

# **ПЕЧЁНОЧНЫЕ ТЕЗАУРИЗМОЗЫ (БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ)**

Профессор кафедры госпитальной  
терапии ПСПб ГМУ

Виктор Игоревич Немцов

СПб 2021

# БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

- Тезауризмозы (лат. Thesaurus от греч.) — это группа заболеваний, при которых возникает нарушение обмена веществ с патологическим накоплением в клетках различных 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
- Термин «тезауризмоз» предложил немецкий патологоанатом Е. Gierke (1887-1945)
- Наибольшее значение в развитии патологии печени имеют тезауризмозы с наследственно обусловленным дефектом лизосомных ферментов

# БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

- **Лизосомные болезни накопления**
  - Болезнь гоше
  - Болезнь нимана-пика
  - Мукополисахаридозы (болезнь Гурлера)
- **Нарушения обмена углеводов**
  - Гликогенозы
- **Амилоидоз**

# ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Группа тезауризмозов, которая включает около 40 редких наследственных метаболических заболеваний, обусловленных нарушением функции лизосом в результате недостаточности какого-либо фермента, участвующего в метаболизме липидов, гликопротеинов, мукополисахаридов

# ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

- Лизосомные болезни накопления относятся к орфанным заболеваниям и их частота отдельных форм варьирует от 1:40 000 до 1:1 000 000, а суммарная частота составляет 1:5000-1:8000 живых новорожденных
- В большинстве своем болезни накопления характеризуются аутосомно-рецессивным типом наследования и с одинаковой частотой регистрируются у женщин и мужчин
- Вместе с тем встречаются формы с X-сцепленным рецессивным наследованием, свойственные лицам мужского пола

# **БОЛЕЗНЬ ГОШЕ**

**(E75.2 Другие сфинголипидозы)**

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Болезнь Гоше (сфинголипидоз, глюкозилцерамидный липидоз) относится к группе лизосомальных болезней накопления — наследственных патологий, при которых изменены функции клеточных органелл лизосом
- Частота заболевания составляет от 1:40.000 до 1:70.000

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Распространенность значительно выше в сообществах, где часты браки между близкими родственниками, например, у евреев Ашкенази (группа центральноевропейских евреев, которые считали себя потомками Аскеназа, внука Иафета, а «Ашкеназ» — семитское название средневековой Германии) — частота носительства мутационного гена у них 1:400-450



# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Этот липидоз является наиболее частой формой наследственных ферментопатий
- Причина — дефект гена GBA, который кодирует фермент лизосом бета-глюкозидазу (глюкоцереброзидазу), которая расщепляет липиды
- Наследование болезни аутосомно-рецессивное

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Если оба родителя — носители мутации, вероятность рождения больного ребенка составляет 25%
- Риск передачи одного дефектного гена — риск носительства без развития болезни равен 50%
- При наличии в генотипе двух мутантных аллелей функция глюкоцереброзидазы снижается на 15-30% от нормального уровня

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

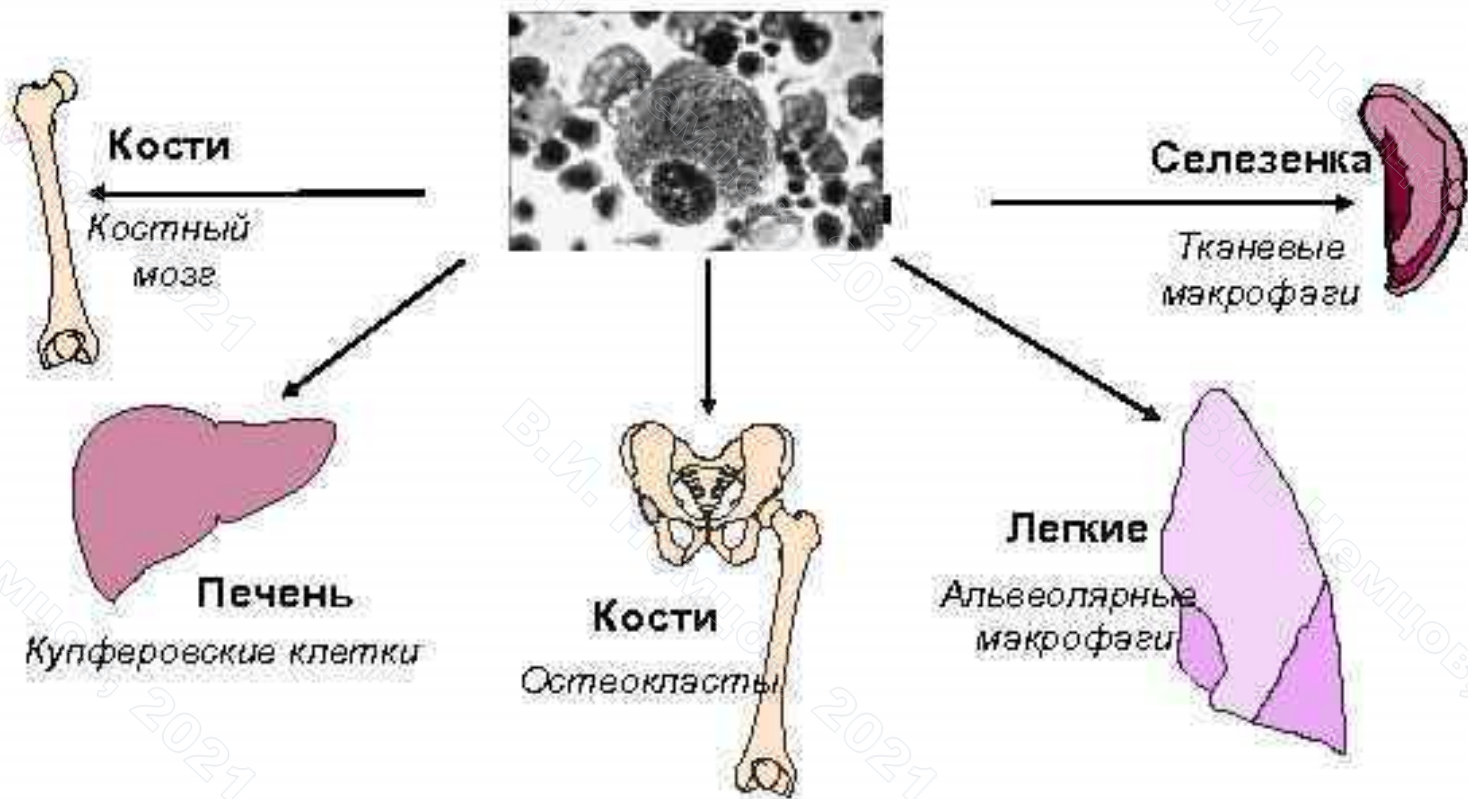
- Снижение каталитической активности бета-глюкозидазы нарушает расщепления гликофинголипидов (сложных соединений липидов и углеводов) до глюкозы и церамида
- Аномально прогрессивное накопление макромолекул гликофинголипидов происходит в клетках с повышенной скоростью их обновления — в макрофагах
- Негидролизованые липиды концентрируются в лизосомах и образуют особые клетки накопления — клетки Гоше

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- В результате накопления липидов возникают и другие биохимические расстройства
- Из-за патологии жирового обмена развивается синдром активации макрофагов
- Стимулируется моноцитопоз, увеличивается содержание макрофагов в печени, селезенке, костном мозге
- Это становится причиной спленомегалии, гепатомегалии, инфильтрации костного мозга
- Расстройство регуляторной функции макрофагов является провоцирующим фактором цитопении, поражения костей и суставов

# ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

- Врожденная недостаточность бета-глюкозидазы ведет к накоплению глюкоцереброзида прежде всего в лизосомах тканевых макрофагов



# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- По возрасту дебюта и особенностям клинической картины выделяют три типа болезни
- **Тип I (А)** — является наиболее частым клиническим вариантом болезни Гоше и встречается как у детей, так и у взрослых
- **Тип II (В)** — основные симптомы появляются в первые 6 месяцев жизни
- **Тип III (С)** — основные симптомы возникают позднее, как правило, в возрасте 6-15 лет

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Тип II и Тип III относятся к нейронопатическим типам болезни Гоше у детей
- При типе I поражения ЦНС как правило не бывает

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- **Тип I** имеет хронический характер течения и первые симптомы чаще проявляются к 30-40 годам, реже болезнь манифестирует в детском возрасте
- Обычно увеличение размеров печени и селезенки начинается сразу после рождения и постепенно прогрессирует, но клинически проявляется значительно позже



# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- В итоге селезенка может быть увеличена в 5-80 (!) раз по сравнению с нормой
- По мере прогрессирования спленомегалии в селезенке могут развиваться инфаркты, которые, как правило, не имеют клинических проявлений

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Размеры печени обычно увеличиваются меньше, чем селезёнки — в 2-4 раза
- Функция печени, как правило, не страдает, однако у 30-50% больных отмечается небольшое повышение активности сывороточных aminotransфераз, обычно не более чем в 2 раза, изредка — в 7-8 раз

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Наиболее ранним и характерным проявлением болезни (помимо мало клинически проявляющихся сплено- и гепатомегалии) является тромбоцитопения со спонтанным геморрагическим синдромом в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек или длительными кровотечениями после малых оперативных вмешательств
- В дальнейшем развиваются анемия и лейкопения с относительным лимфоцитозом и абсолютной нейтропенией, однако обычно повышения частоты инфекционных заболеваний у больных не бывает

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Типично поражение костей, которое варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (так называемые «колбы Эрленмейера») до тяжёлого остеопороза и ишемических (аваскулярных) некрозов с развитием вторичных остеоартропатий
- Поражение костно-суставной системы может проявляться острыми или хроническими болями, патологическими переломами с развитием необратимых дефектов, требующих эндопротезирования суставов

# «КОЛБА ЭРЛЕНМЕЙЕРА» (БЕДРЕННАЯ КОСТЬ)



# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Для детей и молодых взрослых характерно развитие, так называемых, костных кризов — эпизодов сильнейших оссалгий, сопровождающихся лихорадкой и местными островоспалительными симптомами (отек, покраснение), симулирующими картину остеомиелита
- Фактором риска развития костных кризов и тяжелого поражения костно-суставной системы является спленэктомия, предрасполагающая к развитию гиперкоагуляционного синдрома и ишемическому поражению костей (остеонекрозы), что лежит в основе костных кризов
- Считается, что поражение костно-суставной системы, как правило, является основной клинической проблемой при болезни Гоше I типа и определяет тяжесть течения заболевания и качество жизни пациентов

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Поражение легких встречается у 1-2% больных, преимущественно, у перенесших спленэктомию, и проявляется интерстициальным поражением или поражением легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии
- У взрослых появляется гиперпигментация на лице и ногах — кожа темнеет, приобретает оттенок от желтоватого до желто-коричневого
- Возможно появление плоских красных пятен с типичной локализацией вокруг глаз

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Спектр клинических проявлений очень широкий: с одной стороны — «бессимптомные» пациенты (10-25%), с другой стороны — больные с тяжелым течением заболевания (выраженная гепато- и спленомегалия, тяжёлая анемия и тромбоцитопения с геморрагическим синдромом, выраженное истощение, деструкция костей, возможны инфаркты селезенки)



# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепато- и спленомегалией и почти нормальным составом крови
- У детей — отставание в физическом и половом развитии; иногда возникает гиперпигментация кожных покровов в области коленных и локтевых суставов

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- **Тип II** (острый инфантильный или острый нейропатический) встречается очень редко, развивается в промежутке от рождения до полутора лет, чаще всего симптомы дебютируют в первые три месяца жизни и обычно характеризуется быстрым течением и плохим ответом на лечение — появляется мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- На первый план выходят неврологические расстройства, обусловленные скоплением клеток Гоше в ЦНС
- Дети слабо кричат, вяло сосут, нарушен глотательный рефлекс, нередко отмечаются сбои цикла дыхания
- На начальной стадии заболевания мышечный тонус снижен, через 9-12 месяцев после дебюта возникает гипертонус, особенно в мышцах шеи и конечностях. Развивается косоглазие, спастический паралич
- Печень и селезенка увеличены

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящие к смерти больного от апноэ, аспирационной пневмонии или дисфункции дыхательного центра
- На поздних стадиях развиваются тонико-клонические судорожные приступы, резистентные к противосудорожной терапии
- Заболевание приводит к летальному исходу на первом-втором году жизни ребенка

