICH EVENTUALLY LEADS TO DEGENERATIVE AND ATROPHIC DISORDERS. IT IS WORTH NOTING THAT AT THE MOMENT MANY PATHOLOGIES ARE TREATED SYMPTOMATICALLY, WHILE OTHERS DO NOT RESPOND TO TREATMENT AT ALL AND RETAIN A HIGH PERCENTAGE OF PREMATURE MORTALITY.

KEYWORDS: GENETIC DISEASES, LYSOSOMAL ACCUMULATION DISEASES, THESAURISMOSES, TARGET ORGANS.

FETISOV KIRILL A. – 2 YEAR STUDENT OF THE PEDIATRIC FACULTY, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. ORCID ID: 0009-0009-4641-8940. E-MAIL: FETISOV.KIRILL.20@GMAIL.COM (THE AUTHOR RESPONSIBLE FOR THE CORRESPONDENCE).

IVANOV ALEXANDR V. – DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES, PROFESSOR, HEAD OF THE DEPARTMENT OF HISTOLOGY, EMBRYOLOGY, CYTOLOGY, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. ORCID ID: 0000-0002-2412-0475. E-MAIL: IVANOVAV@KURSKSMU.NET.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лизосомы представляют собой кислотные (рН 4,5-5,0) [12] внутриклеточные компартменты, заполненные более чем 60 видами гидролаз (протеазы, гликозидазы, сульфатазы, фосфатазы, липазы и др. [11]), предназначенных для расщепления белков, полисахаридов и сложных липидов (полученных путем эндоцитоза), а также являются центром деградации клеток [3, 12]. Переваренные продукты, например, аминокислоты, выводятся в процессе экзоцитоза внутри третичной лизосомы. Они также содержат более 50 мембранных белков и оснащены специальным механизмом, предназначенным для определения местоположения, количества, размеров и активности лизосом. Все это необходимо для контроля специфичности органических соединений, сроков инициации и прекращения процесса деградации лизосомы [3].

Дефекты деградации, экзоцитоза, транспорта, а также лизосомальных каналов приводят к лизосомальной дисфункции и, как следствие, лизосомальным болезням накопления (ЛБН) [13].

Лизосомальные болезни накопления (тезауризмозы) – общее название большой группы тяжелых, гиперпластических, нелейкемических заболеваний, характеризующиеся генетическими дефектами лизосом. Следствием данной дисфункции является патологическое накопление неметаболизированных продуктов обмена веществ в крови и клетках различных органов [6, 12]. В свою очередь, это приводит к измененному гомеостазу кальция и транспорта липидов, окислительному стрессу, воспалениям, аутофагии, стрессу эндоплазматического ретикулума и аутоиммунным реакциям. При этом резко снижается число лизосом до <50 на клетку (в норме – несколько сотен), а размеры, наоборот, увеличиваются до 500-1500 нм (в норме – 100-500 нм) в результате слияния их мембран, распределение в клетке принимает околядерный характер, а во внутренней среде повышается/понижается количество рН [11, 18]. В редких случаях может отмечаться рост числа лизосом в клетках органов-мишеней [1].

ЛБН относится к орфанным (редким) заболеваниям, т.е. частота встречаемости не

более 10 случаев на 100 000 живорожденных. Возраст проявления первых симптомов зависит от степени остаточной функции дефектного белка. У пациентов с нулевым или почти нулевым содержанием не модифицированного белка первые патологии можно распознать уже при внутриутробном периоде. Пол пациентов зависит от типа наследования модифицируемого гена и, например, при аутосомно-рецессивном соотношении между женской и мужской популяциями будет равное, а при Х-сцепленном наследовании – преобладающим полом будут мужчины.

