

ЛІЗОСОМНІ ХВОРОБИ

Загородній М.П.

Кафедра педіатрії з курсом медичної генетики медичного інституту СумДУ

Лізосомні хвороби - це важкі спадкові захворювання, які виникають внаслідок зниження специфічних ферментів лізосом. Ферменти беруть участь у певному етапі обміну компонентів білків, вуглеводів та ліпідів. У результаті недостатності ферментів (активність лізосомних ферментів не перевищує 10-20% від норми) спостерігається накопичення субстрату (хвороби накопичення – тизауринози). При цьому порушується функція клітин різних тканин організму, і, як результат, проявляються клінічні симптоми тяжкого прогресуючого захворювання з ураженням багатьох органів та систем. 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. Причиною порушення активності ферментів при ЛХ є генетичний дефект. Більшість генів при ЛХ уже ідентифіковані і відома їх локалізація.

Лізосомні хвороби характеризуються наступними ознаками:

- 1) супроводжуються накопиченням тих чи інших сполук,*
- 2) накопичувані сполуки завжди локалізуються в лізосомах,*
- 3) сполуки можуть бути гомогенні та гетерогенні,*
- 4) дефіцит лише по одному фактору.*

Тип спадкування аутосомно-рецесивний (АР), рідше рецесивний, зчеплений з X-хромосоною.

Класифікація: виділяють мукополісахаридози (синдроми: Гурлера, Шейє, Пантера, Сан-Філіппо, Моркію, Мор ото-Ламі, Слав), сфінголіпідози (синдроми: Тея-Сакса, Німана-Піка, Крабе, Фарбера, Шіндлера, GM 1, GM 2, метакроматична лейкоцистозія), муколіпідози (глікопротеїнози хвороба Вольмана, цероїдний ліпофусциноз, муколіпідози 1-3 типів).

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. Вирізняють ранні та пізні форми захворювання. 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.

Мукополісахаридози – хвороби накопичення. В результаті нестачі лізосомальних ферментів змінюється катаболізм глікозаміногліканів та настає їх накопичення в лізосомах, що викликає грубу клітинну патологію та характерну клінічну картину. Захворювання успадковується за АР типом, за винятком синдрому Гантера (рецесивний, зчеплений з Х-хромосоною). За наявним ферментативним дефектом вирізняють 14 типів та підтипів мукополісахаридозів. Зазвичай захворювання проявляються у віці 1-6 місяців. Виникає і поступово розвивається розумова відсталість, фізична неповноцінність, які часто призводять до смерті. Основні симптоми захворювання: затримка психічного розвитку, неврологічні порушення, підвищеність сухожилкових рефлексів, судоми, атаксія, дефекти зору (помутніння рогівки, катаракта та ін.), порушення слуху, кісткові деформації, вади серця, гепатоспленомегалія.

Клінічна картина захворювань досить різноманітна і включає ураження сполучної тканини, які в одних випадках більш виражені в скелеті чи його частинах, в інших – в ураженні серця чи рогової оболонки очей. Біохімічним маркером хвороб накопичення є гіперсекреція і/чи внутрішньоклітинне накопичення глікозаміногліканів. Нині існує перспектива лікування мукополісахаридозів рекомбінантними препаратами (для лікування мукополісахаридозів 1 та 4 типів, хвороби Фабрі. Є надія, що ці препарати в найближчому майбутньому з'являться і в Україні.

Для **синдрому Гурлера** характерне раннє помутніння рогової оболонки, карликовість, гіпертрихоз, скіфоцефалія, макроцефалія, розумова відсталість, грубі риси обличчя, втрата слуху, гепатоспленомегалія, кили (грижі), викривлення колінних суглобів, брахідактилія, кігтеподібна кисть, розширення діафізів.

Для **синдрому Хантера** характерні дизостози з карликовістю, розумова відсталість, гепатоспленомегалія, кардіопатія, відсутність помутніння рогівки, атиповий пігментний ретиніт, набряк диска зорового нерва, збільшене турецьке сідло, дзьобоподібні тіла поперекових хребців.

Для **синдрому Санфіліппо (А, В, С)** характерна помірна карликовість, гіпертрихоз, середньої важкості ураження скелета, ущільнення кісток склепіння черепа, помірне огрубіння рис обличчя, відсутність помутніння рогівки, зниження слуху, незначна гепатомегалія, двоопуклі тіла поперекових хребців, розумова відсталість.

Проявами синдрому Моркіо є карликовість, ущільнення кісток склепіння черепа, помутніння рогівки, втрата слуху, помірна гепатомегалія, гіпоплазія зубовидного відростка, підвивих шийних хребців, цервікальна мієлопатія, кільоподібна деформація грудини, загальна слабкість м'язів, дисплазія стегон, збережений інтелект.

Синдром Шейє клініка така ж як і при синдромі Гурлера, але наявна тугорухливість суглобів, аортальна регургітація, але інтелект нормальний. Деякі дослідники вважають його синдромом Гурлера.

