



Поражение печени при болезнях накопления

В.В. Скворцов, д.м.н., А.Н. Горбач

Адрес для переписки: Всеволод Владимирович Скворцов, vskvortsov1@ya.ru

Для цитирования: Скворцов В.В., Горбач А.Н. Поражение печени при болезнях накопления // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 64–67.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-64-67

В статье освещены этиопатогенез, классификация, клинические проявления и особенности диагностики наиболее распространенных лизосомных болезней накопления. Представлены сведения об основных патологических процессах, развивающихся в печени при данных заболеваниях.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления, тезауризмозы, болезнь Гоше, гепатоспленомегалия, цирроз, стеатоз, энзимодиагностика

Болезни накопления – обширная группа заболеваний, характеризующихся нарушением обмена веществ и патологическим накоплением в клетках органов и крови метаболитов, а также гиперплазией элементов макрофагальной системы в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах и других органах, что объясняет системный характер заболеваний. Наибольшее значение в развитии патологии печени имеют тезауризмозы с наследственно обусловленным дефектом лизосомных ферментов [1–4].

Эпидемиология

Болезни накопления, в частности лизосомные, относятся к орфанным заболеваниям. Частота отдельных форм варьируется от 1:40 000 до 1:1 000 000, а суммарная частота составляет 1:5000–1:8000 живых новорожденных. Как правило, тезауризмозы дебютируют на первом году жизни и в более старшем возрасте [1, 2, 4]. В большинстве своем болезни накопления характеризуются аутосомно-рецессивным типом наследования,

с одинаковой частотой регистрируются у женщин и мужчин. Вместе с тем встречаются формы с X-сцепленным рецессивным наследованием, как правило, свойственные лицам мужского пола [2].

Лизосомные болезни накопления – панэтнические заболевания. Например, такой тезауризмоз, как болезнь Гоше, нередко наблюдается у евреев-ашкенази (один случай на 450–500 человек) [4, 5].

Этиопатогенез

Молекулярные механизмы этиопатогенеза лизосомных болезней накопления сходны и обусловлены мутациями структурных генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул, таких как гликолипиды, гликопротеины и гликозаминогликаны. Мутации соответствующих генов нарушают синтез, созревание и транспорт собственно лизосомных ферментов, белков-активаторов или белков, контролирующих транспорт субстратов, подлежащих гидролизу [5–7].

В патогенезе тезауризмозов в роли главных аффектированных клеток

выступают макрофаги и моноциты, присутствующие практически во всех органах и тканях, накапливающих первичный субстрат в лизосомах. В результате патологического накопления продуктов неполного расщепления нарушается функция клеток различных тканей и появляются клинические симптомы тяжелого прогрессирующего заболевания, протекающего, в частности, с поражением печени, а также других органов и систем [1, 2, 4, 8].

Варианты одной и той же болезни накопления зависят от степени дефекта активности фермента. Если активность фермента значительно снижена или отсутствует полностью (тотальный дефект), возникает тяжелая инфантильная форма болезни. При частичном снижении активности развивается ювенильная форма. При сохранной активности фермента в пределах 10–20% имеет место взрослая форма с хроническим течением [4].

Классификация и клинические проявления

Классификация тезауризмозов основана на принципе их распределения по характеру накапливаемого субстрата (таблица) [2].

Болезнь Гоше – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. Заболевание возникает на фоне недостаточности фермента бета-D-



глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению глюкозилцерамидов в клетках ретикулоэндотелиальной системы (главным образом в печени, селезенке и костном мозге). Количество и размер лизосом резко возрастают, в результате чего клетки погибают. Гистохимически это проявляется наличием «пенистых» клеток, нагруженных липидами, с эксцентрично расположенной цитоплазмой (клетки Гоше) [1, 2, 4, 5, 7]. Одна из особенностей данных клеток – большая продолжительность жизни. Они стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли альфа и макрофагального колониестимулирующего фактора. Избыток глюкозилцерамидов сопряжен с выраженной гепатоспленомегалией, замещением нормальных, здоровых клеток костного мозга, дисфункцией органов и патологией костной ткани. Последующее накопление клеток Гоше приводит к формированию цирроза печени, портальной гипертензии с асцитом [2, 5, 7].

