

Болезни аминокислотного обмена

Характерным почти для всех заболеваний этой группы является тип наследования - аутосомно-рецессивный, т. е. 25% потомства двух клинически здоровых носителей (гетерозигот) оказывается пораженным.

Общий биохимический признак - ацидоз тканей и *аминоацидурия* (согласно этому симптому называется вся группа заболеваний).

Неспецифические клинические признаки: рвота, обезвоживание организма (интоксикационный синдром), неврологические нарушения - летаргическое состояние или возбуждение, судорожный синдром.

С возрастом появляется задержка психомоторного развития, регрессия приобретенных ранее навыков, умственная отсталость (вплоть до идиотии) и задержка физического развития.

- **Фенилкетонурия (ФКУ) (E70.1)**
- (12q24.1 PAH, PKU1 или - в случае дефицита дигидроптеридинредуктазы - 4q15.1)
Частота 1:10 000.
- Ребенок рождается здоровым. Фенотипические признаки - светлые волосы, светлая кожа, голубые глаза. Клинические симптомы ФКУ (умственная отсталость, судорожный синдром, гиперкинезы, походка, поза "портного", склонность к дерматитам) проявляются через 3-6 месяцев после рождения.
- Основной биохимический маркер ФКУ - увеличение плазменной концентрации фенилаланина (гиперфенилаланинемия) - определяется через 3-4 дня после начала кормления.
- Биохимические диагностические критерии:
 - - проба Феллинга (скрининг-тест): моча зеленого цвета;
 - - индикаторные бумажные тесты с применением биофана Р;
 - - тест Гатри;
 - - иммунно-ферментный метод на аппарате "Флюроскоп".
 - - уровень фенилаланина в плазме выше 200 мг/л;
 - - нормальный уровень в плазме тирозина;
 - - повышенный уровень в моче метаболитов фенилаланина (фенилпировиноградная и гидроксифенилуксусная кислоты), мышинный запах мочи;
 - - снижение толерантности к полученному внутрь фенилаланину;
 - - нормальная толерантность кофактора тетрагидробиоптерина.
- Вовремя начатое лечение (диетотерапия) обеспечивает хороший клинический эффект, нормальную продолжительность жизни.

- **Наследственные болезни, связанные с нарушением липидного обмена**

- **1. Болезни накопления** (тезауризмозы) - внутриклеточные липидозы, при которых наблюдается преимущественное поражение клеток мозга и вторично в процесс вовлекаются проводящие пути.

- **Амавротические идиотии (E75.4)** - группа липидозов, характеризующихся наличием в разных возрастных периодах следующих общих признаков: прогрессирующее снижение зрения; развитие деменции; спастические параличи; симптом "вишневой косточки" - вишнево-красное пятно на сетчатке глаза.

- Формы:

- 1. Врожденная форма Нормана-Вуда;
- 2. Раннедетская (инфантильная) форма Тея-Сакса (15q23-24 - HEXA);
- 3. Позднедетская форма Бильмовского-Янского;
- 4. Юношеская форма Баттена-Шпильмейера Фогта-Шегрена;
- 5. Поздняя форма Куфса.

- **Болезнь Нимана-Пика (сфингомиелиновый липидоз) (E75.2)**

- (11p15.4-15.1 - SMPD1, дефект сфингомиелиназы))

- Происходит накопление липида сфингомиелина и вторично миелина в клетках нервной ткани (преимущественно в головном мозге) и паренхиматозных органах (печени, селезенке).

- Клиника:

- - болезнь проявляется в 4-6 месяцев;
- - гепатоспленомегалия;
- - вторичная гипотрофия вследствие повторных рвот и отказа от приема пищи;
- - кожа кофеино-желтой окраски;
- - отставание в нервно-психическом развитии;
- - глухота, слепота;
- - у 20-30% детей симптом "вишневой косточки";
- - снижение резистентности к инфекционным заболеваниям;
- - летальный исход к 3 годам;

- Наследование аутосомно-рецессивное.

- **Болезнь Гоше (цереброзидоз) (E75.1)**

- (1q21 - GBA, дефект глюкоцереброзидазы)

- Накопление липида глюкоцереброзида в ретикуло-эндотелиальной системе.

