

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ С ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.

А.Н. Боголепова, Г.Г. Авакян

В настоящее время известно около 2.000 наследственных болезней и генетически детерминированных синдромов. Большую группу наследственных заболеваний составляют болезни обмена веществ. Все наследственные болезни обмена веществ развиваются вследствие мутации генов, контролирующих синтез ферментов или белков, транспортирующих метаболиты в клетку через клеточную мембрану. Также метаболические врожденные нарушения могут сочетаться с избыточным накоплением вещества-предшественника, его токсических метаболитов или с дефицитом синтезируемых веществ, необходимых для нормального метаболизма.

Патогенез болезни на молекулярном уровне может иметь несколько вариантов: синтез аномального белка, выработка уменьшенного количества или отсутствие выработки нормального первичного продукта (наиболее частый вариант).

Точкой приложения первичного действия мутантного гена являются отдельные структуры клетки, разные при различных болезнях (лизосомы, пероксисомы, мембраны и митохондрии). Возраст начала заболеваний варьирует от неонатального периода до форм, дебютирующих на 2-3-ем десятилетии жизни. Основными клиническими признаками врожденных нарушений метаболизма являются: задержка умственного и физического развития, дисморфизм, мегаэнцефалия или атрофия мозга, гепато- и/или спленомегалия, гипераммониемия, ацидоз, рецидивирующие приступы рвоты, непереносимость отдельных продуктов питания, судороги неясного генеза. В семейном анамнезе могут иметься указания на смерть детей в раннем возрасте, умственную отсталость неясной этиологии, прогрессирующее течение болезни, в ряде случаев после периода нормального развития различной продолжительности.

Диагностика заболеваний в большинстве случаев осуществляется путем измерения активности соответствующего фермента или уровня метаболитов. При многих заболеваниях данной группы возможно выявление носителей гена и проведение пренатальной диагностики (амниоцентез или пункция ворсин хориона).

Все заболевания в зависимости от нарушения вида обмена веществ можно разделить на следующие группы:

- нарушения обмена липидов (липидозы, лейкодистрофии)
- нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия, гомоцистеинурия, алкаптонурия, лейциноз, гистидинемия и др.)

- нарушения обмена углеводов (галактоземия, гликогенозы, мукополисахаридозы и др.)
- болезни пуринов и пиримидинов (оротовая ацидурия)
- болезни биосинтеза кортикостероидов (адреногенитальный синдром, гипоальдостеронизм и др.)
- болезни порфиринового и билирубинового обмена (порфирии)
- болезни металлов (болезнь Вильсона-Вестфаля-Коновалова)
- болезнь Марфана

По типу наследования выделяют следующие варианты:

1. Моногенные болезни с аутосомно-доминантным типом наследования (болезнь Марфана)
2. Моногенные болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования, которые включают:
 - нарушения обмена аминокислот
 - нарушения обмена углеводов

Наиболее распространенной группой являются болезни накопления или тезауризмозы. Эта группа заболеваний обусловлена недостатком лизосомальных ферментов и проявляется прогрессирующим отложением веществ определенного типа в клетках различных тканей, особенно в лизосомах (рис.1).

БОЛЕЗНИ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ЛИПИДОВ.

К этим заболеваниям относятся липидозы и лейкодистрофии.

Липидозы - группа заболеваний, обусловленных отложением аномально больших количеств нерасщепленных продуктов жирового обмена в различных органах и тканях, что приводит к значительному нарушению их функции. В основе липидозов лежит полная или частичная недостаточность лизосомальных ферментов, участвующих в обмене липидов и обусловленная наследственным дефектом соответствующего гена. Большинство этих заболеваний наследуется по аутосомно-рецессивному типу, исключение составляет болезнь Фабри, которая наследуется по X-сцепленному, рецессивному типу.

Клинически общими симптомами являются прогрессирующее слабоумие, двигательные расстройства, поражение опорно-двигательного аппарата, кожи, сетчатки глаз и внутренних органов (почки, печень, селезенка). К липидозам относятся ганглиозидозы, нейрональные цероид-липофусцинозы, сфингомиелинозы, глюкоцереброзидозы, болезнь Фабри.