Синдром Марото-Ламі – симптоматика, як при синдромі Гурлера, але інтелект нормальний.

Синдром Слая – грубі риси обличчя, різний ступінь помутніння рогівки, зниження слуху, гепатомегалія та спленомегалія, деформація грудної клітки, Х-подібна деформація ніг, збережений інтелект.

Синдром ді Ферранте — низькорослість, розумова відсталість, гірсутизм, грубе волосся, гепатомегалія, помірний множинний дизостоз, гіпоплазія зубовидного відростка.

9-й тип - низькорослість, множинні відкладення гіалуронової кислоти у навколосуглобових тканинах.

Діагностика. Використовується нефелометричний тест та локусна диференціація визначення активності 6 ферментів, які беруть участь у деградації глікозаміногліканів, метаболічне кооперування. Напівкількісне та кількісне визначення екскретованих глікозаміногліканів, а також електролітичне фракціонування дає змогу диференціювати захворювання.

Лікування: симптоматичне, для покращення показників фізичного розвитку використовують карнітину хлорид, соматотропний гормон, високобілкові енпіти.

Застосовують також трансплантацію рогівки; хірургічну корекцію клапанних вад серця;

при синдромі Санфіліппо корекцію поведінкових проблем (можливе психіатричне лікування);

при синдромі Моркіо хірургічну корекцію патологічної рухливості шийних хребців для попередження компресії спинного мозку; трансплантацію кісткового мозку (дає перемінні результати).

При всіх формах використання замісної терапії ферментами не ефективно.

При лікуванні призначають **рибоксин, панангін, пангамат кальцію, есенціале-форте** (покращення стану серцево-судинної системи та паренхіматозних органів). У комплекс включають електрофорез з лідазою на уражені суглоби, магнітотерапію, парафінові аплікації, масаж. Відповідно до показань використовують хірургічну корекцію зору. Перспективним направлення в лікуванні є плазмаферез. Приділяється увага соціальній адаптації дітей.

Прогноз серйозний, захворювання характеризується прогресивним перебігом. Смерть настає в результаті приєднання респіраторного захворювання, серцево-судинної недостатності.

Спадкові порушення обміну ліпідів (гліколіпідози).

Гліколіпідози спадкуються за аутосомно-рецесивному типу, за виключенням синдрому Фабрі, де дефект пов'язаний з X-хромосомою. Гліколіпідів – ліпоїди, які є сполуками цераміду і галактози та мають нейроамінову кислоту і гексозамін. Гліколіпідози діляться на цереб्रोлидози (синдроми Гоше, Крабе), сульфатидози, церамідолігосидози, гангліозидоз (синдром Тея-Сакса).

Хвороба Гоше (глюкозилцерамідліпідоз) – в основі захворювання лежить втрата активності ферменту глюкоцереброзидази, що призводить до накопичення в клітинах ретикулоендотеліальної системи глюкоцереброзиду. Це одне з найбільш відомих лізосомних захворювань. Шлях передачі – аутосомно-рецесивний. В основі – вроджений дефект ферменту бета-глюкоцереброзидази, в результаті чого в глюкоцереброзид (мембранний жир) накопичується в макрофагах (так звані клітини Гоше).

Основними клінічними симптомами захворювання є схильність до носових кровотеч, нашкірні геморагічні висипи, масивні маткові кровотечі. Відмічається відставання у фізичному розвитку, зрості, інфантилізм, запізниті менструації. Характерним є збільшення печінки та селезінки, які займають майже увесь живіт. Виникають болі в трубчастих кістках, які посилюються при рухах. Важливим симптомом, який зустрічається в половині хворих, є своєрідне плямисте забарвлення кистей, обличчя. Майже у всіх хворих наявна анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

Виділяють три типи хвороби:

- **хронічний** (тип 1), при якому відсутні ураження нервової системи (хвороба дорослих);
- **дитячий** або інфантильний тип (тип 2) з вираженими розладами нервової системи, які трактуються клініцистами як гостре невропатичне захворювання (підвищення тону м'язів, яке в пізніх стадіях приводить до опістотонусу, клоніко-тонічних судом, тризму);
- **підлітковий** або підгострий тип (тип 3), за тяжкістю є проміжним.

Інфантильна форма у дітей розвивається у віці близько 6 місяців, хронічний тип розвивається у дітей більш старшого віку. Характерні зміни гістіоцитів, які зустрічаються у великій кількості в селезінці, лімфатичних вузлах, кістковому мозку. Виявлення їх в кістковому пунктаті (клітини Гоше) є одним із діагностичних тестів. В останні роки впроваджено визначення активності ферменту глюкоцереброзидази (в лейкоцитах, у печінці, селезінці, фібробластах шкіри). У хворих у сироватці крові в 5-50 раз підвищений рівень кислоти фосфатази.

