

*Полтавський державний медичний університет
Кафедра педіатрії №2*

*лекція для лікарів-інтернів II р.н.
на тему:*

***Лізосомні хвороби накопичення. Визначення,
класифікація, діагностичні критерії та сучасні
можливості терапії.***

План лекції

- *Поняття та визначення лізосомних хвороб накопичення.*
- *Класифікація лізосомних хвороб накопичення*
- *Типові клінічні прояви, характерні для даної патології.*
- *Деякі спадкові порушення обміну ліпідів (гліколіпідози). Хвороба Гоше: характерні форми захворювання, критерії діагностики, сучасні можливості терапії.*
- *Мукополісахаридози : діагностичні критерії, методи діагностики та лікування.*

- ***Лізосомальні хвороби накопичення – загальна назва спадкових захворювань, пов'язаних із порушенням функції лізосом, внутрішньоклітинних органел, які здійснюють перетравлення екзогенного матеріалу або відпрацьованих органел клітини за допомогою ферментів.***

Відомі більше 40 лізосомних захворювань (ЛХ). Частота патології 1:5000. Щорічно в США народжується близько 200000 дітей з ЛХ. В Україні частота цієї патології невідома, що пов'язано з недоліками в діагностиці та низькою ознайомленістю лікарів з цією групою захворювань.

Класифікація

- *мукополісахаридози (синдроми: Гурлера, Шейє, Пантера, СанФіліппо, Моркію, Мор ото-Ламі, Слав)*
- *сфігмоліпідози (синдроми: Тея-Сакса, Німана-Піка, Крабе, Фарбера, Шіндлера, GM 1, GM 2, метахроматична лейкодистрофія)*
- *муколіпідози (глікопротеїнози хвороба Вольмана, цероїдний ліпофусциноз, муколіпідози 1-3 типів)*

Лізосомні хвороби характеризуються наступними ознаками:

- супроводжуються накопиченням тих чи інших сполук
- накопичувані сполуки завжди локалізуються в лізосомах
- сполуки можуть бути гомогенні та гетерогенні
- лише по одному фактору

- **Запідозрити патологію можна на основі клініки:** для хворих характерна зовнішність з грубими рисами обличчя, наявні різні неврологічні порушення, скелетні аномалії, патологія зору та слуху, різні ступені розумової відсталості.
- **Маніфестація захворювання** може спостерігатися від періоду новонародженості до зрілого віку.
- **Для виявлення** використовують біохімічну діагностику (виявлення специфічних метаболітів у тканинах, наприклад глікозаміногліканів), знаходження генетичних дефектів у лейкоцитах та фібробластах шкіри хворого.
- **Для пренатальної діагностики** використовують культуру клітин амніотичної рідини, яку одержують при амніоцентезі.

Хвороба Фабрі

- Хвороба Фабрі (ХФ) — це X-зчеплена лізосомна хвороба накопичення, спричинена мутаціями в гені GLA, що призводять до недостатньої активності α -галактозидази А, **накопичення глікосфінголіпідів** у лізосомах клітин різних тканин та органів, кровоносних судинах та має різні системні прояви. Таке накопичення призводить до порушення нормального функціонування органів та тканин.
- Мутації ДНК, які є причиною виникнення захворювання успадковуються за рецесивним X-зчепленим типом. Хвороба уражає гемізіготних чоловіків (тобто, усіх чоловіків), а також гомозиготних і, в багатьох випадках гетерозиготних, жінок. У той час як у чоловіків зазвичай проявляються серйозні симптоми, для жінок характерна варіація перебігу захворювання, воно може бути безсимптомним або призводити до появи важких симптомів.

Сфінголіпіди – це складні ліпіди, утворені на основі двохатомного ненасиченого аміноспирту сфінгозину та вищих жирних кислот. Ці ліпіди виконують структурну функцію - входять до складу клітинних мембран, в основному нервової системи.

Клінічні прояви Хвороби Фабрі

Біль

Біль у всьому тілі або локалізований біль у кінцівках (відомий як акропарестезія) або шлунково-кишковому тракті є характерним явищем для пацієнтів з хворобою Фабрі. Вважається, що акропарестезія при захворюванні пов'язана з пошкодженням периферичних нервових волокон, які передають біль. Біль у шлунково-кишковому тракті, ймовірно, зумовлений накопиченням ліпідів у малих його судинах, що в свою чергу, заважає кровоплину (ішемія кишок), викликаючи біль.

