ЭНЗИМОПАТИИ

(наследственные болезни связанные с нарушением обмена веществ)

Процессы обмена веществ в клетке находятся под контролем:

1. Нервной и эндокринной регуляции, обеспечивающих согласование обменных процессов с условиями среды, окружающей клетку.

2. Системы генетического контроля синтеза ферментных белков.

Генетические причины возникновения энзимопатий

-Полная блокада (выключение) синтеза фермента;

-Снижения активности фермента;

-Нарушения других систем или биохимических реакций, от которых зависит активность фермента.

ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИАГНОЗ

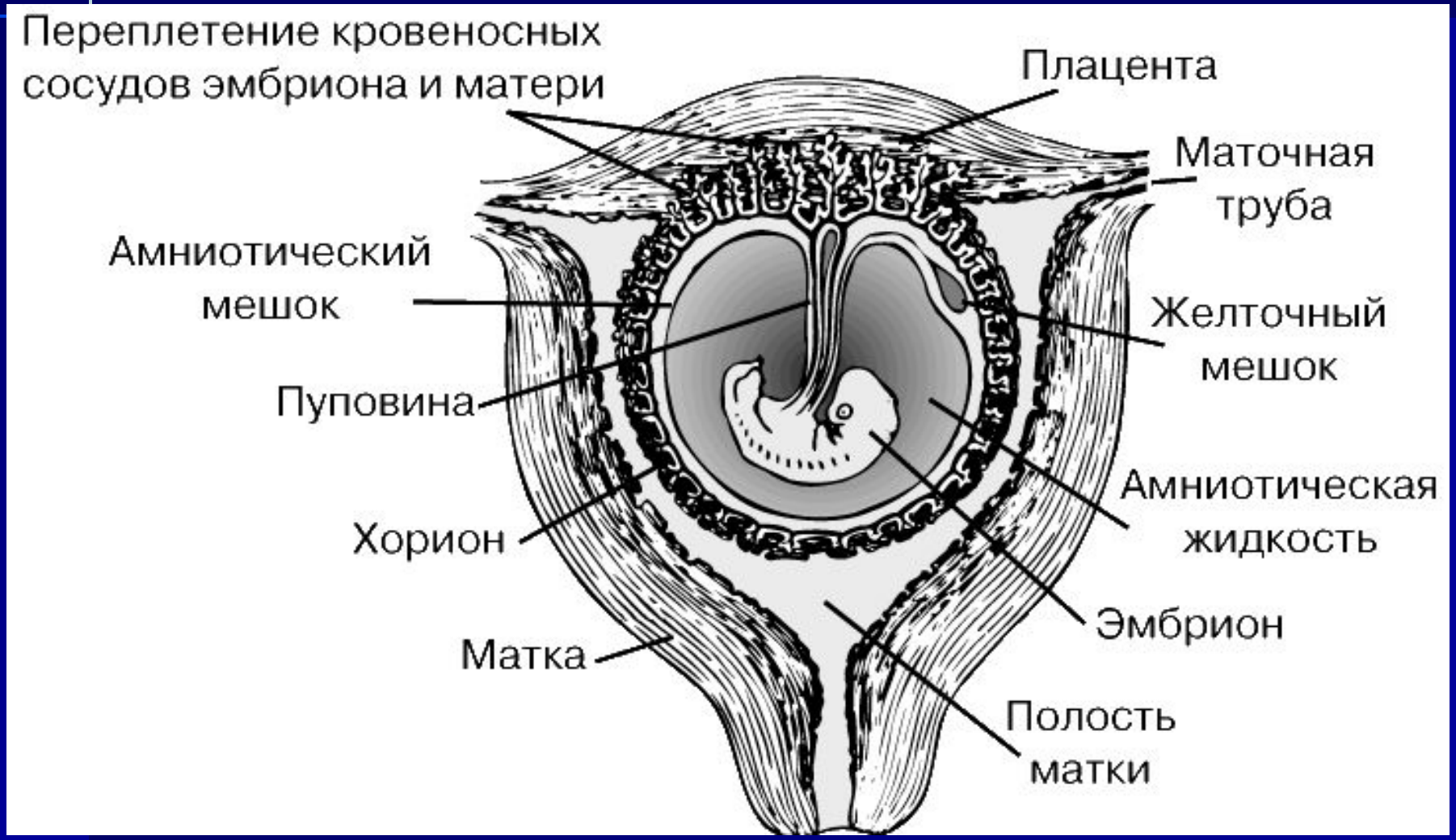
Фенилкетонурия и галактоземия (нарушение углеводного обмена), могут быть определены путем анализа крови, взятой из пятки новорожденного.