Выделяют три типа болезни Гоше, один из которых протекает злокачественно, с развитием грубых неврологических нарушений. К клиническим проявлениям относятся также геморрагический синдром (носовые кровотечения, геморрагическая сыпь), поражение опорно-двигательной системы (остеопороз, остеосклероз, асептический некроз), гиперпигментация кожных покровов, задержка физического и полового развития [1, 3–5].

Еще одна патология накопления, приводящая к выраженной дисфункции печени, – *дефект лизосомной кислой липазы* (ДЛКЛ). Клинически данное заболевание может протекать в двух фенотипических формах [1, 7]:

- болезни Вольмана (быстро развивающаяся форма ДЛКЛ с началом в младенческом возрасте);
- болезни накопления эфиров холестерина (медленно прогрессирует и манифестирует в более старших возрастных группах).

Отложение эфиров холестерина в ткани печени приводит к разви-

тию микровезикулярного стеатоза. Поврежденные гепатоциты замещаются соединительной тканью. Вначале развивается фиброз, затем цирроз печени. При повреждении слизистой оболочки кишечника возникает синдром мальабсорбции и мальдигестии, проявляющийся диареей, метеоризмом, стеатореей разной степени выраженности, а также избыточным бактериальным ростом. Возникающая впоследствии спленомегалия свидетельствует о прогрессировании заболевания [1, 7, 9, 10].

Поражение печени и селезенки при *болезни Ниманна – Пика типа С* входит в висцеральный синдром и характеризуется изолированной спленомегалией неясного генеза, гепатоспленомегалией, длительной холестатической неонатальной желтухой и фетальной асцитом [4, 6, 7]. Холестатическая желтуха может варьироваться от транзиторной гипербилирубинемии с преимущественным повышением уровня конъюгированного билирубина до тяжелой

Классификация лизосомных болезней накопления

Группа	Тип заболеваний
Липидозы	Сфинголипидозы Гликофинголипидозы: <ul style="list-style-type: none"> ■ болезнь Гоше, болезнь Фабри, GM1- и GM2-ганглиозидозы; ■ лейкодистрофия: болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия; ■ другие: болезнь Ниманна – Пика, типы А и В, болезнь Ниманна – Пика, тип С, гранулематоз Фарбера Другие болезни накопления: <ul style="list-style-type: none"> ■ болезнь Вольмана; ■ болезнь накопления эфиров холестерина
Мукополисахаридозы	Синдром Гурлер Синдром Шейе Синдром Санфилиппо А, В, С, Д Синдром Моркио А и В Синдром Марото – Лами Синдром Слая и др.
Гликогенозы	Болезнь накопления гликогена 2-го типа – болезнь Помпе Болезнь Данон и др.
Гликопротеинозы	Аспартилглюкозаминурия Сиалидоз Фукозидоз Болезнь Шиндлера Галактосиалидоз и др.
Муколипидозы	Муколипидоз, типы 2, 3С, 4
Нейрональные цероидные липофуцинозы (НЦЛ)	Младенческая форма (НЦЛ 1-го типа) Поздняя младенческая форма (НЦЛ 2-го типа) Юношеская форма (НЦЛ 3-го типа) Другие типы НЦЛ (5-й, 6-й, 7-й, 8-й, 10-й)
Другие лизосомные болезни накопления	Цистиноз Болезнь Салла Множественная сульфатная недостаточность и др.



холестатической гепатопатии, приводящей к печеночной недостаточности и смерти пациента в возрасте до одного года. Характерные комбинации симптомов, которые с высокой долей вероятности позволяют предположить наличие болезни Ниманна – Пика типа С, – спленомегалия и вертикальный супрануклеарный паралич зрения, спленомегалия и атаксия, спленомегалия и шизофреноподобные психозы [6, 8]. Клинические симптомы большинства болезней накопления обычно непатогномоничны и вписываются в рамки общетерапевтической патологии. Этим обусловлено длительное отсутствие адекватного диагноза у пациентов с подобными симптомами [1, 2, 7].

Диагностика

Алгоритм диагностики болезней накопления включает сбор анамнестических данных, физикальный осмотр, проведение лабораторных и инструментальных исследований, дополнительных обследований и консультаций по показаниям [1, 3, 6].