Патологія нирок

Ниркова недостатність (уремія) може погіршуватись з часом. Протеїнурія (яка може викликати пінистість сечі) часто є першою ознакою ураження нирок. Кінцева стадія ниркової недостатності у чоловіків, як правило, настає у 30-40 річному віці, і є частою причиною смерті.

Прояви з боку системи кровообігу

Серцеві ускладнення виникають при накопиченні гліколіпідів у клітинах серця. Часто у хворих спостерігається гіпертонія (високий кров'яний тиск) і метаболічні зміни (кардіоміопатія).

Ураження очей

При захворюванні характерними також є ураження очей, а саме помутніння рогівки (також відоме як кератопатія).

Діагностика та терапія Хвороби Фабрі

- Хвороба Фабрі діагностується в тому випадку, якщо присутніми є притаманні їй симптоми, а також після аналізу крові з допомогою якого визначають **рівень активності альфа-галактозидази**.
- **Хромосомний аналіз гену GLA** є найбільш точним методом діагностики, у зв'язку із можливістю визначення багатьох мутацій, які викликають захворювання.
- **Ниркова біопсія** може також вказати на наявність хвороби Фабрі, якщо при обстеженні буде визначено надмірне накопичення ліпідів.

До 2000-го року, лікування хвороби Фабрі було спрямоване на подолання симптомів, які виникають під час прогресування захворювання.

У 2001 році почали застосовуватись напрямки ферментнозамісної терапії (ФЗТ): альфа галактозидаза (Реплагал (Replagal), виробництво Shire) і бета галактозидаза (Фабразим (Fabrazyme), виробництво Genzyme).

Лікування шляхом заміни дефіцитного ферменту здійснюється завдяки ін'єкціям кожні два тижні (застосовується найчастіше).

Біль при хворобі Фабрі теж втамовується завдяки ФЗТ, проте схеми лікування больового синдрому можуть також включати застосування анальгетиків, протисудомних, і нестероїдних протизапальних препаратів.

Хвороба Гоше

- Хвороба Гоше (БГ) - найбільш часта форма спадкових ферментопатій, об'єднаних в групу лізосомних хвороб накопичення, в основі якої лежить дефект гену, відповідального за синтез лізосомального ферменту β-D-глюкозидази (глюкоцереброзідази), відповідального за катаболізм ліпідів.
- Призводить до накопичення в лізосомах макрофагів усіх тканин неутилізованих ліпідів і утворення характерних клітин накопичення (клітин Гоше).
- Хвороба Гоше є поліорганною патологією, перебіг якої характеризується залученням у патологічний процес кісток, печінки, легень, селезінки

Хвороба Гоше: критерії обстеження пацієнтів

1. Спленомегалія

2. Гепатомегалія

3. Анемія

4. Тромбоцитопенія

5. Кісткові болі

***Діагноз хвороби Гоше слід припустити у пацієнта з незрозумілою
сплено- і гепатомегалією, цитопенією та симптомами ураження
кісток***

Кісткові болі виникають у 90% пацієнтів

Кілька теорій ураження кісткової системи:

- ***порушення надходження крові через ділянки інфільтрації кісткової тканини (ділянки “інфаркту кісткової тканини”)***
- ***накопичення патологічного субстрату глюкоцереброзиду та спричинений ним некроз кісткової тканини***
- ***Дисбаланс між кількістю остеобластів та остеокластів унаслідок збільшення численності клітин Гоше та виділення ними запальних цитокінів***

Рентгенівське дослідження кісток та МРТ

Основою сучасної діагностики хвороби Гоше є біохімічний аналіз активності в-D-глюкозидази в лейкоцитах крові

Мукополісахаридоз – генетичне захворювання при якому порушується розпад глікозаміногліканів