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- **Тип III** (ювенильный или подострый нейропатический тип) — печень и селезёнка увеличиваются в 2-3 года, а неврологические симптомы возникают позднее, как правило, в возрасте 6-15 лет
- Характерный симптом — парез мышц, которые иннервируются глазодвигательным нервом
- Могут наблюдаться миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, возникает экстрапирамидная ригидность, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм, могут быть мозжечковые нарушения, расстройства речи и письма

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных изменений личности до тяжелой деменции, типичны изменения поведения, могут быть эпизоды психоза
- В большинстве случаев течение заболевания — медленно прогрессирующее и летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени
- Продолжительность жизни пациентов с болезнью Гоше III типа может достигать 12-17 лет, в единичных случаях — 30-40 лет

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

- Именно при втором и третьем типах болезни Гоше возникают наиболее тяжелые осложнения
- Поражение спинного и головного мозга приводит к нарушению дыхательного цикла, развиваются внезапные остановки дыхания, возрастает риск спазма гортани и смерти от удушья
- Сниженный уровень тромбоцитов способен стать причиной обширных внутренних кровотечений

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ — ДИАГНОСТИКА

- Энзимодиагностика — определение активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови или в культивируемых фибробластах, полученных из биоптата кожи — для болезни Гоше характерно снижении активности фермента ниже 30% от нормального значения, при этом степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений



# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ — ДИАГНОСТИКА

- УЗИ органов брюшной полости — помимо увеличенных печени и селезёнки могут выявляться очаговые поражения печени, которые, возможно, являются следствием ишемии и фиброза
- При необходимости — МРТ или КТ печени и селезенки с определением объемов органов
- Рентгенография и/или МРТ бедренных костей (с захватом коленных и тазобедренных суставов)
- Денситометрия костей скелета

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ — ДИАГНОСТИКА

- У большинства больных определяется тромбоцитопения, лейкопения, анемия, которая у детей обычно имеет причиной дефицит железа, а затем развивается синдром гиперспленизма
- Можно использовать дополнительный биохимический маркер — определение активности хитотриозидазы (ХТ); этот фермент синтезируется активированными макрофагами и типично повышение его активности в 6-10 раз (ХТ повышается при многих ЛБН, но наиболее значительно при болезни Гоше)

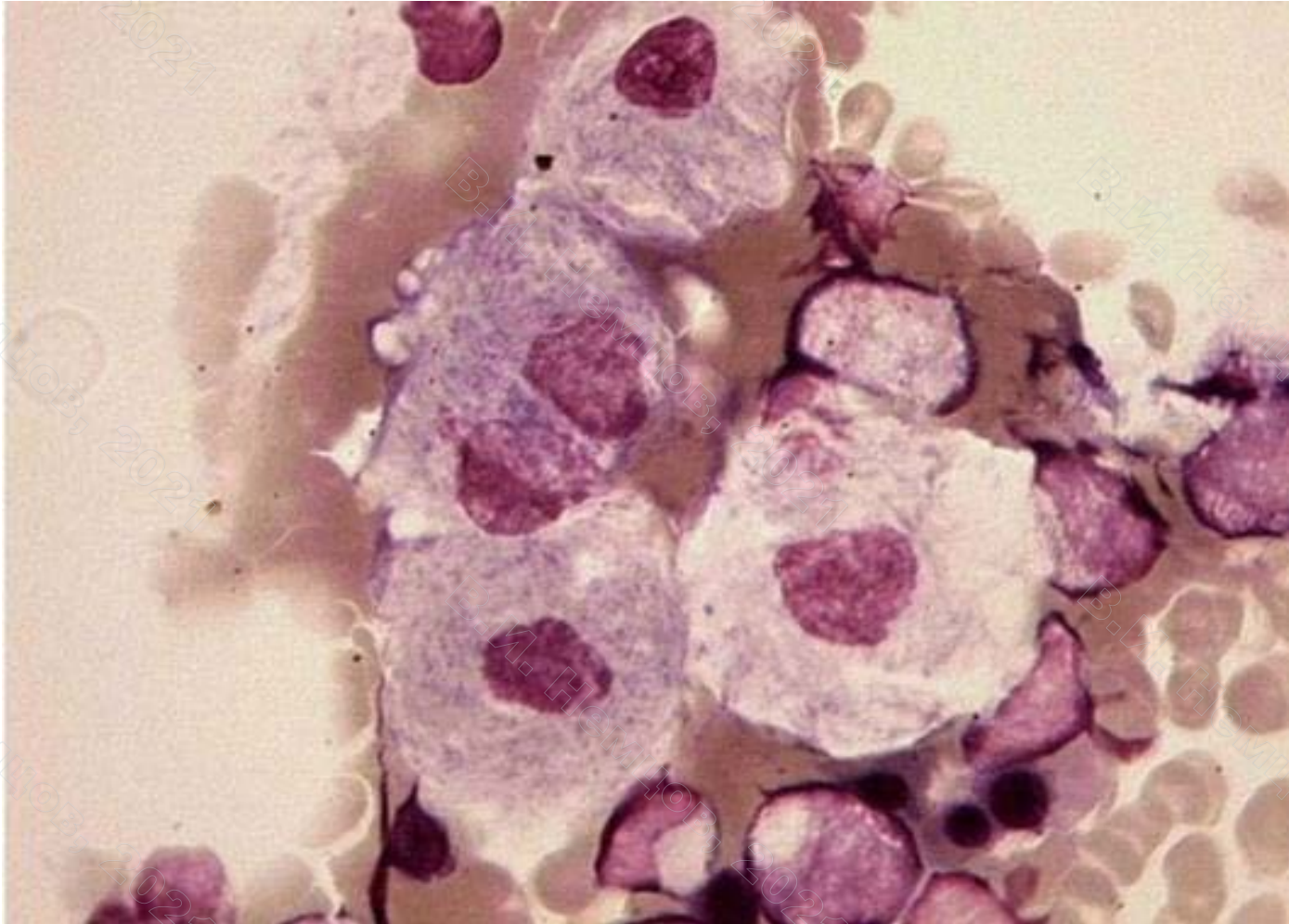
# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ — ДИАГНОСТИКА

- Возможен молекулярный анализ мутаций гена глюкоцереброзидазы
- Но следует иметь в виду, что ДНК-диагностика является необязательной процедурой и подтверждение мутации в гене GBA бывает необходимо при неоднозначности биохимических исследований, а также при пренатальном и преимплантационном обследовании

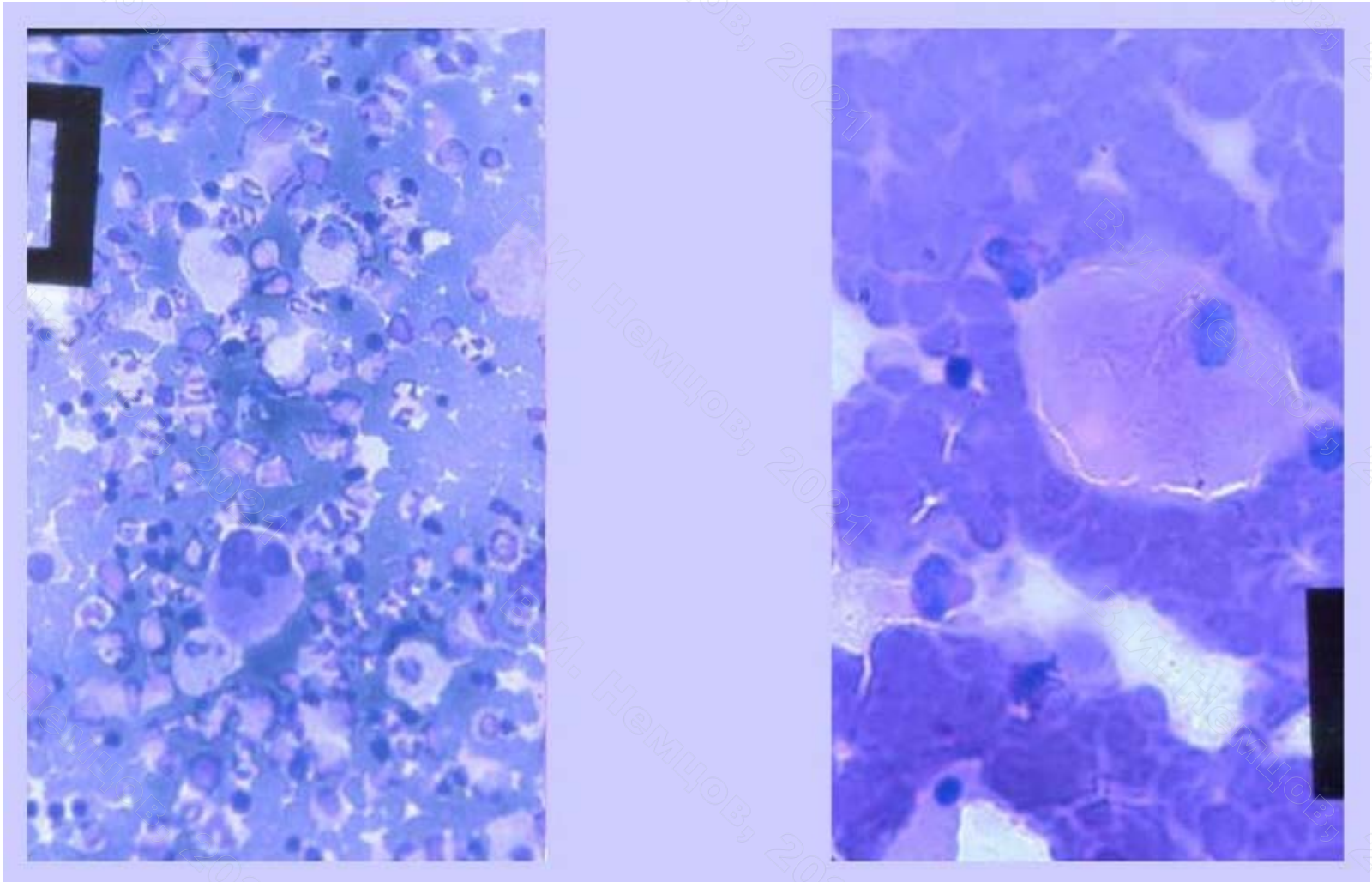
# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ — ДИАГНОСТИКА

- У взрослых пациентов морфологический анализ костного мозга (стерильная пункция и/или трепанобиопсия костного мозга) обязателен для исключения другой причины гепато- и спленомегалии
- У детей исследование костного мозга проводится только по специальным показаниям.
- Это исследование позволяет выявить характерные диагностические признаки — многочисленные клетки Гоше (Следует помнить, что изредка единичные клетки с аналогичной морфологией (псевдо-Гоше клетки) встречаются при других заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией различных клеток (хронический миелолейкоз и лимфопролиферативные заболевания) — при этом происходит перегрузка макрофагальной системы продуктами деградациии клеток лейкомического клона