На сегодняшний день известно более 50 заболеваний и их подтипов, наиболее частые из которых: мукополисахаридоз (МПС) (с популяционной частотой от 1:70 000 до 1:300 000, в зависимости от типа), бо-лезнь Нимана-Пика (от 1:30 000-120 000), болезнь Фабри (1:117 000, но среди мужчин частота повышается до 1:40 000), болезнь Гоше (1:40 000-60 000), болезнь Помпе (1:40 000). Патологии данного рода классифицируют по типу вещества, которое депонируется в лизосоме и цитоплазме пораженных клеток [34]. К сожалению, в настоящее время лизосомальные болезни имеют высокий процент смертности, связанный с трудностями диагностики, ошибочной (40%) и/или поздней постановкой правильного диагноза, низкой частотой встречаемости и низкой информированностью специалистов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были проанализированы 20 источников литературы с помощью поисковых систем ELIBRARY, CYBERLENINKA и PUBMED. Ключевыми словами для поиска использовались: лизосомальные болезни накопления, нейрональный цероидный липофусциноз, липофусциноз, диагностика липофусцинозов, лечение липофусцинозов, болезнь Помпе (соответственно на английском языке). Изучены и систематизированы данные в группу по органам-мишеням лизосомальных патологий и систем, которые подвергаются поражению.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Центральная нервная система (ЦНС) и

периферическая нервная система (ПНС). Данная система органов подвержена наибольшему влиянию со стороны ЛБН, т.к. практически не имеет стволовых клеток и все клетки являются постмитотическими. Одни из наиболее серьезных последствий для ЦНС имеет болезнь Фабри (БФ). Патогенетические аспекты данного заболевания обусловлены отложением глобозереброзида (GL-3) в лизосомах клеток. Преобладающим полом являются гемизиготные мужчины. Процесс развития БФ описывают в 3 стадии. Первичная стадия, характеризуется доклиническими проявлениями. Данная стадия будет прогрессировать до 10,5 лет [7], но может заканчиваться и переходить в следующую в возрасте двух лет. Характеризуется, со стороны ЦНС и периферической НС (ПНС) – GL-3 депозитами в васкулярном эндотелии, клетках гладких мышц и нейронах автономной нервной системы. Вторичный процесс наступает при переходе от клеточных дисфункций к тканевым. Проявления данной стадии варьируемы и, в зависимости от фенотипа пациента, выделяют типичную форму заболевания, атипичную и малосимптомную формы. На первый план второй декады жизни в клинической картине выходят поражения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [18], но в тоже время характеризуется церебральными ишемиями, потерей нейронов, а при МРТ-исследовании выявляются многочисленные белые очаги отложения GL-3. Третичная стадия характеризуется органными дисфункциями. Со стороны ЦНС и ПНС возобновляются ишемические атаки, наступают ранние ишемические инсульты (из-за аневризматически измененных сосудов), кровоизлияния в мозг, поражения зрительного органа проявляются в основном помутнением роговицы [18]. При отсутствии специального лечения у мужчин с типичной формой БФ продолжительность жизни не превышает 40 лет.

Еще одной довольно серьезной патологией, приводящей к нарушениям работы центральной и периферической нервных систем являются нейрональные цероидные липофусцинозы (НЦЛ). НЦЛ относятся к тяжелым нейродегенеративным заболеваниям накопления лизосом [14] с преимущественно аутосомно-рецессивным типом наследования [13] при этом единствен-

ным доминантным проявлением является болезнь Парри, связанная с мутацией в гене CLN4. Вызвана данная патология накоплением аутофлуоресцентных цероидных липопигментов (желто-бурый аутофлуоресцентный пигмент, являющийся гликолипопротеидом, который состоит из продуктов окисления ацил-КоА и, как правило, содержащий металлы, например, Hg, Al или Zn [5]) и представляется около 160 мутациями в 9 (по некоторым данным – 10) генах человека: CLN1, CLN2, CLN3, CLN4, CLN5, CLN6, CLN7, CLN8 и CLN10 [5, 16, 18].

В норме липофусцин может содержаться в клетках, но в небольшом количестве в виде гранул, накапливающихся около ядра. Повышенное от нормального значения содержание, но не являющиеся патологией, наблюдается в таких клетках как ганглиоциты, сердечная и скелетная мышечная ткани, а также в клетках сетчатки [5]. Маркерами являются биохимические, гистохимические и ультраструктурные исследования биоптата кожи, мышц и органов, что и позволяет отличить их от схожих «амавротических семейных идиотий» (ганглиозидозы или болезнь Тея-Сакса).

В настоящее время НЦЛ делят на 2 категории: болезнь Баттена и болезнь Куфса. Первая относится к болезням инфантильного периода, в то время как, вторая - это группа заболеваний взрослого возраста, которая в свою очередь делится на Куфс А и Куфс Б. Основами же патогенеза является недостаток лизосомального фермента, вследствие чего происходит накопление аутофлуоресцентного материала в нервных тканях.