- Клиника:

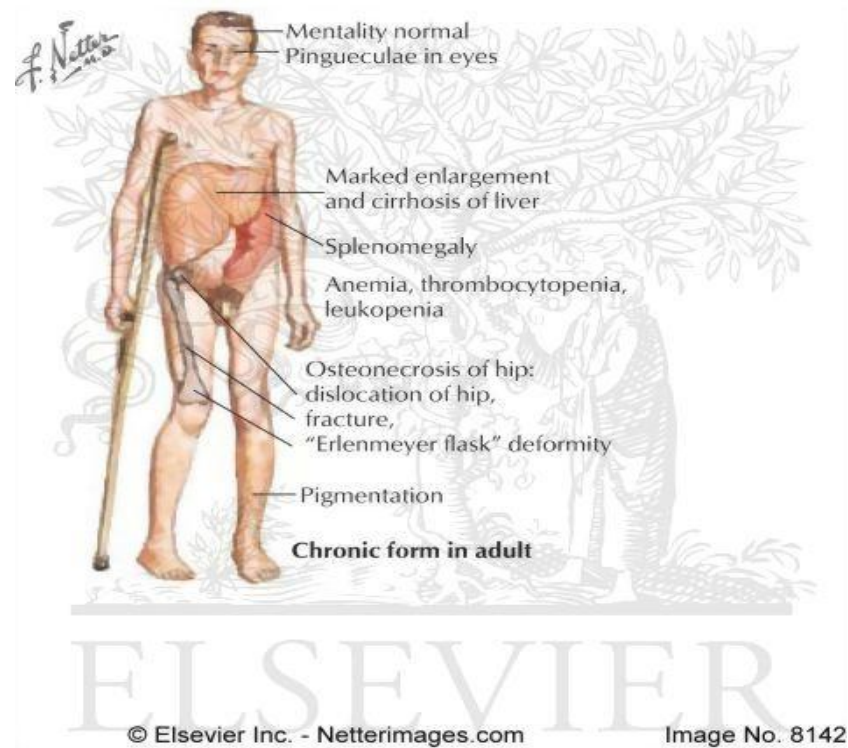
- - гепатоспленомегалия;
- - при цитологическом исследовании - обнаружение клеток Гоше - ретикулярные клетки, гистиоциты;
- - поражение нервной системы - судорожный синдром;
- - изменения в крови (снижение количества лейкоцитов, тромбоцитов в костном мозге - обнаруживаются клетки Гоше);
- - артриты;

- Наследование - аутосомно-доминантный тип.

Болезнь Гоше

- .





Основные клинические симптомы БГ типа 2

- Гепатоспленомегалия
- Мышечная гипотония
- Задержка и регресс психомоторного развития
- Спастичность мышц с ретракцией шеи
- Глазодвигательные нарушения, билатеральное фиксированное косоглазие
- Тризм
- Ларингоспазм
- Дисфагия, осложняющаяся аспирационной пневмонией
- Бульбарные нарушения
- Тонико-клонические судороги

Болезнь Гоше. Лечение

- в 1991 году в США появился первый медицинский препарат Аглюцераза, позволяющий лечить болезнь Гоше. Это заболевание стало первым среди болезней накопления, которое поддавалось воздействию терапии с ферментозаменителями.
- Второй продукт ферментозаместительной терапии при болезни Гоше, имиглюцераза, был официально принят в 1994 году. Эти препараты являются аналогами фермента человека глюкоцереброзидазы. На данный момент во всём мире огромное количество больных болезнью Гоше постоянно получают ферментозаместительное лечение в виде модифицированных форм бета-глюкоцереброзидазы. К ним относятся церадаза (альглюцераза) или церезим (имиглюцераза в инъекциях).
- С 1997 года эта патологическая наследственность лечится ферментозаместительной терапией и в России. Для больных первого типа назначение Церезима начинают с 30 ЕД на кг один раз в день. Через шесть месяцев после начала курса терапии болезни Гоше отмечается положительная динамика во многих паренхиматозных органах, а также в гематологических показателях