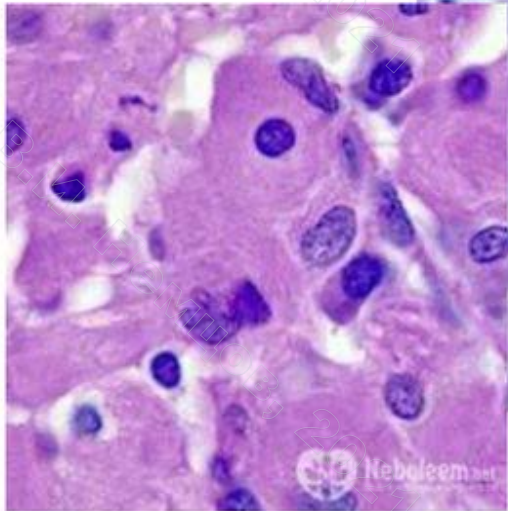
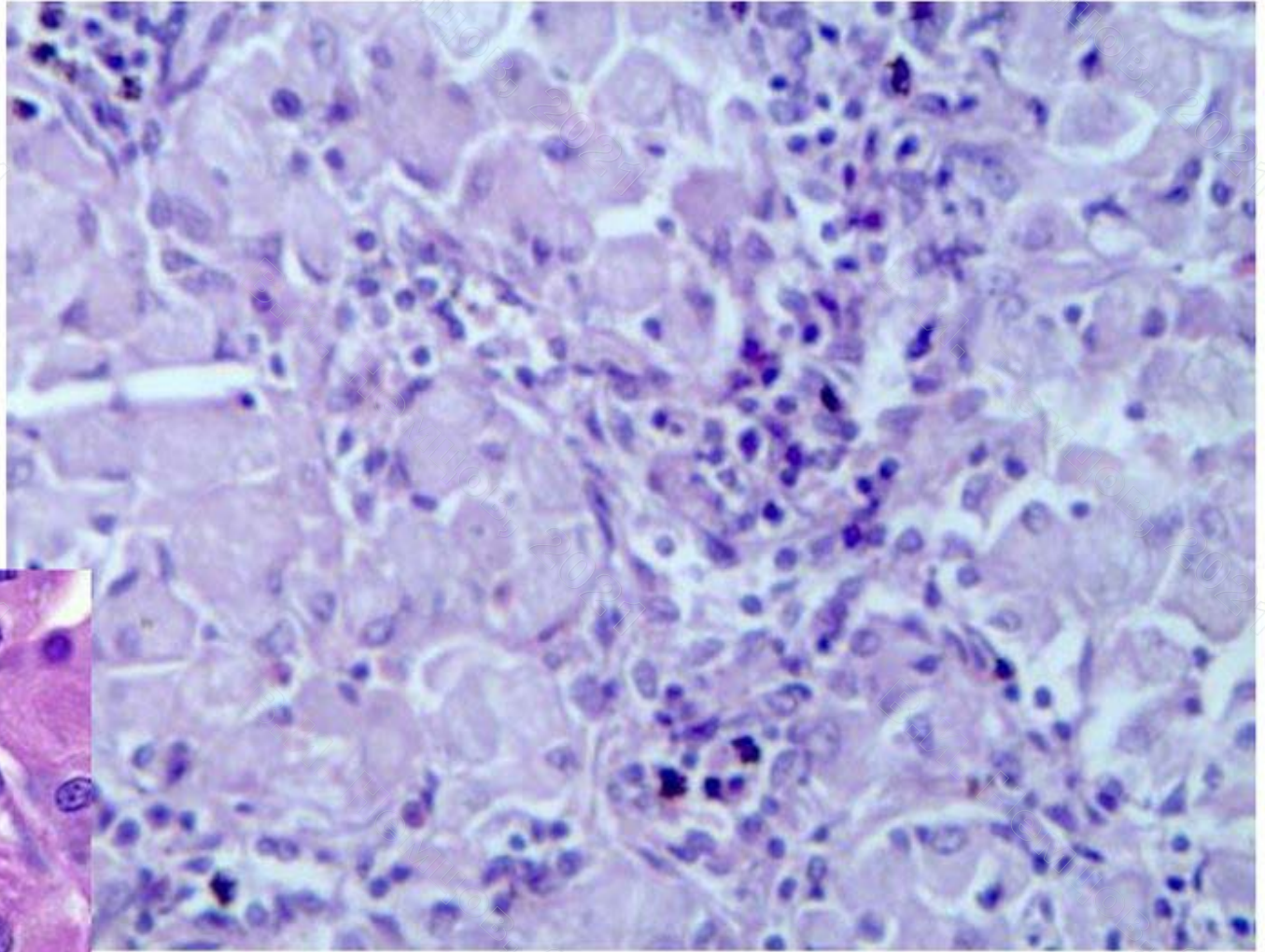
# КЛЕТКИ ГОШЕ В КОСТНОМ МОЗГЕ



# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ



# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ



# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ — ЛЕЧЕНИЕ

- Основным методом лечения является пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) с применением рекомбинантной глюкоцереброзидазы, что приводит к купированию симптомов
- ФЗТ целесообразна при третьем и первом типе заболевания; препараты вводятся внутривенно и поэтому частые инфузии могут стать причиной флебитов



# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ — ЛЕЧЕНИЕ

- Показания к началу заместительной ферментной терапии:
  - Детский возраст
  - Цитопения
  - Клинические и радиологические признаки поражения костей (за исключением легкой остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей - «колбы эрленмейера»)
  - Значительная сплено- и гепатомегалия
  - Значительная гепатомегалия у спленэктомированных пациентов
  - Симптомы поражения легких и других органов

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ — ЛЕЧЕНИЕ

- Могут также применяться специфические ингибиторы глюкозилцерамидсинтазы — при их использовании происходит снижение скорости производства субстрата гликосфинголипидов и ускорение катаболизма накапливающихся макромолекул
- Этот метод показан при заболевании 1 типа с легкими и умеренно выраженными симптомами

# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ — ЛЕЧЕНИЕ

- Имеются данные об эффективности миглустата (более подробно об этом препарате — позже)
- Симптоматическая терапия: при остеопорозе назначается прием кальцийсодержащих препаратов, витамина D и соблюдение диеты, обогащенной кальцием; симптомы неврологических нарушений — противоэпилептические препараты, ноотропы, миорелаксанты

# ПРОГНОЗ

- Благоприятный исход наиболее вероятен у пациентов с 1 типом заболевания — применение ФЗТ позволяет нормализовать функциональность глюкоцереброзидазы, предупредить развитие осложнений и избежать инвалидизации
- При 3 типе болезни прогноз зависит от характера течения болезни, индивидуальной реакции организма на лечебные мероприятия
- 2 тип имеет крайне тяжелые проявления и завершается гибелью больного
- Профилактика проводится во время планирования беременности и на ее начальных сроках — медико-генетическое консультирование рекомендуется семьям, имеющим близких родственников с данной патологией
- При высоком риске передачи мутации будущему ребенку в первом триместре выполняется исследование уровня фермента в амниотической жидкости и решается вопрос о прерывании беременности

# **БОЛЕЗНЬ НИМАНА-ПИКА (Н-П)**

**(E75.2 Другие сфинголипидозы)**

# БОЛЕЗНЬ Н-П

- Фосфатидный липоидоз, или ретикулогистиоцитарный сфингомиелоз — характеризуется накоплением в клетках сфингомиелина
- Заболевание было описано А. Niemann в 1914 году, а в 1929 году L. Pick дифференцировал его от болезни Гоше

# БОЛЕЗНЬ Н-П

- До недавнего времени использовалась классификация болезни Н-П 1961 года:
  - тип А — классическая инфантильная форма
  - тип В — (преимущественно) висцеральная форма
  - тип С — не острая подростковая форма
  - тип D — новошотландская форма

# БОЛЕЗНЬ Н-П

- Тип А характеризуется ранним тяжелым поражением ЦНС и массивным повреждением тканей в результате патологического клеточного накопления сфингомиелина, поскольку имеет место практически полная недостаточность кислой сфингомиелиназы
- Тип В, напротив, поражает преимущественно паренхиматозные органы и при этом типе имеется лишь 20%-е снижение функциональной активности сфингомиелиназы, поэтому отложение липидов происходит преимущественно в клетках ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенка)
- Наиболее часто типы А и В болезни Ниманна-Пика встречаются у евреев Ашкенази



# БОЛЕЗНЬ Н-П

- Обнаружено, что в основе данных типов болезни лежат различные мутации в гене SMPD1, кодирующего фермент кислую сфингомиелиназу, поэтому эти формы называют «болезнь Н-П I», или «болезнь Н-П, связанная с геном SMPD1»
- Характерна выраженная тяжесть симптомов, приводящих к смерти больных в первые месяцы после рождения (18 месяцев при типе А, несколько лучше прогноз при типе В)

# БОЛЕЗНЬ Н-П

- Для типа С характерна умеренность висцеральных проявлений, подострое поражением нервной системы и относительно медленное прогрессирование в сравнении с типами А и В
- Тип D был выделен из группы С специально для описания проявлений болезни в группе больных, проживающих на территории Новой Шотландии в Канаде и сходен по клиническим проявлениям с типом С, поэтому сейчас такое выделение ничем не оправдано, и болезнь получила название «болезнь Н-П II», или «болезнь Н-П, связанная с мутациями в генах NPC1 и NPC2»

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Болезнь Ниманна-Пика, типа С (НП-С) — редкое наследственное мультисистемное заболевание, имеющее висцеральные, неврологические и психиатрические симптомы
- Обычно начало неврологических проявлений приходится на детский возраст, хотя все большее количество случаев выявляется и диагностируется в зрелом возрасте, в связи с поздним проявлением соответствующих симптомов
- Частота заболевания составляет в среднем 0,66-0,83 на 100000 живых новорожденных

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П — ПАТОГЕНЕЗ

- Причиной заболевания являются мутации в генах NPC1 (в 95% случаев) или NPC2 (около 4% случаев), что ведет к нарушению внутриклеточного транспорта липидов и накоплению холестерина и гликофинголипидов в головном мозге и других тканях
- Гены NPC1 и NPC2 кодируют белки клеточной мембраны, отвечающие за транспорт холестерина и липидов внутри клетки

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

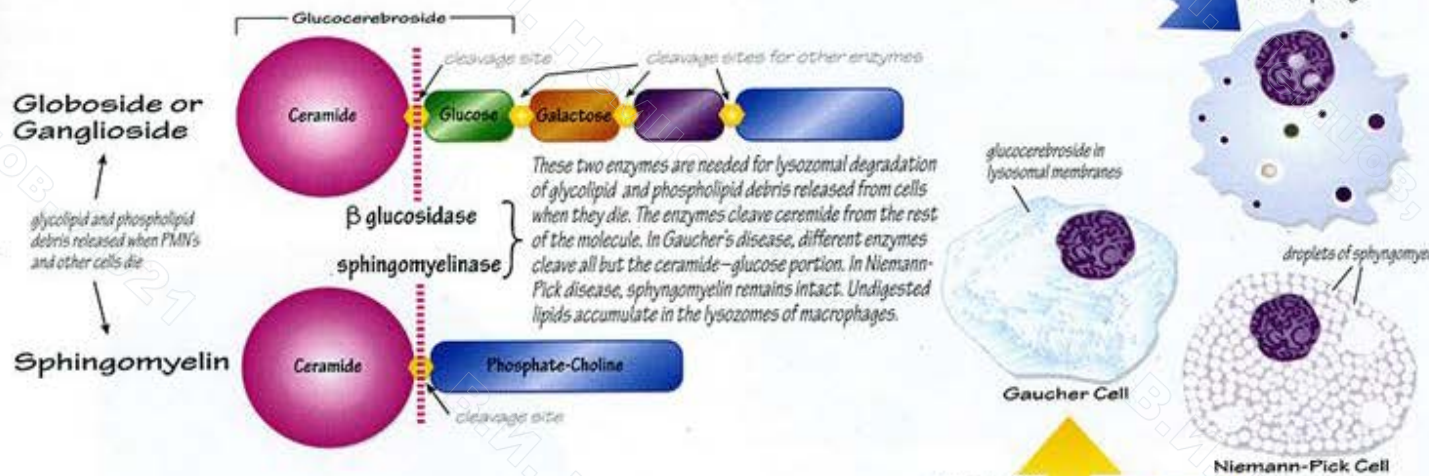
- В гене NPC1 описано более 300 мутаций, около 60 различных полиморфных вариантов
- Известно несколько относительно распространенных мутаций в гене NPC1, которые локализованы в 20-22 экзонах гена (p.Ile1061Thr, p.Ser954Leu и p.Pro1007Ala.), но в большинстве случаев требуется полное секвенирование кодирующих экзонов генов NPC1 и NPC2 для выявления мутаций
- Информативность такого тестирования составляет около 94%

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П — ПАТОГЕНЕЗ

- NPC1 относится к семейству генов, кодирующих мембранно-связанные стеролчувствительные белки, и при дефектах NPC1 установлено нарушение внутриклеточного транспорта свободного холестерина, поглощаемого клетками с фракциями липопротеинов низкой плотности
- Внутрилизосомное накопление холестерина ингибирует активность сфингомиелиназы и приводит к накоплению сфингомиелина в клетках паренхиматозных органов (печени, селезенки, почках) и нервной системе
- Тип наследования аутосомно-рецессивный