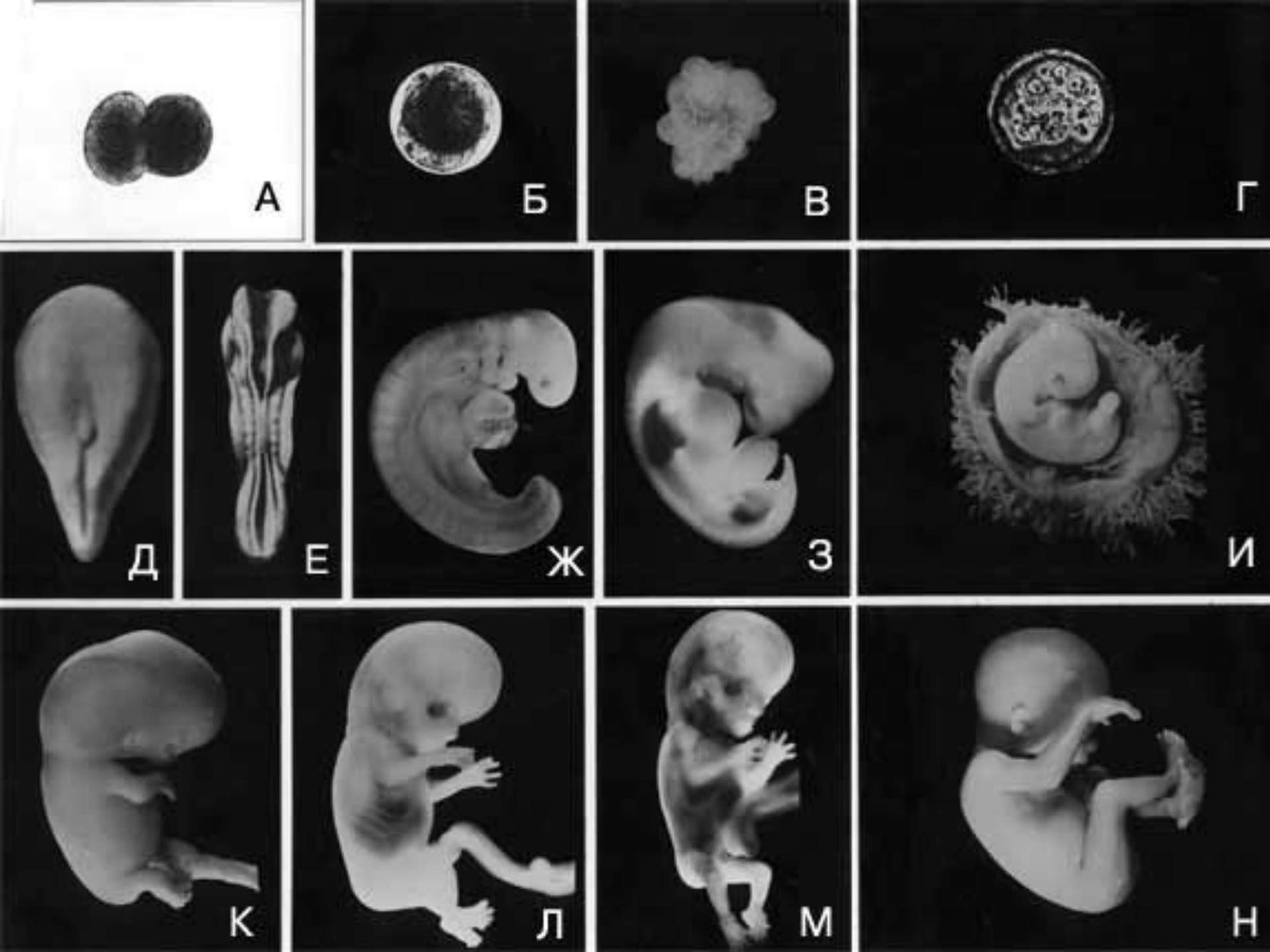
Для супружеских пар, предполагающих, что у ребенка может оказаться генетическое заболевание, существуют служба медико-генетического консультирования, где применяют генеалогический метод, основанный на составлении и анализе родословных.