Лікування: Якщо стан не порушений, то лікування не проводиться. При вираженій спленомегалії, наявності змін в кістках та геморагічному синдромі - спленектомія. Призначається терапія глюкокортикоїдами (1 мг/кг). Прогноз відносно сприятливий. Нині існує можливість призначення замісної терапії - лікування ферментом іміглюцеразою

(препарат з 2006 року з'явився в Україні). При цьому практично повністю зникають всі ознаки захворювання.

Хвороба Тея-Сакса (інфантильний гангліозидоз) - в основі лежить порушення обміну гангліозидів, яке супроводжується їх відкладенням у сірій речовині мозку (перевищує норму в 100-300 разів), в печінці і селезінці. При хворобі Тея - Сакса відмічається дефіцит гексозамінідази А. Частота захворювання 1:250000 (серед євреїв - ашкеназі 1:4000). Тип спадкування аутосомно-рецесивний, локалізація гена в 15-й хромосомі.

При народженні та в перші 3-4 місяці діти не відрізняються від здорових. Захворювання розвивається поступово: дитина стає менш активною, втрачає набуті навички та зацікавленість до іграшок, перестає пізнавати матір, плач стає слабким та протяжним. Рано з'являються розлади зору: порушення фіксації, слідування за предметами. Швидко розвивається сліпота, часто одночасно розвивається і глухота. Психічні розлади прогресують і настає деградація інтелекту до стадії ідіотії. Розвивається гіпотонія, дитина не може тримати голову, виникає параліч кінцівок. Часто виникають типові судоми з опістотонусом, які провокуються мінімальними зовнішніми подразниками. Часто розвиваються псевдобульбарні паралічі (розлади ковтання, насильний сміх та плач). Діти швидко худнуть і через 1-1,5 року настає смерть.

Діагноз виставляється на основі клініки, визначення активності гексозамінідази А в лейкоцитах, в тканинних гомогенатах та культурі фібробластів, типових змін на очному дні (атрофія дисків зорового нерва і вишнево-червона пляма в макулярній ділянці).

Лікування симптоматичне, призначається також вітамінотерапія.

Хвороба Німана-Піка (сфігмоліпідоз) - характеризується накопиченням у клітинах ретикулоендотелію фосфоліпиду - сфінгом'єліну. Це відбувається в результаті порушення ферментної активності сфінгом'єлінінази. Тип спадковості захворювання аутосомно-рецесивний. Частота захворювання 1:10000. Виділяють 4 варіанти захворювання (А, В, С, Д). При варіанті А, В наявний дефіцит ферменту сфінгом'єлінінази, при С та Д - активність нормальна.

Сфігмоліпідоз зустрічається лише в ранньому дитячому віці і характеризується злоякісним перебігом. Початок захворювання супроводжується відмовою від їжі, зригуванням, блюванням. Прогресує затримка психомоторного розвитку, гепатоспленомегалія. Згодом формуються спастичний тетрапарез, глухота та сліпота. Шкіра набуває коричневий відтінок. На яснах та язичці часто можна побачити характерні чорнильно-сині плями. Спостерігається збільшення лімфатичних вузлів. Судоми не характерні. На очному дні часто виявляється вишнево-червона пляма (як і при хворобі Тея-Сакса).

Варіант "А" – це класична форма захворювання з важкими ураження ЦНС, вираженою спленомегалією. Для форми "В" характерна більш пізня маніфестація (2-6 років),

відсутність неврологічної симптоматики та хронічний перебіг захворювання. Для варіанта “С” характерна варіабельність перебігу, у 40 відсотків - відмічається пролонгована жовтяниця, яка зникає в 2-4 місяці життя, гепатоспленомегалія. Тип “Д” подібний до “С”, але часто спостерігаються судоми.

Діагноз виставляється на основі клініки та виявлення в пунктатах кісткового мозку та селезінки клітин Німана-Піка. Клітини мають значний розмір, при фіксації спиртом мають пінистий вигляд. Ферментна діагностика метаболічного блоку можлива в екстрактах культури шкірних фібробластів чи в лейкоцитах периферичної крові після обробки їх ультразвуком.

Лікування захворювання малоефективне. Перспективним напрямком лікування є використання очищених ферментів в ліпосомах. Розглядаються можливості використання генетичної трансдукції з залученням вірусів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Іванов В.И. Медицинская генетика. // М. “Медицина”.-1984.-366с.
2. Гречаніна О.Я., Богатирьова Р.В., Волосовець О.П. Медична генетика //Київ.- “Медицина”.-2007.-534с.
3. . Гречаніна О.Я. Клініка, діагностика, лікування метаболічних хвороб. // Ультразвукова перинатальна діагностика. Харків.-2003. №16.-С. 3-41.
4. Гречаніна О.Я., Мойсеєнко Р.О., Здибська О.П., Гольдфарб І.Г., Новикова І.В. Організаційні принципи масових скринуючих програм. // Ультразвукова перинатальна діагностика. Харків.-2005. №20.-С. 116.