# Niemann Pick Disease

## NORMAL CELL BREAKDOWN AND DIGESTION BY MACROPHAGES



## ACCUMULATION OF UNDIGESTIBLE LIPIDS DUE TO ENZYME DEFICIENCY

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Классификация НП-С основана на возрасте манифестации заболевания и в настоящее время приняты следующие формы НП-С:
  - Перинатальная (начало в возрасте <3 месяцев)
  - Ранняя младенческая (в возрасте от 3 месяцев до 2 лет)
  - Поздняя младенческая (в возрасте 2 до 6 лет)
  - Ювенильная (в возрасте 6-15 лет)
  - Подростковая/взрослая (в возрасте старше 15 лет)



# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Среди характерных неврологических проявлений НП-С наблюдаются глагодвигательные расстройства, мозжечковые нарушения (атаксия, дисметрия), дистония, дизартрия, дисфагия и катаплексия (внезапная потеря мышечного тонуса)
- Также у пациентов часто наблюдаются эпилептические судорожные приступы

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Катаплексия является относительно специфичным и частым неврологическим признаком НП-С, наблюдаемым, в целом, более чем у половины пациентов
- Она чаще отмечаясь в случаях начала заболевания в позднем младенческом и юношеском возрасте и проявляется внезапной потерей мышечного тонуса в ногах или, иногда, в челюсти или шее и провоцируется эмоциями, например, смехом (геластическая катаплексия)
- Данный признак легко пропускается, и часто он ошибочно интерпретируется как вторичные падения из-за атаксии или как атонические эпилептические приступы

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Начиная с позднего младенческого возраста и старше, часто наблюдается один или несколько мозжечковых СИМПТОМОВ
- К типичным неврологическим проявлениям НП-С относятся нарушение походки, мозжечковая атаксия, дистония, дисметрия, дисдиадохокинез, дизартрия и дисфагия, геластическая катаплексия, эпилептические припадки, нейросенсорная тугоухость
- Мозжечковая атаксия является частым проявлением в случаях манифестации заболевания во взрослом возрасте

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Дистония связана с поражением полосатого тела и часто начинается с фокальной дистонии, поражающей кисти и лицо, потом возникает генерализованная дистония — нарушение походки, патологические позы
- Острый миоклонический тремор может развиваться в процессе прогрессирования заболевания или иногда возникает на ранних стадиях развития НП-С
- Дисфагия может появиться на ранних стадиях заболевания или развиваться позже — нарушается возможность самостоятельного питания (на поздних стадиях заболевания) и повышается риск аспирации и легочных инфекций
- Дисфагия может начинаться с простого поперхивания или кашля при приеме пищи, обычно при употреблении жидкости

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Эпилептические приступы реже наблюдаются у пациентов с началом заболевания в раннем младенческом или взрослом возрасте, чем в случаях с началом заболевания в позднем младенческом и юношеском возрасте
- У пациентов с НП-С могут отмечаться любые типы эпилептических приступов — парциальные/фокальные, генерализированные, абсансы, миоклонические, тонико-клонические, причём приступы могут значительно отличаться по интенсивности и частоте

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Окуломоторные нарушения являются отличительным признаком НП-С и наблюдаются у 81% больных, обычно начинаются в старшем младенческом возрасте с нарушения саккадических движений глаз (СДГ — быстрые строго согласованные движения глаз), и эти нарушения СДГ могут быть пропущены при клиническом осмотре, если не оцениваются самопроизвольные движения глазных яблок

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Данный симптом выявляется практически у всех пациентов с НП-С, и реальная распространенность данного симптома по мнению специалистов недооценивается
- Первоначально поражаются вертикальные движения глаз, затем присоединяются нарушения горизонтальных саккад

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Изначально страдают только самопроизвольные саккадические движения, а медленные плавные следящие движения глаз могут быть нормальными, но со временем эти нарушения прогрессируют до полного вертикального надъядерного паралича взора, начинаясь с прогрессирующего уменьшения скорости саккадических движений (хотя время задержки саккадических движений остается нормальным), приводя к полному параличу саккадических движений глаз



# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Нейросенсорная тугоухость встречается часто, в отличие от периферической нейропатии, которая иногда может наблюдаться при младенческих формах НП-С
- Она никогда не наблюдается в случаях начала заболевания в юношеском или взрослом возрасте

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Снижение когнитивных функций наблюдается практически у всех пациентов с НП-С с дебютом заболевания в подростковом или взрослом возрасте, начиная с определенного момента развития заболевания, но редко распознается в детстве на ранних этапах развития болезни
- У пациентов с началом заболевания в позднем младенческом и юношеском возрасте отмечали плохую школьную успеваемость и затруднения при обучении

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Когнитивные нарушения при НП-С, в основном, начинаются с лобно-подкорковых расстройств и характеризуются снижением исполнительной функции и словесной памяти, а также уменьшением скорости обработки информации
- При прогрессировании НП-С, у пациентов отмечается более явное ухудшение когнитивных функций, ведущее во многих случаях к выраженной деменции с грубым дисрегуляторным синдромом и нарушением памяти

Patterson M.C., Mengel E., Vanier M.T. et al. Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:65 Patterson M.C., Mengel E., Wijburg F.A. et al. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:12 Ключников С.А. Болезнь Ниманна-Пика, тип С - лизосомная патология с нарушением внутриклеточного транспорта липидов. *Нервные болезни* 2014;1:4-14

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Заболевание НП-С с началом в подростковом или взрослом возрасте часто дебютируют психическими проявлениями или поведенческими отклонениями (проблемы с поведением, нарушение обучения, расстройство экспрессивной речи, синдром дефицита внимания с гиперактивностью), которые позже проявлялись уже как психические заболевания
- Психоз с шизофреноподобными проявлениями является частым у подростков или взрослых пациентов с НП-С и встречается с частотой до 25% , при этом клинические проявления часто неотличимы от шизофрении с типичными слуховыми галлюцинациями, бредовыми идеями, расстройством мышления и поведения, могут быть зрительные галлюцинации, нарушение когнитивных функций и резистентность к психотропной терапии

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Также может наблюдаться кататония, наиболее часто — у пациентов с началом заболевания в раннем возрасте, она плохо поддается лечению и может считаться признаком органического психического заболевания
- Возможно также развитие депрессивного состояния
- Взрослые в возрасте >30 лет чаще страдают дисрегуляторным синдромом — нарушениями торможения, планирования и организации, а также снижением критической самооценки и когнитивной гибкости, позже

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Часто наблюдается различное клиническое течение НП-С у сибсов (sibs — родные братья или сёстры, но не близнецы), несмотря на тождественность генотипа и биохимического фенотипа
- Пациенты, родившиеся с тяжелой перинатальной формой, могут иметь сибсов с началом неврологических проявлений в детском или подростковом возрасте

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Висцеральные симптомы НП-С включают в себя проявления со стороны печени, селезенки, легких и других органов
- Проявления болезни НП-С в неонатальном периоде отмечается в 45-65% случаев
- Наиболее ранним клиническим проявлением является синдром холестаза, но может отмечаться изолированная спленомегалия или гепатоспленомегалия, при этом патогномичным считается сочетание холестаза со значительной степенью выраженности спленомегалии без признаков портальной гипертензии
- Также описаны случаи асцита и гепатоспленомегалии плода
- В большинстве случаев признаки холестаза самопроизвольно разрешаются к 6-8-му месяцу жизни, при этом увеличение печени и селезенки сохраняется еще длительное время

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- В 10% случаев при ранней манифестации НПС имеет молниеносное течение с развитием печеночной недостаточности и летальным исходом в течение первого года жизни
- Неонатальный холестаз, гепатоспленомегалия или изолированная спленомегалия в анамнезе часто встречаются у пациентов с началом заболевания в раннем и старшем детском возрасте



# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- У пациентов с началом заболевания в более старшем возрасте гепатоспленомегалия или изолированная спленомегалия является обычно бессимптомной
- У 15% всех пациентов с НП-С и почти у половины пациентов с началом заболевания в подростковом или взрослом возрасте отсутствует увеличение размеров печени и селезенки

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Спленомегалия практически всегда наблюдается при НП-С, а гепатомегалия реже наблюдается у взрослых
- У пациентов с нейродегенеративными или психическими нарушениями, наличие изолированной спленомегалии при отсутствии признаков портальной гипертензии и заболевания печени в значительной мере позволяет предполагать наличие НП-С
- Инфильтраты в легких пенистыми клетками, как правило, наблюдается исключительно у пациентов с ранним началом заболевания или у пациентов с мутациями в гене NPC2
- Висцеральные проявления всегда предшествуют неврологическим симптомам, причём возраст начала манифестации висцеральных симптомов не связан с возрастом начала неврологических проявлений; неврологические симптомы могут появиться через много лет или даже десятилетий после появления висцеральных симптомов

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П

- Симптомы НП-С могут развиваться в разные возрастные периоды
- В неонатальном периоде у пациентов с НП-С может отмечаться затяжная желтуха, холестаза и гепатоспленомегалия, которые могут разрешаться с возрастом, но дальнейшем у них могут неврологические или психиатрические симптомы
- В семье могут наблюдаться случаи мертворождения, внутриутробной гибели плода от неустановленных причин
- До развития выраженных неврологических проявлений на начальных этапах заболевания отмечаются неуклюжесть и частые падения по причине глазодвигательных нарушений

# Клинические проявления болезни Ниманна-Пика, тип С [Vanier M. «Niemann—Pick disease type C» , Clinical genetics, 2003]

Висцеральные и неврологические проявления при БНП-С в зависимости от возраста начала неврологических проявлений (рисунок заимствован с разрешения из Vanier, Orphanet J Rare Dis. 2010)



источник: статья «Рекомендации по диагностике и тактике ведения болезни Ниманна-Пика тип С» Л.М. Кузенкова, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Т.В. Подклетнова, А.М. Мамедьяров; Научный центр здоровья детей РАМН, Москва; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва (журнал «Педиатрическая фармакология» №6, 2012)

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П — ДИАГНОСТИКА

- Всем пациентам в качестве диагностического теста первой линии при клиническом подозрении на НП-С следует определить уровень холестан-3,5,6-триола в плазме крови — продукты окисления холестерина — повышение его уровня является чувствительным и специфическим маркером для скрининга НП-С у людей с мутациями в генах NPC1 и NPC2 (используется метод газовой хроматографии масс-спектрометрии - ГХ-МС)
- Всем пациентам следует определить лизосфингомиелин в плазме крови (LysoSM) при болезни Нимана-Пика тип А/В и LysoSM-509 при болезни Нимана-Пика тип С (типично повышение его уровня)
- Генетическое исследование

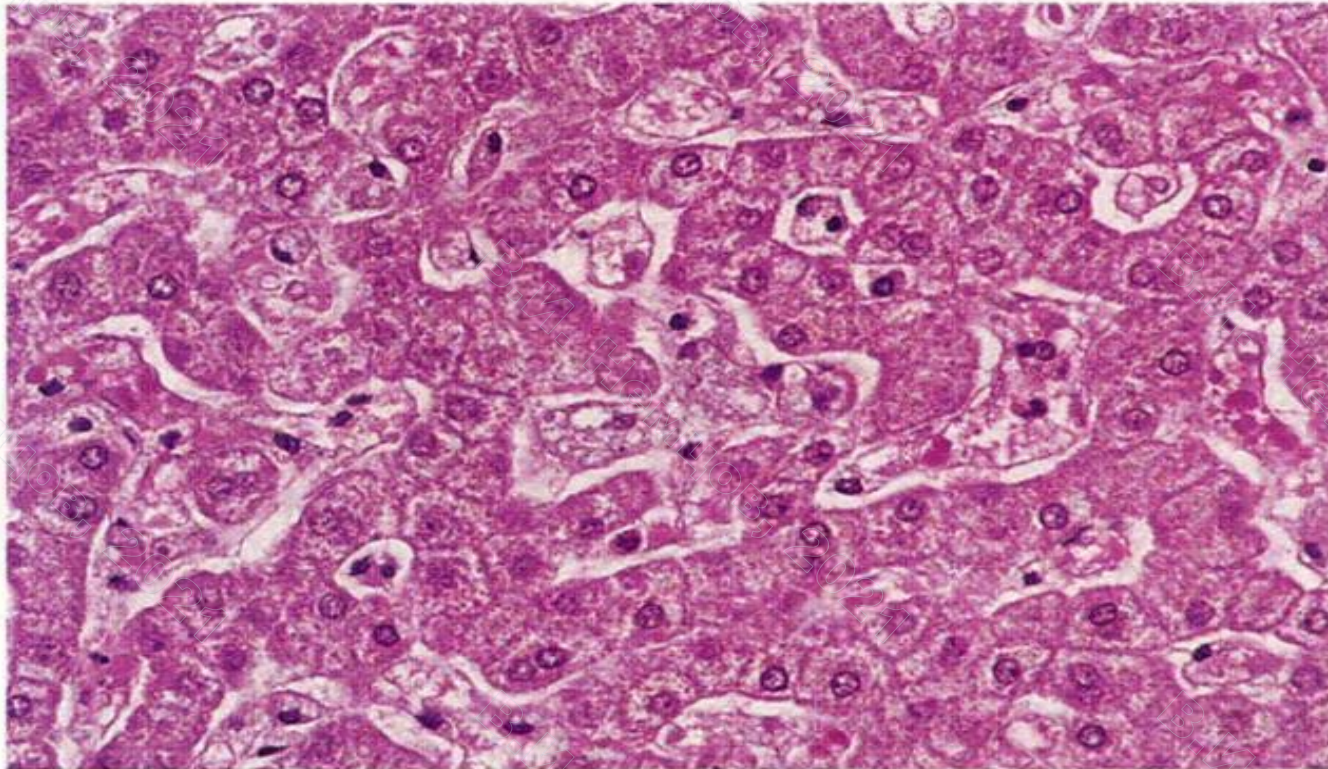
# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П — ДИАГНОСТИКА