ГАНГЛИОЗИДОЗЫ

Эта группа заболеваний развивается вследствие накопления ганглиозидов или кислых гликофинголипидов в результате недостаточности специфических лизосомальных гидролаз. Отложение ганглиозидов в цитоплазме нейронов приводит к их набуханию и гибели. Белое вещество страдает обычно лишь на поздних стадиях. Наблюдаются демиелинизация и глиоз. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

Общими *клиническими* признаками ганглиозидозов являются задержка, а затем регресс психического развития, генерализованные судороги в ответ на любой раздражитель, атония, снижение двигательной активности, поражение глаз, где накопление ганглиозидов происходит главным образом в ганглиозных клетках сетчатки. Офтальмоскопически при этом в макулярной области выявляется белый или серый фокус округлой формы, несколько возвышающийся над сетчаткой, с вишнево-красным пятном в середине - сквозь тонкий слой клеток сетчатки просвечивает красная сосудистая оболочка глаза (симптом «вишневой косточки»). При некоторых формах ганглиозидозов может выявляться гепатоспленомегалия. На КТ и/или МРТ головного мозга иногда выявляют церебральную атрофию и расширение желудочков. Часто встречаются дорсолюмбальный сколиоз, нерезкое увеличение размеров суставов, укорочение и утолщение пальцев (брахидактилия). Рентгенографически определяется множественный дизостоз.

Диагноз основывается на данных изучения активности ферментов в лейкоцитах крови и фибробластах кожи. В анализе мочи – олигосахаридурия. В биоптате костного мозга, печени обнаруживаются «пенистые» клетки. Возможна пренатальная диагностика заболевания путем исследования активности ферментов в клетках амниотической жидкости.

Специфического лечения не существует. Терапия симптоматическая. Прогноз неблагоприятный, смерть наступает в возрасте до 3-х лет.

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ ЦЕРОИД-ЛИПОФУСЦИНОЗЫ

Эта группа заболеваний обусловлена накоплением аутофлюоресцирующих липидосодержащих пигментов, главным образом цероида и липофусцина. Пигменты образуют внутриклеточные включения, имеющие вид криволинейных слоистых тел (иногда напоминающих отпечатки пальцев) в нейронах, скелетных мышцах, внутренних органах, лейкоцитах. Ферментативный дефект не выявлен. Ген, ответственный за развитие заболевания, локализован на 1 хромосоме в сегменте 1p32. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Выделяют раннюю инфантильную форму (6-12 месяцев жизни) и взрослую форму (болезнь Куфса), начинающуюся после 30 лет. Характерным для *клинической*

картины является сочетание задержки психического развития с эпилептическими припадками (миоклонус-эпилепсия) и с прогрессирующей утратой зрения (пигментной дегенерацией сетчатки и атрофией зрительного нерва). В неврологическом статусе могут быть гипотония, атаксия, судороги, спастичность, судороги, миоклонус, прогрессирующая атрофия мозга. Также, отмечается развитие деменции и поражение экстрапирамидной системы и мозжечка. Отмечаются флексорные контрактуры конечностей.

Диагноз подтверждается при гистологическом исследовании биоптатов кожи, конъюнктивы, мышц, периферических нервов или лимфоцитов, в которых обнаруживаются характерные внутриклеточные отложения. Важную роль играет ЭЭГ, выявляющая комплексы пик - медленная волна при фотостимуляции с частотой 2-3 Гц и высокоамплитудные полифазные разряды. На МРТ головного мозга отмечается атрофия больших полушарий и мозжечка спустя 6 и более лет от начала заболевания.

Специфического лечения не существует.