Однако наибольший риск связан с возрастом матери — чем она старше, тем больше вероятность, что у ребенка будут какие либо нарушения.

Предпринятое вовремя медикаментозное лечение или специальная диета обеспечивает больным детям нормальное развитие.

Внутриутробное развитие ребенка




А
Б
В
Г
Д
Е
Ж
З
И
К
Л
М
Н

Наследственные нарушения аминокислот (энзимопатии) -

— группа заболеваний, обусловленных дефектами ферментов, участвующих в их обмене.

Описано свыше 30 заболеваний.

Главный биохимический признак заболеваний — накопление аминокислот в организме.

Клиническая картина, возникающая при этих нарушениях метаболизма, характеризуется поражением нервной системы.

Причины возникновения

Подавляющее большинство этих болезней наследуется аутосомно-рецессивно.

Отдельные формы заболеваний передаются с Х-хромосомой.

При большинстве нарушений аминокислотного обмена (фенилкетонурия, галактоземия и др.) первые проявления развиваются постепенно и обнаруживаются на первом году жизни, после периода нормального развития.

Лечение

1. Ограничение в диете белка и соответствующей аминокислоты.

2. Дополнительное назначение незаменимых аминокислот.

3. Назначение препаратов, активирующих альтернативные пути метаболизма.

4. Введение препаратов, усиливающих связывание и выведение накапливающихся в организме продуктов нарушенного обмена.

5. Применение кофакторов энзимных реакций (биоптерин).

6. Лечение противосудорожными средствами и ноотропами.

7. Интенсивная терапия в остром периоде с использованием гемофильтрации и перинатального диализа.

Примеры энзимопатий

Фенилкетонурия (ФКУ)

Впервые описал A. Foiling в 1934 году.

Частота встречаемости в России — 1:10000.

ФКУ встречается у 1% умственно отсталых лиц.

Она объединяет несколько клинически сходных, но генетически разных заболеваний.

Патогенез

Поражение ЦНС вызывается недостаточностью фермента гидроксилазы-4-фенилаланина, управляющего превращением фенилаланина в тирозин.

В результате этого концентрация фенилаланина увеличивается в десятки раз, нарушая деятельность ЦНС. Фенилаланин и его соединения выделяются с мочой.

Нарушение обмена связывают с геном, находящимся в 12-й хромосоме и передающимся по аутосомно-рецессивному типу.

Клиника

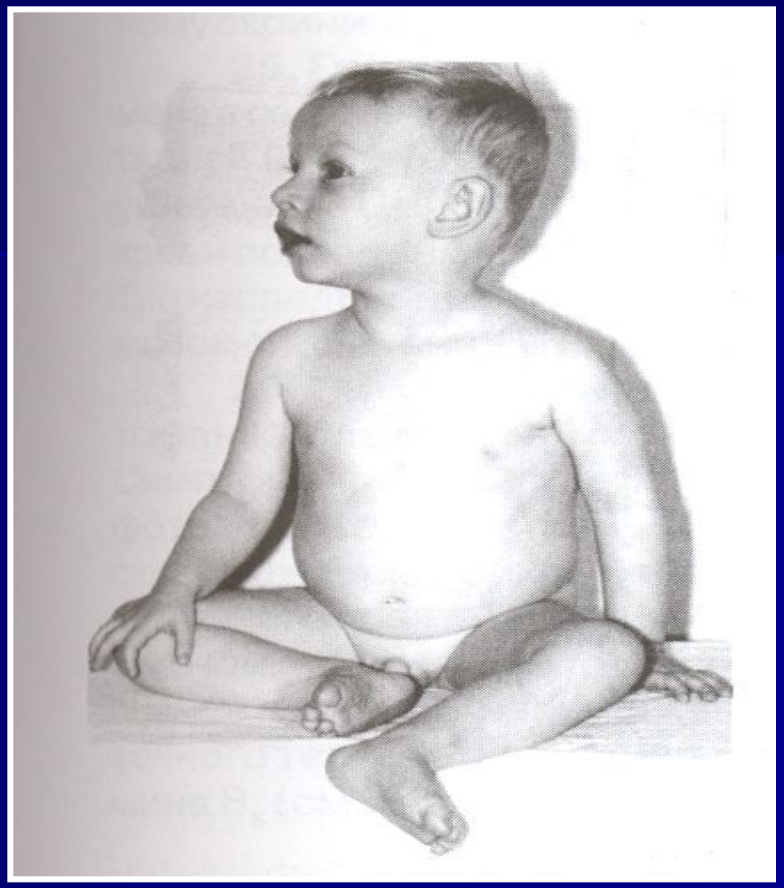
1. Гиперкинезы, нарушения мышечного тонуса и координации.