- МРТ головного мозга пациентам (для оценки степени субкортикальной и/или кортикальной атрофии и атрофии мозжечка)
- ЭЭГ пациентам с подтвержденным диагнозом НП-С при наличии эпилептических приступов или при подозрении на наличие эпилепсии

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П — ДИАГНОСТИКА

- При микроскопических исследованиях биоптатов во всех органах обнаруживаются «пенистые» клетки так называемые клетки Ниманна-Пика
- При использовании специфических окрасок цитоплазма гистиоцитов приобретает цвет морской волны («sea-blue histiocytes») из-за отложения липопигмента или цероида, однако эти клетки не так типичны для болезни НП-С, как для типов А и В

# БИОПТАТ ПЕЧЕНИ



**Figure 6-15**

Niemann-Pick disease in liver. The hepatocytes and Kupffer cells have a foamy, vacuolated appearance owing to deposition of lipids. (Courtesy of Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)



## ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П — ЛЕЧЕНИЕ

- Всем пациентам 12 лет и старше с НП-С и неврологическими нарушениями назначается субстрат-редуцирующая терапия- N-бутил-деоксинойримицин (миглустат — 200 мг три раза в день для достижения терапевтического эффекта)
- Это небольшая молекула иминосахара, которая действует как конкурентный ингибитор фермента глюкозилцерамидсинтазы, который катализирует первый фиксированный этап синтеза гликофинголипидов (ГСЛ), проникает через гематоэнцефалический барьер и уменьшает накопление ГСЛ в головном мозге, замедляет развитие неврологической симптоматики и удлиняет выживаемость

# ТИП С БОЛЕЗНИ Н-П — ЛЕЧЕНИЕ

- Миглустат может также непрямым образом регулировать внутриклеточный гомеостаз кальция, связанный с накоплением сфингозина — предполагаемым пусковым фактором в патогенезе НПС1 — путем влияния на концентрацию глюкозилцерамида
- Положительный клинический результат может наблюдаться через 6 месяцев-1 год, а в случаях медленно прогрессирующих форм заболевания (например, у пациентов с началом заболевания во взрослом возрасте), эффекты от лечения могут наблюдаться через еще более длительный промежуток времени
- В случаях наличия тяжелых неврологических нарушений уже на момент постановки диагноза, в особенности у пациентов раннего возраста, существует меньшая вероятность того, что миглустат принесет существенную пользу

# **БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР**

**(МКБ-10 — E76.0 Нарушения обмена  
гликозаминогликанов)**

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР

- Заболевание впервые описано двумя педиатрами: австрийским — Гертрудой Гурлер [G. Hurler] (1889-1965) и немецким — Майнхардом Пфаундлером (Pfaundler Meinhard von) (1872-1947)
- Описанная авторами болезнь проявляется в первые месяцы жизни грубыми чертами лица, гепатоспленомегалией, тугоподвижностью суставов, деформацией позвоночного столба
- Затем американский офтальмолог Шейе (H. G. Scheie) (1909-1990) описана вторая форма болезни с более поздним началом и более доброкачественным течением, названная синдром Шейе, а позже описана промежуточная форма болезни, названная синдром Гурлер-Шейе

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР

- Синдром Гурлер (болезнь Пфаундлера-Гурлер, мукополисахаридоз ІН или первого типа) относится к лизосомным болезням накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляется практически с первых месяцев жизни и является самой тяжёлой из трёх вариантов болезни
- Патология считается одним из самых распространенных мукополисахаридозов и встречается повсеместно
- Синдром Гурлера, по разным данным, выявляется у 1:40 000-1:100 000 новорожденных без значимых гендерных различий

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР

- Возникновение заболевания связано гетерогенными мутациями гена IDUA, который локализован в коротком плече 4 хромосомы в локусе 4p16.3 и кодирует синтез фермента альфа-L-идуронидазы
- Ген локализован в коротком плече 4 хромосомы в локусе 4p16.3. и наиболее частые мутации гена — Q70X и W402X
- Лизосомальный фермент  $\alpha$ -L-идуронидаза регулирует метаболизм основных структурных компонентов межклеточного матрикса соединительной ткани — отвечает за деградацию гликозаминогликанов (ГАГ) — гепарансульфата и дерматансульфата

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР

- Вследствие генетически детерминированного дефекта фермента происходит избыточное накопление ГАГ в лизосомах клеток
- Наиболее значимым фактором риска развития синдрома Гурлер является наличие близкого родственника, страдающего этой болезнью

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР

- В результате нарушения внутрилизосомного гидролиза и последующего накопления межклеточных компонентов соединительной ткани высвобождаются воспалительные медиаторы — оксид азота, фактор некроза опухоли-альфа и развивается дисфункция органов
- Поскольку соединительная ткань в той или иной степени входит в состав практически каждого органа, поражение носит мультисистемный характер
- Накопление мукополисахаридов в хрящевой ткани вызывает нарушение роста костей, их грубую деформацию, а в стенках сосудов, клапанном аппарате сердца, мозговых оболочках развивается фиброз



# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР

- Клинические признаки заболевания начинают проявляться уже на первом месяце жизни, иногда с рождения отмечается увеличение селезенки и печени, пупочные, паховые грыжи
- Выраженные симптомы поражения опорно-двигательного аппарата — быстро развиваются контрактуры и тугоподвижность суставов, формируются патологические изгибы позвоночника (кифоз поясничного отдела)
- К концу первого года жизни лицо ребенка приобретает характерные черты по типу «гарголизма» — выступающие лобные бугры, широкая приплюснутая переносица, глазной гипертелоризм, толстые губы и язык, зауженная лицевая часть черепа
- Типична задержка роста, который практически полностью останавливается к 4-5 годам
- По мере прогрессирования заболевания присоединяются симптомы поражения центральной и периферической нервной системы

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР

- Наблюдается заметное отставание психомоторного развития — интеллект снижен, речь неразвита
- Дефектам речи способствует формирующаяся нейросенсорная тугоухость
- Из поведенческих расстройств отмечаются замкнутость и агрессия
- Походка нарушена, тонус мышц снижен, иногда возникают судороги вплоть до тонико-клонических пароксизмов

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР

- Другие признаки СГ:
  - Частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, рецидивирующие средние отиты
  - Помутнение роговицы
  - Вследствие накопления ГАГ в миндалинах, трахее и надгортаннике постепенно сужается просвет дыхательной трубки, что повышает риск появления обструктивного апноэ сна

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР

Осложнения:

- Прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность как исход формирующегося порока сердца и кардиомиопатии
- Нарушения ритма сердца (вследствие фиброзного поражения миокарда)
- Дыхательная недостаточность из-за обструкции дыхательных путей
- Тяжелые инфекции (пневмония, менингит, туберкулез)
- Гидроцефалия может привести к отеку головного мозга
- При компрессии спинного мозга возможны тетраплегия или нижняя параплегия, ухудшение или полная утрата тазовых функций
- Иногда наблюдается потеря зрения и слуха

Основные причины смерти — сердечная и (или) дыхательная недостаточность и тяжёлые инфекции

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР-ШЕЙЕ

- Частота — 1:80 000-1:100 000 новорожденных
- Основные клинические проявления — поражения сердца и развитие обструктивного синдрома верхних дыхательных путей
- Большинство пациентов с болезнью Г-Ш доживают до 3-5-го десятилетий жизни, при этом они адекватно социально адаптированы
- Причиной летального исхода обычно является острая сердечно-сосудистая и/или легочная недостаточность

# БОЛЕЗНЬ ШЕЙЕ

- Частота — 1:500 000 новорожденных
- Для БШ типично более легкое течение болезни, мягкие проявления кранио-фациального дисморфизма по типу гаргоилизма, аортальные пороки сердца, тугоподвижность суставов, глазные симптомы, нормальный интеллект и социальная адаптация
- Эти больные могут иметь здоровое потомство

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР

- Симптомы со стороны ЖКТ — выраженная гепато- и спленомегалия (постоянно присутствующий симптом у всех пациентов, поэтому особенно при БШ важна дифференциальная диагностика этого синдрома), живот увеличен в объёме, но при этом существенных нарушений функции печени обычно нет
- Нередко наблюдается неустойчивый стул, возможны боли в животе
- Характерными являются дефекты передней брюшной стенки, в виде сочетанных или изолированных грыж (пупочной, паховой, пахово-мошоночной и вентральной), а также слабость прямых мышц живота

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР — ДИАГНОСТИКА

- Сниженная активность лизосомной  $\alpha$ -L-идуронидазы в лейкоцитах периферической крови
- Увеличение концентрации в моче гликозаминогликанов за счет дерматансульфата и гепарансульфата
- МРТ головного и спинного мозга (утолщение мозговых оболочек, признаки гидроцефалии — расширение желудочков и цистерн, компрессия спинного мозга)
- Рентгенография — расширение диафизов трубчатых костей, укорочение и утолщение ключиц, «веслообразную» форму ребер, искривление позвоночника, расширение позвонков, недоразвитие, деформация поперечных отростков позвонков
- Эхокардиография — утолщение или деформацию створок клапанов, признаки регургитации, расширение полостей сердца, снижение фракции выброса левого желудочка



# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР — ДИАГНОСТИКА

- УЗИ и КТ органов брюшной полости — диффузное увеличение печени и селезенки
- ФВД — обструктивные нарушения
- Электронейромиографии — признаки нейропатии, блок и замедление проведения нервного импульса
- Аудиометрия — увеличение порога звуковосприятия
- Офтальмоскопия — отек и застой диска зрительного нерва, периферическая дистрофия сетчатки, глаукома, помутнение роговицы
- ДНК-диагностика — молекулярно-генетическое исследование для выявления мутаций в гене IDUA

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР — ЛЕЧЕНИЕ

- Пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) — рекомбинантная форма человеческой альфа-идуронидазы; введение этого препарата способствует восстановлению энзиматической активности, достаточной для гидролиза накопленных ГАГ и предотвращения их дальнейшего отложения
- Раннее использование ФЗТ позволяет замедлить прогрессирование неврологических расстройств и сердечной недостаточности, восстановить активные движения в суставах и позвоночнике, добиться регресса гепатоспленомегалии, исчезновения ночного апноэ
- Симптоматическая терапия — лечение СН, антиконвульсанты, психотропные препараты, для предотвращения инфекционных осложнений назначается вакцинация от пневмококка, менингококка, гемофильной палочки

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР — ЛЕЧЕНИЕ

- Больным в возрасте до 2 лет рекомендовано радикальное лечение, позволяющее избежать необходимости в пожизненной ферментотерапии — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)
- Проводится пересадка костного мозга либо стволовых клеток пуповинной крови HLA-совместимых родственных доноров; это предотвращает развитие нарушений когнитивных функций (предварительно назначается ФЗТ и иммуносупрессивная терапия)