Первые симптомы проявляются уже в раннем детстве: ретинопатия, проблемы со сном, двигательные нарушения, миоклонус-эпилепсия; далее будет наблюдаться прогрессирующее ухудшение состояния организма: деменция, утрата приобретаемых навыков, гемералопии (расстройство зрения, характеризующее его ухудшением в темноте (далее через 2-4 года полная потеря зрения), различные типы дизартрии (обычно формируются к 10-15 годам), паркинсоноподобные симптомы (второе десятилетие жизни), галлюцинации, которые могут усугубляться при инфекциях мочевыводящих путей и легких, поэтому важно у данных пациентов постоянно отслеживать риск их развития

[5]. Все подтипы НЦС сопровождаются селективной нейродегенерацией в коре головного (изменения были распределены по всем слоям извилин), спинного мозга и мозжечка (особо подвергаются поражению клетки Пуркинье).

В тоже время некоторые исследователи утверждают, что в некоторых случаях изменения, происходящие в пирамидной системе и мозжечке малозначительны, но встречается данное течение патологии довольно редко [14] и проявляется диффузной симметричной атрофией ствола головного мозга и аналогично увеличенной желудочковой системой. Поражается нервная ткань не только центральной, но и периферической нервной системы, а также внутренние органы, такие как селезенка, тимус, почки (в дистальных отделах собирательных трубочек), лимфатические узлы (можно наблюдать вакуоли, которые выглядят пустыми или содержат твердый материал) и костный мозг, где обнаруживаются цитоплазматические отложения в ретикулоэндотелиальных клетках, а в печени они обнаруживаются в клетках Купфера [14]. Нервные клетки подвергаются дегенерации и накоплением выше упомянутых аутофлуоресцентных цероидных липопигментов, аномалиями синапсов, митохондрий, цитоскелета, ранним и патологическим биосинтезом нейронального холестерина. Также данное заболевание сопровождается ранней активацией глии, что неизбежно приводит к потере нейронов в таламокортикальной системе. При несвоевременной диагностике и отсутствии правильной терапии, клиническая картина второй половины первого года жизни (при инфантильном типе течения заболевания) проявляется в нарушении зрения, умственных и двигательных нарушениях, микроцефалии, судорогах, что приводит к вегетативной стадии, а в конечном итоге – преждевременной смерти (в основном в возрасте 10-15 лет) [5].

В число первичных диагностических инструментальных исследований входят электроэнцефалография (ЭЭГ), электроретинография (ЭРГ). Возможно также изучение зрительных (ЗВП) и соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП). При этом будут наблюдаться следующие изменения: ЭЭГ – снижение реакции основного ритма на открывание-закрывание глаз, признаки

смешанного эпилептического расстройства, всплески в затылочной области в ответ на световую стимуляцию, а также исчезновение сонных веретен при ночном мониторинге; ЭРГ – снижение амплитуды, отсутствие регистрации или же ранее затухание; ЗВП – будет регистрироваться в ответ на стимуляцию вспышками света вплоть до терминальных стадий заболеваний. Нейровизуализация: по данным МРТ возможно наблюдение атрофии коры больших полушарий (КБП), ствола головного мозга, мозжечка или спинного мозга (СМ), умеренная гиперинтенсивность белого вещества головного мозга и/или гипоинтенсивность таламуса (на T2-взвешенном изображении).

Наиболее специфическим методом диагностики данной группы заболеваний является генетическое подтверждение путем выявления обоих аллелей, детерминирующих категории НЦЛ. Диагностический анализ продолжается в скрытых участках генов (интронах, нетранслируемых участках гена и т.д.) [17]. Также золотым стандартом является, как уже отмечалось ранее, биохимическое, гистохимическое и ультраструктурное исследование биоптата кожи, мышц и органов, в которых будут обнаруживаться судан-положительный материал и аутофлуоресценция. Аутофлуоресценция также будет обнаруживаться в клетках конъюнктивы и цилиарного тела (а в роговице – отсутствует).

К сожалению, на данный момент, лечение детей и подростков является симптоматическим. Медицинская помощь осуществляется в соответствии со стандартами и целостными принципами паллиативной помощи. В тоже время это является серьезной проблемой, т.к. спектр симптомов очень широк и поражает многие системы организма [17]. Также проблемой является снижение эффективности медикаментозного лечения, вследствие прогрессирующей дегенерации мозга. Многочисленные исследования показывают невозможность исключить некоторые симптомы (потеря сна, галлюцинации) или же рекомендуют проводить более радикальные методы терапии (установка желудочной стомы).