Глюкоцереброзидозы

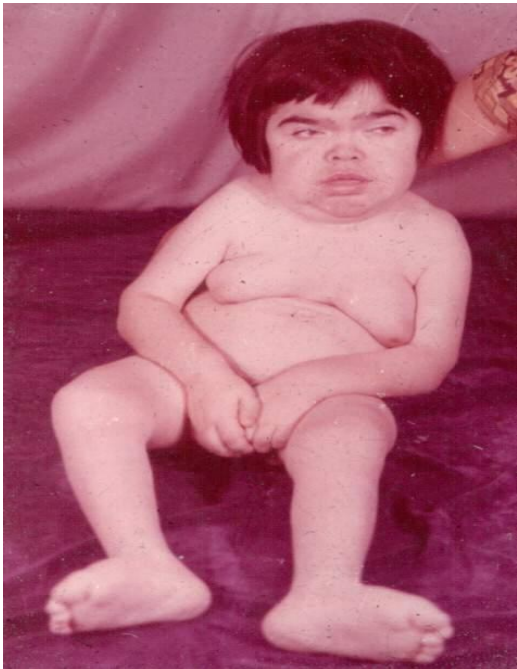
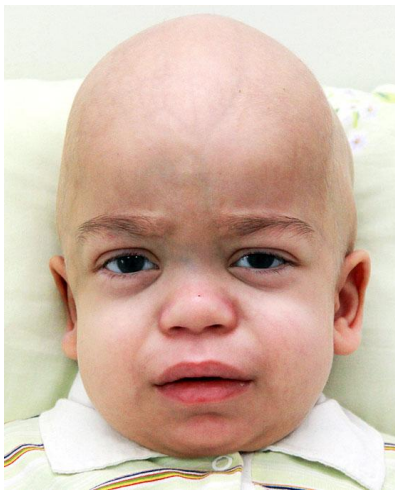
- **Болезнь Гоше** – это наиболее часто встречающаяся наследственная болезнь нарушения накопления, при которой имеется дефицит лизосомного фермента, расщепляющего церамидглюкозу, что приводит к образованию так называемых клеток Гоше.
- **Клиническая картина болезни:** отмечается преобладающее увеличение паренхиматозных органов, особенно селезенки. При этом спленомегалия сопровождается гипоспленизмом с тромбоцитопенией, анемией и лейкопенией. Наиболее часто поражаются дистальные части трубчатых костей, 75% больных имеют остеопороз. Костные кризы могут протекать с острой болью.
- **Болезнь Фабри** – наследуется сцепленно с X-хромосомой. Причиной заболевания является дефект фермента α-галактозидазы А.
- Образующиеся в результате дефекта фермента продукты (тригексозил- и дигалактозилцерамид) накапливаются в почечных канальцах, в сердечной мышце, в скелетных мышцах, в нейронах головного мозга, в эндотелии всех сосудов. В пораженных тканях обнаруживают пенистые клетки и суданофильные гранулы.
- Накопление гликолипида вызывает характерные симптомы: быструю утомляемость, снижение остроты зрения, повышение артериального давления. У детей возникают приступы лихорадки, боли в руках и ногах, протеинурия, ангиокератомы. Продолжающееся накопление липидов приводит к почечной и сердечной недостаточности в возрасте 30-40 лет.

- Мукополисахаридоз, тип I (недостаточность фермента лизосомной α -L-идуронидазы, синдромы Гурлер, Гурлер-Шейе и Шейе) - аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее в результате снижения активности лизосомной α -L-идуронидазы, которая участвует в метаболизме гликозаминогликанов. Заболевание характеризуется прогрессирующими нарушениями со стороны внутренних органов, костной системы, психоневрологическими и сердечно-лёгочными расстройствами.

- Патогенез мукополисахаридоза I типа
- Фермент α-L-идуронидаза участвует в метаболизме двух гликозаминогликанов - дерматан-сульфата и гепарансульфата. Поскольку идуроновая кислота входит в состав дерматансульфата и гепарансульфата, при данном заболевании нарушен внутрилизосомный распад именно этих гликозаминогликанов, которые и накапливаются в лизосомах повсеместно: в хрящах, сухожилиях, надкостнице, эндокарде и сосудистой стенке, печени, селезёнке и нервной ткани. Оёк мягкой мозговой оболочки вызывает частичную окклюзию субарахноидальных пространств, что приводит к прогрессирующей внутренней и наружной гидроцефалии.
- Поражаются клетки коры большого мозга, таламуса, ствола, передних рогов. Тугоподвижность суставов - результат деформации метафизов, утолщение суставной капсулы вторично по отношению к отложению в ней гликозаминогликанов и фиброзу. Обструкция дыхательных путей - следствие сужения трахеи, утолщения голосовых связок, избыточности отёчных тканей в верхних дыхательных путях.

Мукополисахаридоз, тип ІН (синдром Гурлер)