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР — ЛЕЧЕНИЕ

- При наличии соответствующих показаний выполняется хирургическое лечение — протезирование клапана сердца (при пороке сердца), декомпрессия спинного мозга и нервных стволов (при сдавлении спинного мозга, которое вызывает сенсомоторные нарушения и тазовые расстройства), вентрикулоперитонеальное шунтирование (при гидроцефалии с высоким давлением цереброспинальной жидкости), грыжесечение (паховые или пупочные грыжи), тонзиллэктомия (при выраженной гипертрофии миндалин, затрудняющих дыхание), протезирование коленного или тазобедренного суставов (при развитии грубых деформаций и контрактур, полностью ограничивающих активные движения)

# БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕР

- Реабилитация: массаж и лечебная физкультура (для восстановления движений в суставах) и психолого-педагогическая помощь в виде систематических индивидуальных занятий направлена на развитие когнитивных функций, способствует более длительному сохранению интеллекта
- Средняя продолжительность жизни больных без своевременно назначенного патогенетического лечения составляет не более 10 лет
- Единственной эффективной профилактикой развития патологии является прерывание беременности, если во время пренатальной диагностики была обнаружена низкая активность альфа-идуронидазы при исследовании ворсин хориона на 8-10 неделе беременности; при наличии близкого родственника, который страдает синдромом Гурлера, рекомендуется проведение ДНК-диагностики

# ГЛИКОГЕНОЗЫ

**МКБ-10 — E74.0 — нарушения обмена гликогена**

# ГЛИКОГЕН

- Гликоген — единственный резервный полисахарид — содержится во всех клетках
- Это сильно разветвленный полимер, состоящий из остатков глюкозы, на 10 остатков глюкозы приходится в среднем одна боковая цепь, в главных и боковых цепях гликогена остатки глюкозы соединены альфа-1,4-гликозидными связями и в местах ветвления образуются альфа-1,6-гликозидные связи

# ГЛИКОГЕН

- Основные депо гликогена — печень и скелетные мышцы, при употреблении большого количества углеводов содержание гликогена в печени составляет 5 г на 100 г сырого веса, в мышцах — 2 г на 100 г, а поскольку общий вес мышц больше веса печени, основной запас гликогена содержится в скелетных мышцах



# ГЛИКОГЕНОЗЫ

- **Гликогенозами** называют группу заболеваний обмена углеводов, характеризующуюся накоплением гликогена в печени, мышцах и других органах, обусловленным дефектами ферментов, преимущественно участвующих в процессе расщепления гликогена
- Впервые гликогеноз был описан E. Gierke в 1919 г, а ферментный дефект при гликогенозе был выявлен в 1952 г. G. Cori, а в 1953 г. G. Cori показала, что «болезнь накопления гликогена» представляет собой группу заболеваний, каждое из которых связано с дефицитом определенного фермента

# ГЛИКОГЕНОЗЫ

- Общепринятая номенклатура гликогенозов до сих пор не разработана
- В настоящее время принято использовать модифицированную классификацию, предложенную G. Cori в 1954 году и построенную по хронологическому принципу: типы гликогеновой болезни обозначаются римскими цифрами и располагаются в порядке открытия синдромов и соответствующих ферментных дефектов
- Сейчас большинство авторов выделяют 15 различных типов гликогеновой болезни

# ГЛИКОГЕНОЗЫ

- При этом продолжается постоянный пересмотр классификации, так, например расширена классификация типа IX, в структуре которого выделено 5 подтипов (a1, a2, b, c, d)
- В классификацию добавлены новые типы — XIV и XV, а к подтипу X стали относить заболевание, вызванное недостаточностью мышечной фосфоглицератмутаза-2

# ПЕЧЁНОЧНЫЕ ГЛИКОГЕНОЗЫ

- Сейчас выделяют , в основном, следующие печёночные гликогенозы:

I (с подтипами Ia и Ib и, возможно, ещё двумя), III (тоже с несколькими подтипами), V, VI, IX (с подтипами a1, a2, b, c, d), XI типы

- Помимо этого выделяют также мышечные и смешанные (например, I V типы гликогеноза) типы гликогенозов

# ГЛИКОГЕНОЗ І ТИПА

# ГЛИКОГЕНОЗ Ia ТИПА

- Гликогеновая болезнь (ГБ) Ia типа (болезнь фон Гирке, гепаторенальный гликогеноз, гепатонефромегальный гликогеноз, дефицит глюкозо-6-фосфатазы)
- Аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом глюкозо-6-фосфатазы и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника
- Причиной возникновения ГБ Ia типа являются мутации в гене G6PC, кодирующем глюкозо-6-фосфатазу, что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника, а также в островках -клеток поджелудочной железы и желчного пузыря
- Генный локус гликогеновой болезни Ia типа находится на 17 хромосоме (17q21.31. и содержит 5 экзонов)

# ГЛИКОГЕНОЗ Ia ТИПА

- Эпидемиология ГБ типа Ia — частота встречаемости ГБ Ia типа в общей популяции составляет 1:100 000-300 000, а среди евреев-ашкенази частота возрастает до 1:20 000, что в 5 раз выше, чем в общем среди лиц европеоидной расы
- ГБ Ia типа встречается примерно у 80% пациентов среди всех больных ГБ I типа

# ГЛИКОГЕНОЗ Ia ТИПА

- Глюкозо-6-фосфатаза катализирует конечную реакцию глюконеогенеза и гидролиза гликогена, гидролизуя глюкозо-6-фосфат на глюкозу и неорганический фосфат и являясь единственным источником обеспечения организма большими концентрациями глюкозы
- Неспособность превратить глюкозо-6-фосфат в глюкозу ведет к гипогликемии даже при кратковременном голодании из-за блокады гликогенолиза и глюконеогенеза и также приводит к накоплению гликогена в печени, почках и слизистой оболочке кишечника



# ГЛИКОГЕНОЗ Ia ТИПА

- Накопление субстрата блокированной реакции, глюкозо-6-фосфата, стимулирует гликолиз и накопление лактата в эритроцитах и мышечной ткани, при этом он не может быть превращен в глюкозу в печени (блокада глюконеогенеза)
- Гипогликемия обуславливает относительно низкую концентрацию инсулина и снижается соотношение инсулин/глюкагон, что стимулирует липолиз и поэтому повышается уровень жирных кислот в плазме

# ГЛИКОГЕНОЗ Ia ТИПА

- Стимуляция гликолиза ведет к увеличению синтеза глицерола и ацетил-КоА, субстратов и кофакторов синтеза триглицеридов в печени
- Глюкагон также стимулирует метаболические пути, угнетающие окисление жирных кислот в митохондриях, что сопровождается дикарбоновой ацидурией
- Если скорость синтеза аполипопротеинов и образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) отстает от ускоренного синтеза липидов, то в гепатоцитах образуются капли жира, вызывая выраженную гепатомегалию за счёт стеатоза

# ГЛИКОГЕНОЗ Ia ТИПА

- Накопление глюкозо-6-фосфата приводит к увеличению лактата — конкурентного ингибитора почечно-канальцевой секреции уратов, что ведет к гиперурикемии и гиперуратурии
- Гиперурикемия является следствием не только снижения почечного клиренса, но и гиперпродукции мочевой кислоты в результате истощения внутрипеченочного фосфата и ускоренной дегградации адениновых нуклеотидов
- Формирование фокально-сегментарного гломерулосклероза связано с персистирующей гиперлипидемией, артериальной гипертензией и гиперурикемией
- Интересно, что конкременты чаще состоят из кристаллов моногидрата оксалата кальция, хотя наличие гиперуратурии дает основания ожидать уратного состава камней

# ГЛИКОГЕНОЗ Ia ТИПА

- Возраст начала ГБ Ia типа — неонатальный период, чаще 1-й год жизни (в 3-4 мес) и она манифестирует с гипогликемии и лактатацидоза, вскоре присоединяется выраженная гепатомегалия и гипогликемические судороги, течение заболевания острое
- Гепатомегалия обусловлена как накоплением гликогена (не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток), так и накоплением липидов (стеатоз печени), почки также увеличены и содержат депозиты гликогена в канальцевом эпителии, при этом селезенка остаётся нормальных размеров

# ГЛИКОГЕНОЗ Ia ТИПА

- Характерен большой, выступающий живот, отставание в росте, гипотрофия, локальные отложения подкожной жировой клетчатки, преимущественно на щеках, груди, ягодицах, бедрах, «кукольное» лицо
- Могут возникать кожные ксантомы на локтях, коленях, ягодицах, бедрах, наряду с дегенерацией сетчатки в виде множественных дискретных парамакулярных вкраплений желтого цвета, возможна интермиттирующая диарея
- Гипогликемия, чаще бессимптомная или с судорогами, тяжелым лактатацидозом, возникает при малейшем голодании, при этом метаболический ацидоз ухудшает состояние больного и приводит к декомпенсации с развитием респираторного дистресс-синдрома при заболеваниях верхних дыхательных путей

# ГЛИКОГЕНОЗ Ia ТИПА

- Поражение мышц при ГБ Ia типа (т.н. метаболическая миопатия) — формируется миопатический синдром с нарушением функции мышц
- Типична выраженная мышечная гипотония с последующим нарастанием слабости и атрофии мышц проксимальных отделов рук и ног (амиотрофический симптомокомплекс)

# ГЛИКОГЕНОЗ Ia ТИПА

- При второй клинической форме ГБ Ia типа , если больной переживает острые метаболические кризы младенческого возраста, то заболевание приобретает хроническое течение
- Прогрессирует нарушение функции почек, подагрический артрит, отставание в росте, задержка полового созревания
- Патология почек манифестирует протеинурией, далее могут присоединяться нефролитиаз, нефрокальциноз, гипертония, амилоидоз, синдром Фанкони, дистальный почечно-тубулярный ацидоз с исходом в хроническую почечную недостаточность, требующую гемодиализа и/или трансплантации почек
- На фоне гиперлипидемии может развиваться хронический панкреатит

# ГЛИКОГЕНОЗ Ia ТИПА

- Также характерны носовые кровотечения, остеопения, остеопороз, склонность к переломам
- Также возникает гепатомегалия (реже — с печеночной недостаточностью), часто аденоматоз печени, имеющий склонность к злокачественному перерождению
- Печеночные аденомы относятся к типичным осложнениям ГБ I типа (обоих вариантов) и их развитие возможно в любом возрасте, однако обычно они образуются между вторым и третьим десятилетием жизни с частотой от 16 до 75% и не зависят от пола, могут быть единичными или множественными, период малигнизации может занимать до 28 лет
- В постпубертатный период на первый план выступает гиперурикемия



# ГЛИКОГЕНОЗ Ia ТИПА

- Фанкони-подобный синдром развивается редко, и нарушение функции проксимальных канальцев проявляется генерализованной аминоацидурией, фосфатурией и проксимальным типом почечного канальцевого ацидоза за счет потери бикарбонатов с мочой
- Маркером проксимальной дисфункции служит повышенная экскреция с мочой микроглобулина, но характерная для синдрома Фанкони глюкозурия отсутствует, поскольку уровень глюкозы в крови очень низкий

# ГЛИКОГЕНОЗ Ia ТИПА

- Как правило, Фанкони-подобный синдром развивается у детей раннего возраста с недостаточно эффективной метаболической коррекцией, а нормализация концентрации глюкозы быстро приводит к ликвидации признаков дисфункции проксимальных канальцев, и это подтверждает вторичный характер почечных нарушений
- Нефролитиаз и нефрокальциноз и инфекция мочевыводящих путей чаще наблюдают в более старшем возрасте и в возрасте после 20 лет ренальные дисфункции различной степени наблюдаются почти у 70% пациентов с ГБ I типа
- У некоторых больных развивается легочная гипертензия и прогрессирующая хроническую сердечную недостаточность

# ГЛИКОГЕНОЗ I ТИПА

- Поражение головного мозга (вследствие повторных тяжелых гипогликемических состояний) — определяют изменения при проведении тестов на высшую нервную деятельность и при исследовании вызванных слуховых потенциалов

# ГЛИКОГЕНОЗ I ТИПА — ДИАГНОСТИКА

- В плазме натощак отмечается снижение рН (до 7,34 и ниже), гипогликемия (0,6-3,0 ммоль/л), повышение концентрации лактата (3,0-10,0 ммоль/л), повышение содержания триглицеридов («хилезная» сыворотка), общего холестерина, а также ЛПОНП, ЛПНП, аполипопротеинов В, С и Е, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ
- В моче — гиперурикемия, увеличение содержания лактата, 2-оксоглутаровой кислоты, дикарбоновых кислот (С6-С10), 2-микроглобулина
- При I типе ГБ после приема глюкозы происходит снижение концентрации лактата в крови, гликемическая кривая имеет диабетоподобную форму: высокий пик подъема и снижение до исходного уровня в течение 2 часа