В настоящее время выделяют 5 основных направлений терапии и соответствующие им препараты, которые направлены

на замедление дегенерации нервных клеток и улучшение течение НЦЛ:

1. Субстрат-редуцирующая терапия; 2.
2. Антиапоптотическая терапия; 3.
3. Ферментзаместительная терапия;
4. Генотерапия;
5. Блокада нейроиммунного воспаления.

Рекомендуется использование третьего и четвертого направления. Они показывают наилучший терапевтический эффект. Проблемой является тот факт, что многие лекарственные средства, которые потенциально могут облегчить течение заболевания НЦЛ у пациентов, на данный момент либо проходят доклинические испытания, либо еще не зарегистрированы в России (например, церниполаза альфа и цистамина битартат) [5].

Зарубежные исследования, которые проводились в течение 12 месяцев на детях, доказали, что периодический прием преднизолона (доза 0,75 мг/кг/день, максимальная доза 40 мг/день, по 10 дней в течение каждого из 12 месяцев) способствует повышению IQ. Аналогично к разрешенным препаратам в РФ и применяемым при НЦЛ является флупиртин – ненаркотический анальгетик центрального действия, который снижает синтез церамидов, что приводит к антиапоптотическому действию и тем самым оказывает нейропротективное действие. Этической проблемой является то, что данная категория заболевания неизбежно приводит к смерти и лечащим врачам необходимо своевременно проинформировать об этом родственников и пациента.

Болезнь Помпе (БП) – прогрессирующее аутосомно-рецессивное метаболическое орфанное мультисистемное заболевание, связанное с дефицитом кислой α-1,4-глюкозидазы (белок GAA, который контролируется геном GAA), также известная как дефицит кислой мальтазы. В результате ее отсутствия происходит аккумуляция неизмененного гликогена (внутриклеточный полимер, состоящий из остатков глюкозы, соединенных α-1-4-связями в линейные цепи, и ответвлений, соединенных α-1-6-связями в точках ветвления) в лизосомах, цитоплазме и в вакуолях клеток органов-мишеней, локализация которых соответствует поперечно-полосатой, гладкой мускулатуре, миокарду и нервной ткани.

Частота встречаемости данной патологии была изучена зарубежными коллегами и обобщена в статье Эдварда Джей Куплера и его коллег: «CONSENSUSTREATMENT RECOMMENDATIONS FOR LATE-ONSET-POMPE DISEASE». Согласно анализу статистических данных, работ других авторов и дополнительных анализов, было установлено, что зарегистрированная частота БП инфантильного варианта находится в диапазоне от 1: 35 000 до 1: 138 000, в зависимости от географии болезни [9]. Частота встречаемости болезни Помпе с поздним началом составляет 1:57 000. Прогнозируя данные встречаемости носителей мутаций в гене, можно рассчитать, что на данный момент частота фактического геноносительства – 1:40 000 [6].

При описании данного заболевания используют классификацию, основанную на манифестации патологии, которая делит ее на 2 формы: инфантильную (младенческую) форму болезни Помпе (ИБП), когда первые симптомы появляются в возрасте <12 месяцев (часто в течении первых дней или (чаще) недель жизни, далее смерть в возрасте от 1 до 2 лет) и болезнь Помпе с поздним началом (БППН). Классической формой принято считать первый вариант. Признаки прогрессируют уже на первом году жизни, а активность кислой α-1,4-глюкозидазы составляет <1% от нормы (классическая форма проявления болезни у детей). При этом заболевание быстро развивается и приводит к смерти младенца вследствие мышечной слабости и диффузной мышечной гипотонии, кардиореспираторной недостаточности и тяжелой кардиомиопатии. Некоторые врачи используют термин «атипичный» при течении детской формы патологии, но без кардиомиопатии [9]. У детей может наблюдаться синдром «вялого ребенка», в тоже время пациентам с тяжелой формой данного синдрома необходима механическая поддержка дыхания. Болезнь Помпе с поздним началом обусловлена остаточной активностью фермента на уровне 30% от нижней границы возрастной нормы, может проявляться в любом возрасте от 12 месяцев и, как правило, характеризуется обширной миопатией. Классификация подтипов осложнена мультисистемностью заболевания.