- клинические признаки заболевания появляются на первом году жизни, с пиком манифестации от 6 до 12 мес.
- Характерные изменения черт лица по типу гаргоилизма
- Другие частые манифестные симптомы - тугоподвижность мелких и крупных суставов, кифоз поясничного отдела позвоночника (поясничный гибус), хронические отиты и частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. Практически у всех пациентов с синдромом Гурлер, так же как и при других типах мукополисахаридоза, кожные покровы плотные на ощупь. Часто встречается гипертрихоз. У единичных больных в возрасте до 1 года заболевание дебютировало с развития острой сердечной недостаточности, вызванной эндокардиальным фиброэластозом. По мере прогрессирования заболевания присоединяются симптомы, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс внутренних органов, сердечно-лёгочной, центральной и периферической нервной систем. Ведущие неврологические симптомы - снижение интеллекта, задержка речевого развития, изменения мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, поражение черепных нервов, комбинированная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость. Прогрессирующая вентрикуломегалия часто приводит к развитию сообщающейся гидроцефалии. К концу первого и в начале второго года жизни появляются шумы в сердце, позднее формируются приобретённые аортальные и митральные пороки сердца. К концу второго года жизни выявляют гепатоспленомегалию и характерные скелетные нарушения по типу множественного дизостоза: короткую шею, задержку роста, тотальную платиспондилию, поясничный гибус, тугоподвижность мелких и крупных суставов, дисплазию тазобедренных суставов, вальгусную деформацию суставов, изменение со стороны кистей по типу «когтистой лапы», деформацию грудной клетки в виде бочкообразной или колоколообразной. Часто наблюдается прогрессирующее помутнение роговицы, мегалокорнея, глаукома, застойные диски зрительных нервов и/или их частичная атрофия.
- Ранние рентгенологические признаки - деформация рёбер (по типу «вёсельных») и овоидная деформация тел позвонков, излишняя трабекуляция диафизов длинных трубчатых костей в сочетании с её недостаточностью в области метафизов и эпифизов. По мере прогрессирования заболевания формируется макроцефалия с утолщением костей свода черепа, преждевременным закрытием лямбдовидного и сагиттального швов черепа, уменьшение орбит, расширение спинки турецкого седла. Больные погибают обычно в возрасте до 10 лет от обструкции дыхательных путей, респираторных инфекций, сердечной недостаточности.



Мукополисахаридоз, тип I-H/S (синдром Гурлер-Шейе)

- Мукополисахаридоз, тип I-H/S (синдром Гурлер-Шейе)
Клинический фенотип синдрома Гурлер-Шейе занимает промежуточное положение между синдромами Гурлер и Шейе, для него характерны медленно прогрессирующие нарушения со стороны внутренних органов, костной системы, лёгкое снижение интеллекта или отсутствие такового. Заболевание обычно дебютирует в возрасте 2-4 лет. Основные клинические нарушения - поражение сердца и развитие обструктивного синдрома верхних дыхательных путей. У некоторых пациентов наблюдают тотальный спондилолистез, что может приводить к компрессии спинного мозга. Большинство пациентов доживают до третьего десятилетия жизни. Основная причина летального исхода - острая сердечно-сосудистая и лёгочная недостаточность.

Мукополисахаридоз, тип IS (синдром Шейе)

- Мукополисахаридоз, тип IS (синдром Шейе)
- В первоначальной классификации мукополисахаридозов, до открытия первичного биохимического дефекта при синдроме Шейе, его выделяли в отдельный тип - мукополисахаридоз V. Синдром Шейе - наиболее мягкий по течению заболевания среди других форм мукополисахаридоза I, для него характерны тугоподвижность суставов, аортальные пороки сердца, помутнение роговицы и признаки множественного костного дизостоза. Первые симптомы обычно появляются в возрасте от 5 до 15 лет. Ведущие клинические симптомы - скелетные нарушения в виде тугоподвижности суставов с развитием карпального туннельного синдрома. Офтальмологические расстройства включают помутнение роговицы, глаукому и пигментную дегенерацию сетчатки. Нейросенсорная тугоухость - позднее осложнение заболевания. Обструктивный синдром верхних дыхательных путей часто приводит к возникновению апноэ во время сна, что в некоторых случаях требует установления трахеостомы. Миелопатия шейного отдела спинного мозга встречается реже, чем при синдроме Гурлер-Шейе. Часто отмечают стеноз аорты с недостаточностью кровообращения и гепатоспленомегалию. Интеллект при данном синдроме не страдает или наблюдают лёгкие когнитивные нарушения.

Лечение мукополисахаридоза I типа

- При синдроме Гурлер показана трансплантация костного мозга, которая может кардинально изменить течение заболевания и улучшить его прогноз, однако эта процедура имеет много осложнений и проводится на ранних стадиях заболевания, преимущественно в возрасте до 1,5 лет. В настоящее время создан препарат для ферментозаместительной терапии мукополисахаридоза I - альдуразим (*Aldurazyme, Genzyme*), который зарегистрирован в странах Европы, США, Японии; его применяют для лечения экстраневральных нарушений при мукополисахаридозе I. Препарат показан для коррекции мягких форм мукополисахаридоза I (синдромах Гурлер-Шейе и Шейе). Препарат вводят еженедельно, внутривенно, капельно, медленно, в дозе 100 ЕД/кг. Для лечения синдрома Гурлер с выраженными неврологическими осложнениями препарат менее эффективен, поскольку фермент не проникает через гематоэнцефалический барьер.