- ***Відносяться до групи генетичних захворювань з порушенням розвитку сполучної тканини, що спричинено генетичними дефектами певних ензимів (їх всього 11), які кодують розщеплення кислих глікозаміногліканів (раніше їх називали мукополісахаридами);***
- ***Глікозаміноглікани в складі протеогліканів входять до сполучної тканини, що міститься в кістках, синовіальній рідині, в складному тілі. Разом з волокнами колагену та еластину, протеоглікани утворюють з'єднувальнотканний матрикс (основна речовина).***
- ***Один з представників глікозаміногліканів - гепарин, що має протизгортальні властивості, знаходиться в міжклітинній рідині тканини печінки, легень, нирок, стінках артерій.***
- ***Протеоглікани покривають поверхню клітин, відіграють важливу роль в іонному обміні, імунних процесах, диференціювання тканин.***

Стратегія діагностики порушення обміну

- 1. Виявлення дефектної ланки метаболічного шляху за допомогою аналізу (кількісного, напівкількісного або якісного) відповідних метаболітів;**
- 2. Виявлення дисфункції білка за допомогою оцінки його кількості і / або активності;**
- 3. З'ясування природи мутації, тобто характеристика мутантного алеля на рівні гена.**

- Ферментний аналіз («золотий стандарт»)**

- Визначення активності специфічних ферментів в лейкоцитах, плазмі крові, біохімічний скринінг на основі вивчення специфічних ферментів в сухих плямах крові

Лабораторія медичної генетики НДСЛ «Охматдит» — єдина в країні, в якій проводять дослідження з метою виявлення ЛХН.

Ферментозамісна терапія

- Ферментозамісна терапія - єдиний патогенетичний метод лікування, який пацієнти отримують пожиттєво.
- При МПС відбувається мутація в гені, яка виявляє зменшену або відсутню активність конкретного ферменту. Наприклад, для МПС-I це альфа-L-ідуронідаза (IDUA).
- Численні зарубіжні дослідження показали ефективність даної терапії. Новий найголовніший показник - це результати: виживаємість пацієнтів збільшується на 10–15 років, зменшується прогресування серцево-судинної, дихальної патології, якість життя пацієнтів помітно покращується.

Література

- Касян СМ, Петрашенко ВО, Загородній МП. Вибрані аспекти медичної генетики : навчальний посібник; за ред. д-ра мед. наук, проф. О. І. Сміяна. Сумський державний університет; 2019. 164 с.
- Каминіна ІВ. Орфанні хвороби та лікарські засоби: бібліографічний покажчик. Запоріжжя: ЗДМУ-наукова бібліотека; 2017. 99 с.
- Гоженко А, Козирев А, Цебржинський О, Гоженко О, Жуков В. Основи молекулярної біології та персональна геноміка фізичних і психічних здібностей людини. Навчальний посібник. RSW. Одеса. Бидгощ. 2017. 340 с.
- Основи патології за Роббінсом і Кумаром: 11-е видання / Віней Кумар, Абул К. Аббас, Джон К. Астер та ін. 2024, С.903 ISBN: 978-617-505-939-5 (9786175059395)
- Основи педіатрії за Нельсоном: переклад 8-го англ. вид. : у 2 томах. Том 1 / Карен Дж. Маркданте, Роберт М. Клігман; наук. ред. перекладу В.С. Березенко, Т.В. Починок. - К. : ВСВ "Медицина", 2019. - XIV, 378 с.
- Основи педіатрії за Нельсоном: переклад 8-го англ. вид. : у 2 томах. Том 2 / Карен Дж. Маркданте, Роберт М. Клігман; наук. ред. перекладу В.С. Березенко, Т.В. Починок. - К. : ВСВ "Медицина", 2020. - XIV, 426 с.
- Шепітько В. І. Лізосомні хвороби / В. І. Шепітько, Н. В. Борута, Г. А. Єрошенко // Світ медицини та біології. — 2014. — № 1 (43). — С. 185–192.
- Мицик Н.Й. Особливості оцінки активності β -галактозидази в діагностиці лізосомних хвороб накопичення серед населення України / Н.Й. Мицик, Н.В. Ольхович, Н.Г. Горовенко // Вісн. проблем біології і медицини. — 2016. — Т. 133, No 4. — С. 208-213.

інтернет ресурси:

- <https://www.msmanuals.com/uk/professional/pediatrics/inherited-disorders-of-metabolism/overview-of-lysosomal-storage-disorders>
- <https://reporter.zp.ua/lizosomni-hvorobi-nakopichennya-l-uk.html>