Мускулатура подвержена наибольшему поражению при БП, но в тоже время патология нервной системы является не менее серьезной причиной, приводящей к смерти (в основном в детском возрасте). В последнее время все чаще удается выявить неврологические нарушения. Также симптомами заболевания служат: нарушение функции желудочно-кишечного тракта, гепатомегалия, макроглоссия, гипертрофическая кардиомиопатия (на ЭКГ проявляется коротким интервалом PR, высоким напряжением комплекса QRS, аритмией и сердечно-легочной недостаточностью).

На сегодняшний день, достоверно известно о следующих поражениях ЦНС и ПНС: поражение нейронов коры головного мозга, ядер ствола мозга, клеток передних рогов спинного мозга, нейропатия тонких волокон миелинизированных и немиелинизированных соматических сенсорных и вегетативных органов. Специфическими симптомами БППН являются вышеупомянутая нейропатия и нейросенсорная тугоухость, которая обусловлена множественными поражениями различных структур, например, нарушение функции стременной мышцы или кохлеарной дисфункции [10]. Нередкими спутниками выше упомянутых расстройств являются интракраниальные артериальные аневризмы что, в свою очередь, может приводить к дилатационным артериопатиям. При этом наиболее уязвимыми являются артерии вертебрально-базилярной системы, в связи с особенностями строения сосудистой стенки: они имеют наиболее тонкие эластические мембраны, что и обуславливает частоту формирования аневризматических расширений [15]. Органы зрения также подвергаются поражениям при БП. У больных описаны многие офтальмологические нарушения, включая косоглазие (чаще при ИБП), офтальмоплегия и птоз, которые характерны для пациентов с БППН.

Тактика врача при диагностике заключается в исключении более распространенных и схожих видов патологии. Но при этом наблюдается фатальная задержка в постановке диагноза, что приводит к летальному исходу. Наиболее важна диагностика у новорожденных, т.к. несвоевременно поставленный диагноз может привести к преждевременной смерти уже на 1

году жизни. Несмотря, на срочность, согласно проводимым зарубежными исследованиями (Pompe реестр), которые изучали историю заболевания 1079 пациентов из 26 стран мира в возрасте от 12 месяцев до 12 лет, было установлено, что в большинстве случаев диагноз ставится поздно. В некоторых клинических случаях разница между проявлениями первых симптомов и окончательной постановкой диагноза составляла более 10 лет.

На сегодняшний день разработан алгоритм, согласно которому низкая активность GAA, выявленная в культивируемых фибробластах кожи или биоптатах мышц, должна быть подвержена биохимическими анализами различных тканей и/или генетическим анализом для окончательного принятия решения о постановке диагноза.

У пациентов с БП наблюдается повышение активности креатинкиназы в сыворотке крови. Возможно увеличенное количество аспартатаминотрансферазы (АСТ), аламинотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Но данные показатели могут быть и в референтном диапазоне, что не позволяет им быть специфическими маркерами данной патологии [46]. Анализ активности GAA – не инвазивный метод, который является специфическим маркером болезни Помпе. Диагноз ставиться на основании дефицита ферментативной активности, как упоминалось выше: <1% при классическом течении заболевания и во всех других клинических формах <30% от референтного значения. Суть метода заключается в конкурентном ингибировании GAA в присутствии MGA (при использовании мальтозы или аскарбозы). Существует два метода анализа образцов: флуориметрический метод и жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС). Исследования показали, что ЖХ-МС является более точным в анализе активности GAA [43]. Также специфическим маркером является повышенный уровень тетрасахарида глюкозы (Glc) в моче [3].

Данные рентгенографии могут подтвердить массивную кардиомегалию при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии. В данном случае целесообразно провести дополнительные исследования: ЭКГ и эхокардиографию (эхоКГ). На

ЭКГ ленте возможно наблюдение короткого интервала P-R, высокие комплексы QRS и увеличенная дисперсия QT; данные эхоКГ демонстрируют утолщение и повышенную массу стенки левого желудочка с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (возможно и отсутствие) [3].

На основании полученных данных биохимического анализа принимается решение о необходимости продолжения следования вышеуказанному алгоритму. В случае низкой активности GAA ген подвергают секвенированию, в ходе которого выявляют наличие мутации. Секвенированием гена по методу Сэнгера является наиболее распространенным способом анализа.