Золотым стандартом, позволяющим диагностировать болезни накопления, считается определение активности фермента – энзимодиагностика, например биохимическое определение активности лизосомной кислой липазы в пятнах высушенной крови на специальных диагностических фильтрах или исследование активности кислой бета-глюкоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови и культуре фибробластов с целью диагностики болезни Гоше. При болезни Ниманна – Пика в лейкоцитах и кожных фибробластах определяются снижение активности кислой сфингомиелиназы разной степени, повышение активности маркерного фермента лизосом – хитотриозидазы в плазме крови. Для первичного скрининга также используется тест на оксистерол/триол методом ГХ ТМС (газовая хроматография – масс-спектрометрия) [1, 2, 5].

Второе место по доказательности принадлежит генетическому исследованию. Методы молекулярно-генетической диагностики

включают прицельный, мутационный и секвенационный анализ, что позволяет определить мутацию в 99% случаев у лиц с ферментативно подтвержденной недостаточностью. Однако сложность и высокая стоимость в сочетании с длительностью проведения делают молекулярный анализ доступным лишь для специализированных лабораторий [1, 5, 6, 8].

На третьем месте в диагностике тизаурисмозов – характерная клиническая картина и выявление аффектированных клеток при проведении гистологических исследований.

При диагностике болезни накопления эфиров холестерина в биоптатах обнаруживается ярко-желто-оранжевая ткань печени, гистологически выявляются большие, заполненные липидами гепатоциты и клетки Купфера с характерным микровезикулярным стеатозом. Патогномоничным признаком считается наличие кристаллов эфиров холестерина или их осколков в гепатоцитах. Данные гистологического исследования могут ошибочно толковаться, в результате чего устанавливаются неверные диагнозы неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, криптогенной болезни печени и др. [1, 9, 10].

Сегодня доказано, что биопсия печени при болезнях накопления может быть заменена неинвазивными методами диагностики. Для оценки состояния внутренних органов используют различные методы визуализации, включая ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ). Для определения размеров печени и селезенки, динамического наблюдения за пациентами с болезнью Гоше рекомендуют использовать МРТ, поскольку этот метод не несет лучевой нагрузки. Скопления клеток Гоше имеет тенденцию к слиянию в конгломераты и образованию узлов, которые могут быть визуализированы при УЗИ или МРТ. При УЗИ узлы в печени могут быть гипо-, гиперэхогенными или смешанной эхогенности. На МР-томограммах узлы обычно изоинтенсивны паренхиме печени [3].

Лечение

Долгое время при лизосомных болезнях накопления проводили только симптоматическую терапию, однако в настоящее время при некоторых из них используют заместительную терапию рекомбинантными ферментами [7, 11]. Прототипом энзимной терапии лизосомных болезней накопления является болезнь Гоше. Для лечения пациентов с этой болезнью были созданы три рекомбинантных фермента с использованием маннозо-рецепторов макрофагов для проникновения энзимов в лизосомы. Два из них – имиглюцераза и велаглюцераза альфа давно применяются для терапии болезни Гоше 1-го типа. Третий фермент – талиглюцераза альфа используется у пациентов старше 18 лет в США с 2012 г. Эффективность заместительной энзимной терапии при 2-м и 3-м типах болезни Гоше остается сомнительной [5, 7, 11].

До недавнего времени заместительная терапия дефицита лизосомной кислой липазы считалась неосуществимой. В 2013 г. были опубликованы первые данные эффективности рекомбинантной человеческой лизосомной кислой липазы у детей с ДЛКЛ. К настоящему моменту накоплена обширная доказательная база, позволяющая использовать рекомбинантную лизосомную липазу (себелипаза альфа) в качестве патогенетической заместительной ферментной терапии при ДЛКЛ. Согласно результатам исследований, 52-недельная терапия способствует снижению уровней аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы на 58 и 40% соответственно, липопротеинов низкой плотности – на 60%, общего холестерина – на 39%, триглицеридов – на 36%. Уровень липопротеинов высокой плотности повышается на 29%, объем печени и объем жировой ткани печени снижается на 12 и 55% соответственно [5, 7, 11, 12].

В России зарегистрированы и используются препараты ферментозамещающей терапии для лечения лизосомных болезней Гоше, Фабри, Помпе и мукополисахаридозов 1-го, 2-го и 4-го типов. Завершается стадия регистрации



в РФ ферментозамещающего препарата элосульфаза альфа, предназначенного для внутривенного введения больным с 4-м типом мукополисахаридоза [1, 5, 7, 11].