# ГЛИКОГЕНОЗ I ТИПА — ДИАГНОСТИКА

- УЗИ — значительное увеличение обеих долей печени, в особенности левой, паренхима печени гиперэхогенна, по структуре диффузно неоднородна за счет множественных мелких гиперэхогенных эхосигналов с равномерным распределением по всему объему паренхимы
- Отмечается ослабление прохождения ультразвука в виде снижения четкости изображения дистальных участков паренхимы от  $1/4$  до  $1/2$  по глубине органа, что особенно характерно именно при этом типе ГБ

# ГЛИКОГЕНОЗ I ТИПА — ДИАГНОСТИКА

- Печёночный биоптат — снижение активности глюкозо-6-фосфатазы как в разрушенных, так и в интактных микросомах при использовании глюкозо-6-фосфата или пироглюкозо-6-фосфата в качестве субстрата, гистохимически в биоптатах мышц выявляют накопление гликогена и отсутствие глюкозо-6-фосфатазы

# ГЛИКОГЕНОЗ I ТИПА — ДИАГНОСТИКА

- Особенностью морфологической картины печени при ГБ Ia типа является типичное изменение гепатоцитов: они имеют вид «растительных» клеток, границы их четкие, имеют штампованный вид, оптически пустую цитоплазму, часто вакуолизированное и смещенное к периферии ядро
- В цитоплазме гепатоцитов наблюдается глыбчатое распределение гликогена, часто скапливающегося в больших количествах и он выявляется также в вакуолизированных ядрах гепатоцитов
- Выраженная белковая, а также мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов с их некробиозом и некрозом

# ГЛИКОГЕНОЗ I ТИПА — ДИАГНОСТИКА

- Ретикулиновые и коллагеновые волокна, разрастаясь на месте гибели гепатоцитов, образуют ограниченные фиброзные очажки в дольках; наблюдается «капилляризация» синусоидов и облитерация их просвета
- Воспалительные изменения либо отсутствуют, либо отмечается незначительная, преимущественно мононуклеарная инфильтрация портальных трактов, их фиброзирование с разрастанием соединительной ткани и внедрением септ в паренхиму органа, что ведет к перестройке его архитектоники, поэтому возможно развитие ЦП



# ГЛИКОГЕНОЗ I ТИПА — ДИАГНОСТИКА

- Молекулярно-генетическая диагностика — выявлено 5 наиболее частых мутаций гена G6PC: Q374X, R83C, D83V, G188R и 158Cdel и возможно проведение полного секвенирования гена
- Возможна пренатальная диагностика путем исследования биоптата печени плода (на сроке 18-22 недель) методами энзимодиагностики и ДНК-анализа

# ГЛИКОГЕНОЗ ІВ ТИПА

- Гликогеновая болезнь Ів типа — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом микросомального транспортного белка Т1 (транслоказы глюкозо-6-фосфатазы) и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника
- Причиной возникновения ГБ Ів типа являются мутации гена SLC17A4, кодирующего микросомальный транспортный белок Т1, что приводит к его недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника.
- Генный локус ГБ Ів находится на 11 хромосоме (11q23.3. и содержит 9 экзонов)

# ГЛИКОГЕНОЗ Ib ТИПА

- ГБ Ib типа встречается примерно у 20% пациентов всех больных гликогенозом типа I
- Недостаточность белка T1 сопровождается недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы, причём микросомальный транспорт глюкозо-6-фосфата играет определенную роль в антиоксидантной защите нейтрофилов, а генетическая поломка транслоказы глюкозо-6-фосфатазы ведет к нарушению клеточных функций, в частности, апоптоза, чем объясняется нейтрофильная дисфункция и нейтропения у больных с гликогенозом Ib — специфический признак ГБ Ib типа, кроме того, эти патологические изменения могут быть связаны с нарушением транспорта глюкозы через мембрану полиморфноядерных лейкоцитов

# ГЛИКОГЕНОЗ ІВ ТИПА

- Помимо тех же клинических проявлений и лабораторных изменений, типичных для гликогеноза Ia, характерными признаками гликогеноза Ib являются тяжелые рецидивирующие инфекции и воспалительные заболевания кишечника, что связано с наличием нейтропении и дисфункции нейтрофилов
- В отличие от гена глюкозо-6-фосфатазы, экспрессия гена транслоказы глюкозо-6-фосфатазы происходит не только в печени, но и в гемопоэтических клетках-предшественниках, что также может служить объяснением возникновения нейтропении и частых инфекций
- У небольшой группы больных с гликогенозом Ib нейтропении нет, что, возможно, связано с мутацией транслоказы глюкозо-6-фосфатазы с резидуальной транспортной активностью

# ГЛИКОГЕНОЗ Ib ТИПА

- Характерная особенность больных гликогенозом Ib — высокая частота развития воспалительных заболеваний кишечника (кροноподобный колит)
- Среди его симптомов: лихорадка, диарея, периоральные и перианальные изъязвления, но при этом нет корреляции между тяжестью основного заболевания и кишечными симптомами и также не установлено связи между генотипом и наличием нейтропении, бактериальных инфекций и системных осложнений
- Тяжелые инфекционные осложнения связаны как с нейтропенией, так и с функциональными дефектами полиморфноядерных нейтрофилов и моноцитов, и у детей раннего возраста с ГБ Ib бывают частые отиты, гингивиты и фурункулез

# ГЛИКОГЕНОЗ ІВ ТИПА

- Редко у больных гликогенозом Ів может развиваться терминальная почечная недостаточность (в этих случаях необходима трансплантация почки)
- В данной группе больных повышена частота встречаемости аутоиммунных поражений щитовидной железы и гипотиреоза (а для больных гликогенозом Іа типа патология щитовидной железы нехарактерна), при этом у некоторых больных возможно сопутствующего поражения на гипоталамо-гипофизарном уровне

# ГЛИКОГЕНОЗ IV ТИПА

- Морфологические изменения соответствуют таковым при ГБ Ia типа, при молекулярно-генетической диагностике определяют частые мутации в гене G6PT (IVS7+1GT, W118R) и возможно полное секвенирование гена
- Чёткого описания гликогенозов Ic и Id типов пока нет, считается, что тип гликогеноза Ic возникает в результате недостаточности микросомального транспортного белка T2

# ЛЕЧЕНИЕ ГБ I ТИПА

- Основным видом патогенетической терапии является режим питания и диета, направленные на предупреждение и борьбу с гипогликемией, метаболическим ацидозом, кетозом, гиперлипидемией, коррекцию нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта
- Ввиду особенностей метаболизма при ГБ I типа следует преимущественно увеличить потребления углеводов и снизить потребление жира для коррекции нарушений липидного обмена
- Большое значение имеет организации дробного питания с равномерным распределением легкорастворимых углеводов в течение суток; с этой целью количество приемов пищи увеличивают до 6-8 раз в день (включая ранний завтрак в 6-7.00 и поздний ужин в 22.00), что позволяет поддерживать нормогликемию



# ЛЕЧЕНИЕ ГБ I ТИПА

- При концентрации глюкозы ниже 2,5 ммоль/л дополнительно вводят 1-2 ночных кормления
- Следует использовать сырой кукурузный крахмал или (лучше) необработанный модифицированный кукурузный крахмал — так называемый «WMHM20»
- Кукурузный крахмал имеющего свойство медленно и непрерывно расщепляться под действием панкреатической амилазы до глюкозы, что позволяет обойтись без частого круглосуточного кормления
- В связи с особенностями молекулярного строения, усвоение глюкозы из кукурузного крахмала выше, чем из картофельного, и его начинают использовать к концу 1-го года жизни ребенка
- Применение крахмала позволяет достичь и поддерживать удовлетворительную концентрацию глюкозы в крови в среднем на протяжении 4,25 ч (диапазон от 2,5 до 6 ч)
- При осуществлении регулярного контроля гликемии может снизиться степень вовлеченности почек в патологический процесс

# ЛЕЧЕНИЕ ГБ I ТИПА

- Содержание легко усваиваемых углеводов в рационе ребёнка должно составлять 5-20% от общего суточного количества углеводов пищи, преимущественно за счет глюкозы — в среднем 40-80 г глюкозы в сутки
- В связи со склонностью больных гликогенозом к развитию ацидоза и гиперлактатемии следует ограничивать или полностью исключать из рациона сахарозу (пищевой сахар), фруктозу и галактозу, так как эти сахара у пациентов с ГБ обмениваются не до глюкозы, как у здоровых, а до лактата, что может усугублять лактатацидоз

# ЛЕЧЕНИЕ ГБ I ТИПА

- В связи с нарушениями функции печени и желчеотделения назначается диета № 5, лишенная экстрактивных веществ, продуктов, богатых эфирными маслами и органическими кислотами, жирных, острых и пряных блюд, приправ
- Исключаются жировые продукты (сливочное и топленое масло, сметана, сливки), богатый холестерином яичный белок, кондитерские изделия с кремом, мягкая сдобная выпечка
- Ограничивают или исключают продукты, содержащие фруктозу и галактозу: пищевой сахар, цельное молоко и его производные, содержащие молочный сахар (лактозу), фрукты (свежие и сушеные), корнеплоды, шпинат, щавель, все сладкие кондитерские изделия, плодоовощные концентрированные соки, фруктовые воды, мед, варенье, сиропы, конфеты, а также медикаменты, содержащие сахар
- Для предупреждения развития кетоацидоза противопоказаны продукты, богатые среднецепочечными триглицеридами (кокосовое масло, некоторые специализированные смеси для энтерального питания)

# ЛЕЧЕНИЕ ГБ I ТИПА

- Рекомендованы нежирные сорта мяса и рыбы, все крупы, макаронные изделия, яичный белок, молоко, кефир, йогурты жирностью не более 1,5%, обезжиренный творог, неострый сыр жирностью 5—10%, подсушенный пшеничный хлеб, сухие несладкие галеты, сладости, приготовленные на глюкозе, фрукты и овощи, содержащие сравнительно небольшое количество фруктозы (лимон, зеленые яблоки, клюква, земляника, облепиха, картофель), все виды капусты (белокачанную — умеренно), огурцы, томаты (ограниченно), тыква, кабачок, патиссоны, баклажаны, лук-порей, огородная зелень (ограниченно), фруктовые соки, разбавленные на 1/2 кипяченой водой, некрепкий чай, отвары и морсы, приготовленные из разрешенных фруктов и ягод с добавлением глюкозы, растительное масло (подсолнечное, кукурузное, льняное, соевое, рапсовое, тыквенное) в количестве 3-4 ч.л. в день (добавлять непосредственно в блюда)

# ЛЕЧЕНИЕ ГБ I ТИПА

- Показано применение низко- и безлактозных смесей для питания детей 1 года жизни на молочной и соевой основе, смеси для энтерального питания, лишенные лактозы и не содержащие среднецепочечных триглицеридов
- Интенсивность поступления питательной смеси определяется скоростью физиологической продукции глюкозы печенью: в младенческом возрасте она составляет примерно 8-10 мг глюкозы/кг в мин

# ЛЕЧЕНИЕ ГБ I ТИПА

- Применение витаминов, минеральных веществ и витаминно-минеральных комплексов — из-за рестриктивных диет по ряду микронутриентов (особенно при ГБ I тип)
- Коррекцию тубулярных расстройств (иАПФ), остеопороза, устранение застойных явлений в желчном пузыре, гепатопротекторы, липотропные вещества
- При возникновении метаболического ацидоза является внутривенное введение щелочных растворов натрия гидрокарбоната
- У взрослых больных при нефрокальцинозе и нефролитиазе по показаниям выполняют чрескожную ударно-волновую литотрипсию или хирургическое лечение, при развитии гиперурикемии необходимо применять аллопуринол, при обнаружении стойкого повышения уровня холестерина (более 8-10 ммоль/л) — статины