Результаты клинических исследований показывают терапевтический эффект от заместительной ферментативной терапии. Лечение рекомбинантной альфа-глюкозидазой человека (альфа-глюкозидаза альфа) на протяжении 52 недель позволяет наблюдать купирование кардиомиопатии и улучшение сердечной функции, резкое снижение риска смерти (на 99%) и риска инвазивной вентиляции легких (на 92%), по сравнению с контрольной группой. Однако, дальнейшее применение препарата приводило к ухудшению терапии: выживаемость снижалась (до 67,5%), появлению зависимости от ИВЛ (у 50%). Данные других стран и исследований показывают также плохой исход заболевания у пациентов, проходящий продолжительное лечение.

Вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что болезнь остается опасным заболеванием, при котором младенцы не доживают до 3 лет без ИВЛ, в тоже время респираторные инфекции и инвазивная вентиляция сами по себе опасны для жизни таких пациентов. Но при отсутствии других вариантов лечения, заместительная ферментативная терапия остается золотым стандартом лечения болезни Помпе.

На сегодняшний день проводятся исследования и доклинические испытания с различных форм фермента. Открываются новые методы по снижению количества гликогена в мышцах, которые действуют на гликогенин или гликогенсинтазы по типу ингибирования. Также совершенствуются методы генной терапии.

Болезнь Фабри-Андерсона (БФ-А) –

врожденное нарушение метаболизма, характеризующееся дефицитом активности фермента А-галактозидазы А (A-GAL A). Результатом является отложение сфингогликолипидов и гликопротеидов в пораженных тканях. Клинические проявления имеют более раннюю манифестацию у мужчин, чем у женщин.

Болезнь Нимана-Пика и ее различные типы отмечаются высоким уровнем полиморфизма. Наибольшее количество повреждений для ЦНС вызывает течения заболевания типа А – болезнь Нимана-Пика типа А (БНП-А). Структурой, которая подвергается дефекту при данной патологии, является лизосомальный фермент сфингомиелиназа. Вследствие накопления поврежденного включения развиваются такие симптомы и синдромы как гепатоспленомегалия и неспособность развиваться в течение первого года жизни. Вишнево-красное пятно присутствует в макуле примерно у 50% таких младенцев. Заболевание характеризуется быстро прогрессирующей нейродегенерацией с глубокой гипотонией. Большинство младенцев с патологией типа А не доживают до третьего года жизни.

Предполагается, что лизосомальные болезни накопления также лежат в основе патогенеза болезни Паркинсона. Патогистологическим признаком, которой являются тельца Леви, состоящие в основном из агрессивного А-синуклеина и других склонных к агрегации белков. В свою очередь, недавно проведенные исследования позволяют построить корреляционную прямую между ЛБН и болезнью Паркинсона, что подтверждается генетическими связями [20]. На сегодняшний день, также имеются предположения о связи между ЛБН и болезнью Альцгеймера.

ВЫВОДЫ

Лизосомальные болезни накопления являются высоко специфическими заболеваниями, которые требуют специализированной биохимической, гистологической и генетических методов диагностики. Они поражают жизненно-важные системы организма, что приводит в конечном итоге к дегенеративным и атрофическим нарушениям. Стоит отметить, что на данный момент многие патологии лечатся

симптоматически, а другие вовсе не поддаются лечению и сохраняют высокий процент преждевременной смертности. В настоящей статье рассмотрена лишь малая часть от всех ЛБН. Стоит помнить, что некоторые группы данных патологий могут протекать бессимптомно, некоторые маскироваться под другие болезни, что также осложняет диагностику, но большинство протекает в тяжелых формах и приводят. Также при несвоевременном начале рационального лечения ЛБН, которое наблюдается часто из-за редкости заболеваний, заканчиваются летальными исходами, порой в раннем возрасте.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Фетисов К.А. – изучение и анализ литературных источников, сбор данных и написание текста статьи;

Иванов А.В. – редактирование, внесение окончательных правок, дизайн настоящей версии статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудкова А.Я. Поражение сердца при болезнях накопления. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2015;2:58-62.
2. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) наследственных болезней у детей в России и пути ее решения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;57(2):4-8.
3. Помыткина Т.Е., Давыдова А.Я. Болезни накопления: трудности дифференциальной диагностики. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(2):129-133.
4. Смирнова Г.В. Лизосомные болезни накопления. *Вопросы современной педиатрии*. 3(3);2004:84-85.