2. 25—50% больных страдают припадками.

3. Нарушения пигментации (светлый цвет волос и радужки, менее пигментированная кожа). У половины больных кожа поражена экземой.

3. Серьезно страдают эндокринные функции. У одних больных ускоряется рост, но нарушается развитие черепа и костей скелета, у других — отставание физического развития сочетается с микроцефалией и чертами недоразвития органов и систем.

4. От больных исходит своеобразный запах («мышиный», «запах волка»), который объясняется наличием в моче фенилуксусной кислоты.



Ребенок 2-х лет с фенилкетонурией

Психическое развитие

Отставание в психическом развитии становится заметным во втором полугодии жизни и прогрессирует в течение 1—5 лет.

За это время развиваются тяжелая или глубокая умственная отсталость (92%), нарушения поведения (возбуждение, расторможенность, агрессивность, склонность к самоповреждениям), грубое недоразвитие эмоционально-волевых функций, инстинктов.

При неравномерном поражении коры и глубинных структур мозга могут возникнуть черты аутизма.

Лечение

Диета с резким ограничением фенилаланина с 2— 3 -месячного возраста и соблюдение ее в течение 10—12 лет, что предотвращает развитие умственной отсталости.

ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДЕМИИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ НАРУШЕНИЕМ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Эти нарушения метаболизма органических кислот (продуктов обмена аминокислот, углеводов, липидов, стероидов и биогенных аминов) проявляются тяжелыми поражениями нервной системы.

Первые описания органических ацидемий были сделаны в 1961 году.

Патогенез

В 1967 году (Budd M. A. et al.) впервые была уточнена природа одной из ацидемий (изовалериановой).

В настоящее время известно около 60 органических ацидемий.

Большинство органических ацидемий наследуется аутосомно-рецессивно. Возможно Х-сцепленное2 рецессивное наследование этих расстройств.

Начало заболевания чаще всего острое, а течение обычно характеризуется приступами, которые провоцируются различными вредностями.

Клиника

Первичные симптомы:

- респираторный и нейродистресс-синдромы,
- припадки,
- рвота, отказ от еды, нарушение стула, обезвоживание.

В дальнейшем появляются вялость, сонливость, мышечная гипотония, нарушение дыхания и в тяжелых случаях кома.

Возможны приступы возбуждения.

Дети отстают в физическом и психомоторном развитии.

Высокая летальность детей с этим заболеванием связана с заражением инфекциями

Вторичные нарушения:

- отставание психического и моторного развития,
-пирамидная симптоматика,
-расстройства координации,
-судороги.

Особые симптомы отмечаются при:
1) Лейцинозе (повышенная возбудимость ЦНС, мышечная гипертония).
2) Дефиците аденинсукцинатлиазы (признаки аутизма).

Компьютерное и магнитно-резонансное томографические исследования выявляют атрофию корковых отделов головного мозга, расширение ликворных пространств, нарушение миелинизации, изменения базальных ганглиев.

Лечение

- ограничение белка;
- высокие дозах витаминов;
- дополнительное введение Л-карнитина и глицина.

Галактоземия

Описана в 1908 году,
однако дефект обмена,
ее обуславливающий,
был открыт лишь в 1956 году.
Частота синдрома от — 1 на 20 000
до 1 на 120 000 новорожденных.

Патогенез

Дефицит фермента галактозо-1-фосфат-уридил-трансферазы (Г-1 -ФУТФ). В результате галактоза (молочный сахар) не усваивается, а промежуточный продукт обмена, галактозо-1-фосфат, являющийся токсическим веществом, накапливается, повреждает ЦНС и другие органы и системы.

Заболевание может иметь три генетические формы:

1) форма с 50% активностью фермента (Г-1-ФУТФ);
2) форма с нестабильным ферментом (Г-1-ФУТФ);
3) форма с недостаточностью Г-1-ФУТФ (классическая форма).

Наследование галактоземии происходит по аутосомно-рецессивному типу.

