

Воднева И. А.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

Научный руководитель ассист. Бурова Н. С.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Болезнь Гоше (БГ) – одна из самых частых (1:40000-1:70000) разновидностей ферментопатий из группы болезней лизосомального накопления. Причиной заболевания является полное отсутствие или уменьшение активности (более 30%) фермента β -D-глюкоцереброзидазы (ГЦБ), который в норме участвует в расщеплении глюкоцереброзида, являющегося нормальным компонентом клеточных мембран, на церамид и глюкозу. Гораздо реже болезнь может быть вызвана мутацией гена-активатора данного фермента – Сапозина С. В результате макрофаги начинают накапливать непереработанные продукты клеточного обмена и преобразуются в клетки Гоше. Происходит их хроническая активация, стимулируется моноцитопоз и, как следствие, увеличивается абсолютное число макрофагов в местах их «физиологического дома». Это приводит к нарушению метаболизма железа, липидного и минерального обмена, развитию цитопенического синдрома, гепатоспленомегалии, нарушению функционирования костной и дыхательных систем. В зависимости от вовлечения в ЦНС выделяют три типа заболевания (I – без неврологических нарушений, II и III – с нарушением нервной системы).

Одними из показателей, характерных для данного заболевания, являются: повышенная концентрация сывороточного ферритина (связанная с увеличением экспрессии гепсидина и накоплении железа в гепатоцитах и макрофагах), повышенное содержание иммуноглобулинов (преимущественно IgA, IgG, IgM), низкий уровень холестерина, ЛПНП, ЛПВП, повышенная продукция аполипопротеина E. Описаны такие биомаркеры, как тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), CD163. Однако данные показатели не являются высоко специфичными и позволяют лишь косвенно оценить активность Болезни Гоше, более того их значения будет изменяться в зависимости от степени фенотипического проявления. Более чувствительными маркерами Болезни Гоше являются: повышение активности фермента хитотриозидазы, продуцируемого активированными макрофагами, уровень низкомолекулярного белка хемокина CCL18. Ключевым биомаркером болезни Гоше на сегодняшний день является Lyso-Gb 1 или гликозилсфингозин, являющейся результатом деацилирования гликозилцерамида в макрофагах печени, селезёнки, красного костного мозга, лёгких с помощью кислой церамидазы с образованием гликозилсфингозина (Lyso-Gb1). Удобность его использования в качестве биомаркера обусловлена отсутствием описанных случаев изменения его активности при других заболеваниях, помимо этого он непосредственно отражает нагрузку клеток неутилизованными липидами, а не степень активации макрофагов (как хитотриозидаза), но не даёт информации о поражении конкретных органов. Акцент в поиске эффективных биомаркеров делается на возможность предсказать костные осложнения. Но идеальный маркер всё ещё не найден. Для оценки нарушений конкретных систем органов используют УЗИ и МРТ, морфологическое исследование костного мозга, денситометрию. Лечение БГ осуществляется с помощью заместительной ферментативной терапии (ЗФТ), но она эффективна только для I и III типов, так как используемые препараты (имиглуцераза, велаглуцераза талиглуцераза-альфа) имеют большую молекулярную массу и не проникают через гематоэнцефалический барьер. Относительно новым терапевтическим подходом является снижение уровня субстрата с использованием препарата Миглустата. Он способен проникать через гематоэнцефалический барьер и эффективен в лечении третьего типа БГ, но из-за большого спектра побочных действий этот препарат имеет ограничения в применении.