# ЛЕЧЕНИЕ ГБ I ТИПА

- Гранулоцитарный колониестимулирующий фактора (Г-КСФ) — позволяет восстановить функции красного костного мозга, скорректировать нейтропению, снизить степень тяжести бактериальных инфекций, воспалительных изменений кишечника и метаболических нарушений, улучшив тем самым прогноз заболевания
- При лечении воспалительных заболеваний кишечника эффективна комбинация Г-КСФ и производных 5-АСК, но при отсутствии успеха показана биологическая терапия, в частности, может использоваться адалимумаб (рекомбинантные человеческие антитела к фактору некроза опухолей)
- Глюкокортикоидная терапия в не показана, учитывая стероид-индуцируемый гликогенолиз и возможность усугубления лактатацидоза и гиперлипидемии, а применение иммуносупрессантов приводит к усилению нейтропении

# ЛЕЧЕНИЕ ГБ I ТИПА

- У больных гликогенозом Ib может возникнуть необходимость в проведении трансплантации печени для предотвращения малигнизации печеночных аденом, а также в случае возникновения тяжелой, рефрактерной к лечению гипогликемии
- Трансплантация костного мозга — при жизнеугрожающих осложнениях, связанных с нейтропенией и тромбоцитопенией
- При этом наблюдается улучшение и регрессия симптомов, сопряженных с воспалительным заболеванием кишечника



# **АМИЛОИДОЗ**

**(МКБ-10 — E85 — Амилоидоз)**

# АМИЛОИДОЗ

- Это группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида
- Основным фактором генеза амилоидоза является образование в большом количестве нестабильных белков-предшественников, образующих агрегаты с образованием амилоидной фибриллы

# АМИЛОИДОЗ

- При этом основное значение имеет амилоидогенность основного белка-предшественника амилоида, специфичного для каждой формы амилоидоза
- Амилоидогенность определяется изменениями в первичной структуре белков-предшественников, что может быть закреплено в генетическом коде или приобретено в течение жизни
- Для реализации амилоидогенного потенциала белка-предшественника (SAA-белок при AA-амилоидозе и  $\lambda$ ,  $\kappa$ -легкие цепи иммуноглобулинов при AL-амилоидозе) необходимо воздействие внешних факторов (прежде всего, воспаление — иммунное или инфекционное), а также возраст и физико-химические условия *in situ*

# АМИЛОИДОЗ

- Существует несколько типов амилоида, и во всех названиях типов амилоида первой буквой является прописная буква А, означающая слово «амилоид», за ней следует обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида-А (амилоидный А-протеин — serum amyloid A — острофазовый белок, синтезирующийся печенью в ответ на воспаление) или L (легкие цепи иммуноглобулинов)

# АМИЛОИДОЗ ПЕЧЕНИ

- Амилоидоз печени возникает при генерализованном амилоидозе как осложнении различных заболеваний — аутоиммунной (ревматоидный артрит) и инфекционной природы (туберкулез, остеомиелит) — так называемый «вторичный амилоидоз» (АА-амилоидоз — acquired) — вторичный амилоидоз, вызванный гиперсекрецией печенью белка острой фазы альфа-глобулина в ответ на хроническое воспаление
- Крайне редко возникает изолированный (локальный) амилоидоз печени

# АМИЛОИДОЗ ПЕЧЕНИ

- Амилоидоз печени встречается также при более редкой форме идиопатического генерализованного амилоидоза — AL-амилоидозе, который раньше назывался «первичным амилоидозом»  
AL-амилоидоз (immunoglobulin light chains derived)
- Поражение печени при этих формах амилоидоза возникает практически в 100% (по некоторым статистическим данным — только в 68%)

# АМИЛОИДОЗ ПЕЧЕНИ

- Для вторичного системного амилоидоза характерно начальное отложение амилоида в перисинусоидальном пространстве Диссе центров долек, затем происходит постепенное распространение амилоида на периферию
- При наследственном амилоидозе отложения амилоида наиболее выражены в сосудах и строме порталных трактов

# АМИЛОИДОЗ ПЕЧЕНИ

- Исходя из локализации амилоида выделяют три гистологических типа печеночного амилоидоза: I тип — интралобулярный; II тип — перипортальный и III тип — периваскулярный; возможен также смешанный вариант
- Амилоид при интралобулярном типе сдавливает и деформирует печеночные балки, что приводит к их атрофии, а отдельные группы гепатоцитов замуровываются амилоидом и разрушаются
- При II и III типах амилоидоза печени печеночные дольки сохранены, амилоид откладывается в сосудах и строме портальных трактов



# АМИЛОИДОЗ ПЕЧЕНИ

- При поражении печени при АА- и AL-типах амилоидоза обычно имеет место умеренное увеличение органа и 3-4-х кратное повышение ферментов холестаза (γ-глутамилпептидазы и щелочной фосфатазы)
- Значительно реже (у 15-25% больных) возникает тяжелое поражение печени с выраженной гепатомегалией (15 см и более по данным КТ) и развернутыми признаками тяжелого холестаза, что более характерно для AL амилоидоза

# АМИЛОИДОЗ ПЕЧЕНИ

- Несмотря на выраженную гепатомегалию, функция печени чаще всего сохранена, хотя в редких случаях развивается внутрипеченочная портальная гипертензия, асцит, выраженная желтуха и формирование ЦП с признаками печеночной недостаточности

# АМИЛОИДОЗ ПЕЧЕНИ

- Желтуха при амилоидозе может быть обусловлена печеночно-клеточной недостаточностью и внутрипеченочным холестазазом
- Возможно развитие внутрипеченочной обструктивной желтухи на фоне первичного амилоидоза печени — в этом случае в клинической картине преобладают явления билиарной обструкции (сильный кожный зуд, ахоличный стул, высокий уровень билирубина, холестерина и ферментов холестаза в сыворотке крови)

# АМИЛОИДОЗ ПЕЧЕНИ

- При некоторых вариантах семейного AL-амилоидоза описаны тяжелые спонтанные внутрипеченочные кровотечения
- Увеличение селезенки в связи с отложением амилоида возникает у большинства больных и обычно сопутствует увеличению печени
- Спленомегалия может сопровождаться функциональным гипоспленизмом, что приводит к тромбоцитозу
- Редким проявлением амилоидоза селезенки бывает ее спонтанный разрыв

# АМИЛОИДОЗ

- Поражение других органов пищеварения наблюдаются при амилоидозе в 70% случаев, причём у больных AL- и AA-типами амилоидоза частота поражения тех или иных отделов ЖКТ различна
- У 25% больных первичным амилоидозом отмечают амилоидное поражение пищевода, проявляющееся преимущественно дисфагией, которая может быть одним из ранних симптомов заболевания
- Поражение желудка и кишечника может проявляться изъязвлениями и перфорацией их стенок с возможным кровотечением, а также препилорической обструкцией желудка или механической кишечной непроходимостью из-за отложения амилоида

# АМИЛОИДОЗ

- При поражении тонкого кишечника возможно (встречается сравнительно редко) развитие синдрома мальабсорбции, особенно при присоединении вторичной экссудативной энтеропатии
- Преимущественное поражение толстой кишки иногда вызывает появление клинических симптомов, имитирующих язвенный колит

# АМИЛОИДОЗ

- Поражение почек — ведущий клинический признак AA и AL амилоидоза
- При AA типе амилоидоза почки бывают вовлечены в патологический процесс практически у всех больных
- При AL-типе нефропатию выявляют у 80-90%

# АМИЛОИДОЗ

- Для вторичного амилоидоза характерно более раннее начало, чем при первичном (средний возраст заболевших около 40 и 65 лет, соответственно)
- При этом 80% больных обращается к врачу в период возникновения протеинурии и нефротического синдрома, развившихся после длительного течения какого-либо хронического воспалительного заболевания — ревматоидного артрита, туберкулёза, периодической болезни и др.
- Основной жалобой таких больных являются отеки различной выраженности и симптомы предрасполагающего к амилоидозу заболевания



# АМИЛОИДОЗ

- Основной жалобой таких больных являются отеки различной выраженности и симптомы предрасполагающего к амилоидозу заболевания
- У больных часто может определяться сухая, бледная, фарфоровая кожа, а также макроглоссия

# АМИЛОИДОЗ — ДИАГНОСТИКА

- УЗИ и/или КТ брюшной полости, фиброколоноскопия
- Определяются нарушения функции печени и других органов, в которых откладывается амилоид
- Генетические исследования
- Концентрация белка SAA (при AA-амилоидозе)

# АМИЛОИДОЗ — ДИАГНОСТИКА

- Наиболее точным методом диагностики амилоидоза как генерализованного заболевания является обнаружение амилоида (с помощью специального окрашивания) в биоптате (исследуется слизистая оболочка тощей, двенадцатиперстной, прямой кишки)
- Используется аспирационная биопсия подкожной жировой клетчатки, слизистой оболочки десны, биопсии слюнных желез, губ

# АМИЛОИДОЗ — ДИАГНОСТИКА

- Решающее значение для диагностики амилоидоза печени имеет пункционная биопсия печени
- Амилоид обнаруживается в виде гомогенных масс, окрашивающихся конго красным в розовый цвет
- Диагноз становится более достоверным при одновременном выявлении амилоида в печени, кишечнике, деснах

# АМИЛОИДОЗ — ДИАГНОСТИКА

- Наиболее специфичными для амилоида оказываются его анизотропия и дихроизм после окрашивания конго красным или красным Сириусом
- Специфична также вторичная флюоресценция амилоида в ультрафиолетовом свете после окраски тиофлавином Т или S
- Важное значение для уточнения локализации амилоида и степени поражения гепатоцитов имеет электронно-микроскопическое исследование

# ЛЕЧЕНИЕ AL-АМИЛОИДОЗА

- С целью подавления пролиферации клона плазматических клеток для уменьшения продукции легких цепей иммуноглобулинов применяют мелфалана в сочетании с ГКС в течение не менее 12 месяцев (следует учитывать миелотоксические свойства мелфалана, что может привести приводя к развитию острого лейкоза или миелодисплазии
- В последнее время применяют ингибитор протеасом бортезомиб, а также введение аутологичных стволовых клеток (CD34+) крови

# ЛЕЧЕНИЕ AL-АМИЛОИДОЗА

- Бортезомиб — противоопухолевый препарат, который активно используется для лечения миеломы, он обратимо ингибирует химотрипсиноподобную активность протеасомы 26S (крупный белковый комплекс, который катализирует расщепление основных белков и регулирует их внутриклеточные концентрации)

# ЛЕЧЕНИЕ AL-АМИЛОИДОЗА

- Аутологичные стволовые клетки получают методом лейкафереза крови больного после предварительной их мобилизации из костного мозга под влиянием введенного извне гранулоцитарного колониестимулирующего фактора
- При строгом подборе больных с исключением противопоказаний к этой терапии эффект получают у 60% больных
- Даратумумаб — моноклональное антитело к CD38\*



# ЛЕЧЕНИЕ АА-АМИЛОИДОЗА

- Активное лечение первичного заболевания, вызвавшего амилоидоз (для подавления возрастающей при воспалении продукции белка-предшественника SAA)
- Применяется колхицин (ингибитор острофазового синтеза белка предшественника SAA, блокирует образование амилоидускоряющего фактора и тормозит образование фибрилл амилоида) по 1,8-2 мг/сут пожизненно

# ЛЕЧЕНИЕ АА-АМИЛОИДОЗА

- Колхицин наиболее эффективен у больных с периодической болезнью, при других причинах развития амилоидоза влияние колхицина не столь очевидно
- Применяется также диметилсульфоксид (вызывает резорбцию амилоидных отложений) в высоких дозах (не менее 10 г/сут)

# ЛЕЧЕНИЕ АА-АМИЛОИДОЗА

- Тоцилизумаб, моноклональное антитело к интерлейкину-6, оказалось эффективным в снижении уровня циркулирующего белка SAA
- Эпродизат — это низкомолекулярная молекула, похожая на гепарансульфат, конкурентно связываясь с гликозамингликанами, ингибирует полимеризацию амилоидных фибрилл и предотвращает стабилизацию отложений амилоида

# ЛЕЧЕНИЕ АА-АМИЛОИДОЗА

- Статины — путём специфической блокировки фарнезилтрансферазы
- Гепарин — разрушает стабилизирующие связи между гликозамингликанами и SAA в отложениях амилоида

Как дополнительная терапия: фибриллекс (низкомолекулярный сульфат) — способствует резорбции и разрушению амилоида

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**