5. Щугарева Л.М., Потешкина О.В., Думов Е.Л. Нейрональный цероидный липофуциноз 6-го типа: клиническое наблюдение. *PMЖ*. 2023;3:39-44.
6. AUSEMS M.G., VERBIEST J., HERMANS M.P., KROOS M.A., BEEMER F.A., WOKKE J.H., SANDKUIJL L.A., REUSER A.J. FREQUENCY OF GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE II IN THE NETHERLANDS: IMPLICATIONS FOR DIAGNOSIS AND GENETIC COUNSELLING. *EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS*. 2019;7(6):713-716.
7. *FABRY MONOGRAPHY*. GENZYME THERAPEUTICS. OXFORD, 2007. 27 p.
8. GINZBURG L., FUTERMAN A.H. DEFECTIVE CALCIUM HOMEOSTASIS IN THE CEREBELLUM IN A MOUSE MODEL OF NIEMANN-PICK A DISEASE. *JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY*. 2005;95(6):1619-1628.
9. GUO J., O'BRIEN D.P., MHLANGA-MUTANGADURA T. A RARE HOMOZYGOUS MFSD8 SINGLE-BASE-PAIR DELETION AND FRAMESHIFT IN THE WHOLE GENOME SEQUENCE OF A CHINESE CRESTED DOG WITH NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS. *BMC VETERINARY RESEARCH*. 2014;10:960.
10. HANISCH F., RAHNE T., PLONTKE S.K. PREVALENCE OF HEARING LOSS IN PATIENTS WITH LATE-ONSET POMPE DISEASE: AUDIOLOGICAL AND OTOLOGICAL CONSEQUENCES. *INTERNATIONAL JOURNAL OF AUDIOLOGY*. 2013;52(12):816-823.
11. JALANKO A., BRAULKE T. NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSES. *BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA*. 2009.1793(4):697-709.
12. KOLTER T., SANDHOFF K. PRINCIPLES OF LYSOSOMAL MEMBRANE DIGESTION: STIMULATION OF SPHINGOLIPID DEGRADATION BY SPHINGOLIPID ACTIVATOR PROTEINS AND ANIONIC LYSOSOMAL LIPIDS. *ANNUAL REVIEW OF CELL AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY*. 2005;21:81-103.
13. LUZIO J.P., PRYOR P.R., BRIGHT N.A. LYSOSOMES: FUSION AND FUNCTION. *NATURE REVIEWS MOLECULAR CELL BIOLOGY*. 2007;8(8):622-632.
14. MACHTEL R., BOROS F.A., DOBERT J.P., ARNOLD P., ZUNKE F. FROM LYSOSOMAL STORAGE DISORDERS TO PARKINSON'S DISEASE – CHALLENGES AND OPPORTUNITIES. *JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY*. 2023.15;435(12):167932.
15. MAKOS M.M., MCCOMB R.D., HART M.N., BENNETT D.R. ALPHA-GLUCOSIDASE DEFICIENCY AND BASILAR ARTERY ANEURYSM:

- REPORT OF A SIBSHIP. *ANNALS OF NEUROLOGY*. 1987;22(5):629-633.
16. MUKHERJEE A.B., APPU A.P., SADHUKHAN T. EMERGING NEW ROLES OF THE LYSOSOME AND NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSES. *MOLECULAR NEURODEGENERATION*. 2019;14:4.
 17. RUTH E.W. NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS: THE MULTIFACETED APPROACH TO THE CLINICAL ISSUES, AN OVERVIEW. *FRONTIERS IN NEUROLOGY*. 2022;13:11-19.
 18. SANTAVUORI P. NEURONAL CEROID-LIPOFUSCINOSES IN CHILDHOOD. *BRAIN DEV*. 1988;10(2):80-83.
 19. SIINTOLA E., LEHESJOKI A.E., MOLE S.E. MOLECULAR GENETICS OF THE NCLs-STATUS AND PERSPECTIVES. *BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA*. 2006;1762(10):857-864.
 20. VITNER E.B., PLATT F.M., FUTERMAN A.H. COMMON AND UNCOMMON PATHOGENIC CASCADES IN LYSOSOMAL STORAGE DISEASES. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*. 2010;285(27):20423-20427.