Еще одним направлением в лечении лизосомных болезней накопления является субстрат-редуцирующая терапия [6–8, 12], в основе которой лежит принцип снижения накопленных субстратов за счет ограничения их биосинтеза. Наиболее удобной моделью для реализации данного терапевтического подхода стала группа болезней, связанных с нарушением

расщепления сложных молекул гликофинголипидов. Некоторые биологические соединения (иминосахара) способны ингибировать образование гликофинголипидов из их предшественника церамида. В результате количество гликофинголипидов снижается до уровня, доступного дефектному ферменту, определяющему данную форму лизосомного заболевания. К классу иминосахаров относится N-бутилдеоксидожирамицин (миглулат), зарегистрированный как лекарственный препарат в Европе, Америке и России (2009 г.) и одо-

бренный для лечения доброкачественных форм болезни Гоше 1-го типа, болезни Ниманна – Пика типа С у взрослых и детей [12, 13]. Разработка и внедрение новых высокоэффективных генно-инженерных препаратов, использование которых способствует регрессу тяжелых патологических процессов, повышению качества и продолжительности жизни больных и уменьшению степени их инвалидизации, считается ведущим направлением в терапии лизосомных болезней накопления. ☉

Литература

1. Захарова И.Н., Горайнова А.Н., Майкова И.Д. и др. Лизосомные болезни накопления липидов у детей. Современные способы диагностики и лечения // Медицинский совет. 2016. № 1. С. 128–135.
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2012.
3. Соловьева А.А., Яцык Г.А., Джулакян У.Л., Лукина Е.А. Магнитно-резонансная томография печени и селезенки в диагностике болезней накопления (обзор литературы) // Онкогематология. 2018. Т. 13. № 2. С. 100–104.
4. Строчкова Т.В., Журкова Н.В., Павловская Е.В., Каганов Б.С. Наследственные метаболические болезни печени: 1. Нарушения метаболизма углеводов; 2. Лизосомные болезни накопления // Вопросы практической педиатрии. 2009. Т. 4. № 5. С. 28–37.
5. Петрова Ю.А., Орлова Г.Г., Бодарева Н.В. и др. Болезнь Гоше // Тенденции развития науки и образования. 2018. Т. 42. № 4. С. 39–40.
6. Ключников С.А. Болезнь Ниманна – Пика, тип С – лизосомная патология с нарушением внутриклеточного транспорта липидов // Нервные болезни. 2014. № 1. С. 4–14.
7. Николаева Е.А., Семячкина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63. № 4. С. 6–14.
8. Максимов А.А., Евзельман М.А. Болезнь Ниманна – Пика тип С // Сб. статей IV Международной научно-практической конференции EUROPEAN RESEARCH. Пенза: Наука и просвещение, 2016. С. 34–37.
9. Ambler G.K., Hoare M., Brais R. et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease // JIMD Rep. 2013. Vol. 8. P. 41–46.
10. Burton B.K., Deegan P.B., Enns G.M. et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015. Vol. 61. № 6. P. 619–625.
11. Моисеев С.В., Фомин В.В. Ферментозаместительная терапия лизосомных болезней накопления // Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25. № 1. С. 5–6.
12. Чечулин Е.С. Современные стратегии лечения лизосомных болезней накопления // Международный студенческий научный вестник. 2017. № 5. С. 118.
13. Lyseng-Williamson K.A. Miglustat: a review of its use in Niemann – Pick disease type C // Drugs. 2014. Vol. 74. № 1. P. 61–74.

Liver Pathology Due to Accumulation Diseases

V.V. Skvortsov, PhD, A.N. Gorbach

Volgograd State Medical University

Contact person: Vsevolod V. Skvortsov, vskvortsov1@ya.ru

The article covers the etiopathogenesis, classification, clinical manifestations and aspects of diagnosis of the most common lysosomal accumulation diseases. Data on the main pathological processes developing in the liver in these diseases are presented.

Key words: lysosomal accumulation diseases, thesaurismoses, Gaucher's disease, hepatosplenomegaly, cirrhosis, steatosis, enzymodiagnosics