Клиника

Проявляется вскоре после рождения у ребенка:

- отказом от пищи, поносом, рвотой, непереносимостью голода,
- падением массы тела, желтухой,
- увеличение печени и селезенки, поражение почек, водянка живота,
- возрастает внутричерепное давление, и повышается риск сепсиса,
- развивается катаракта.

Выживший ребенок — умственно отсталый, с нарушениями зрительно-пространственных представлений, недоразвитием речи, расстройствами поведения, тревогой, робостью и трудностями в общении.

Лечение

Безмолочная диета

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ 1 Н (СИНДРОМ ГУРЛЕРА)

Описан G. Gurler в 1919 году.

Встречается с частотой — 1: 40 000.

Существует еще 15 типов мукополисахаридозов.

Клиника

Проявляется на первом году жизни.

- Внешний вид больных — увеличенная голова, выдающиеся лобные бугры, почти отсутствующая шея и маленький рост.
- Форма лица: нос с запавшей переносицей, густые брови, вывернутые ноздри, толстые губы, большой язык, низко посаженные уши.
- Грудная клетка укорочена, кифоз в грудном нижнем или верхнем поясничном отделе позвоночника.
- Ограничена или невозможна подвижность в суставах.
- Живот большой, увеличена печень и селезенка, пупочная грыжа.
- Помутнение роговицы, снижен слух.
- Нарушено строение и функции сердца, развивается легочно-сердечная недостаточность.
- Больные часто болеют пневмонией, воспалением мочевыводящих путей.
- Гипертензионно-гидроцефальный синдром.

Психическое состояние

Умственная отсталость заметна уже в раннем возрасте.

В последующем интеллектуальный дефект усугубляется, затем происходит потеря приобретенных навыков, речи, распад психических функций.

Нарастают соматические нарушения.

Смерть обычно наступает в возрасте 10-12 лет.

Патогенез

Отложение мукополисахаридов в соединительной ткани печени, селезенки и других тканях. Накопление мукополисахаридов в хрящах нарушает рост костей и деформирует их. В мозге откладываются ганглиозиды.

Происходящие изменения вызываются дефектом фермента альфа-L-идуронидазы.

Это наследственное заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу.

Терапия отсутствует.

Болезнь Гирке

Нарушение обмена веществ, характеризующееся накоплением избыточного количества гликогена в тканях организма.

Связано с недостаточностью фермента глюкозо-6-фосфатазы, который необходим для распада гликогена, в силу чего тот накапливается в тканях.

Болезнь обычно проявляется уже младенчестве отставанием в росте, выпячиванием живота из-за увеличения размеров печени и снижением уровня сахара в крови.

Единственное средство лечения — диета (частое кормление и добавление в рацион глюкозы).

С возрастом состояние ребенка постепенно улучшается.

Альбинизм

При нормальном метаболизме фенилаланина и тирозина (обе аминокислоты связаны между собой в обмене) образуется кожный черный пигмент меланин.

Врожденное отсутствие этого пигмента в глазах, коже и волосах у лиц с альбинизмом обусловлено недостаточностью одного из ферментов метаболизма фенилаланина и тирозина.

Алкаптонурия

Заболевание вызывается генетически обусловленной недостаточностью фермента, участвующего в метаболизме гомогентизиновой кислоты — промежуточного продукта обмена фенилаланина и тирозина.

Накапливающаяся гомогентизиновая кислота выделяется с мочой, придавая ей черный или коричневый цвет.

В более позднем возрасте в соединительной ткани и хрящах откладывается синевато-черный пигмент и развивается артрит.

В качестве лечения назначают диету, исключающую потребление фенилаланина и тирозина.

Гиперхолестеринемия

Неспособность организма разрушать холестерин и липопротеины низкой плотности (в составе которых он в основном находится) приводит к накоплению холестерина в тканях - ксантоматоз.

Отложения холестерина в стенках кровеносных сосудов вызывают атеросклероз.

При гиперхолестеринемии возможно также увеличение селезенки, печени или лимфатических узлов.

Для лечения и профилактики используют диету.

Амавротическая идиотия Тея — Сакса

Это тяжелое заболевание характеризуется прогрессирующим снижением зрения, слабоумием в сочетании с другими неврологическими симптомами.

Семейный характер болезни проявляется возникновением идиотии у братьев и сестер, в то время как родители здоровы.

Это связаны с метаболическими расстройствами, в основе которых лежит один рецессивный ген.