СФИНГОМИЕЛИНОЗЫ (БОЛЕЗНЬ НИМАНА-ПИКА)

В основе болезни лежит нарушение обмена сфингомиелина вследствие снижения активности фермента сфингомиелиназы. В норме сфингомиелин является составным элементом мембран субклеточных органелл, эндоплазматического ретикулула, митохондрий, а также основным липидом миелиновой оболочки и стромы эритроцитов. При болезни Нимана-Пика сфингомиелин в избыточном количестве накапливается в этих клетках или их компонентах. Сфингомиелин обнаруживают в печени, селезенке, лимфатических узлах, альвеолах и миокарде. Ген, приводящий к развитию болезни, локализован на 1 хромосоме в сегменте 11p15.3. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Клинически болезнь Нимана-Пика проявляется гепатоспленомегалией, прогрессирующим поражением нервной системы и снижением интеллекта. Другие показатели включают повышенный уровень холестерина и липидов в крови, низкий счёт тромбоцитов (тромбоцитопения), реже лейкопения. Есть вариант заболевания, который дебютирует в подростковом возрасте или у взрослых, отличается более доброкачественным течением, наименьшим увеличением печени и селезенки и поздним развитием поражения центральной нервной системы. В стернальном пунктате обнаруживаются специфические пенистые клетки Нимана-Пика. Биохимическое исследование позволяет выявить снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови. Возможна пренатальная диагностика путем исследования клеток амниотической жидкости. Специфическое лечение не разработано, определенные перспективы связаны с трансплантацией костного мозга. Разрабатывается метод коррекции метаболического дефекта выделенным из плаценты

ферментом. Некоторая стабилизация процесса и улучшение общего состояния наблюдаются при назначении витаминов, переливании крови, плазмы, введении тканевых экстрактов. В ряде случаев применяется трансплантация костного мозга.

ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДОЗЫ (БОЛЕЗНЬ ГОШЕ)

Глюкоцереброзидозы развиваются вследствие недостаточности фермента глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению глюкоцереброзидов и поражению печени, селезенки, лимфатических узлов и головного мозга. Во внутренних органах в большом количестве определяются специфические клетки Гоше. В головном мозге (в коре и стволе, особенно в продолговатом мозге) выявляются участки гибели нейронов, нейронофагия, глиоз. Ген локализован на длинном плече 1ой хромосомы в сегменте 1q21.2. Болезнь Гоше относится к аутосомно-рецессивным заболеваниям. Частота встречаемости данной наследственной патологии среди этнических рас составляет 1:50.000.

Тяжесть и тип заболевания зависят от степени недостаточности фермента. Отмечается поражение костного мозга, селезенки, лимфатических узлов и печени, при церебральной форме поражается ещё и головной мозг. При обследовании больных отмечается резко увеличенные селезенка и печень (причем увеличение селезенки развивается раньше), а иногда и лимфатические узлы. На теле появляются характерные для этого заболевания пятна тёмно-жёлтого цвета.

Важное диагностическое значение имеет обнаружение клеток Гоше в периферической крови, костном мозге, пунктате лимфатических узлов, печени. Подтверждается диагноз исследованием активности глюкоцереброзидазы в лимфоцитах периферической крови. Возможна пренатальная диагностика путем исследования клеток амниотической жидкости.

Возможно проведение лечения препаратами глюкоцереброзидазы. Ферментозаместительное лечение в виде модифицированных форм бета-глюкоцереброзидазы включает церадазу (альглюоцераза) или церезим (имиглюоцераза в инъекциях).

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ (НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДИСТОНИЧЕСКИЙ ЛИПИДОЗ).

Болезнь Фабри обусловлена недостаточностью лизосомной гидролазы - α -галактозидазы А, с накоплением в лизосомах церамид-тригексозида. Наследуется по Х-сцепленному рецессивному типу, в связи с чем клиническая симптоматика проявляется у лиц мужского пола. Ген локализован на Х хромосоме в сегменте Хq21.6. Распространённость 1:40.000.

Характерным для *морфологических* изменений является отложение сфингогликолипидов и гликопротеида в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, в сердце, почках, глазах (эпителиальные клетки роговицы), в ганглиях вегетативной нервной системы.

Клиника заболевания характеризуется поражением кожи туловища в виде множественных доброкачественных сосудистых образований типа ангиом, сопровождающихся гиперкератозом, парестезиями, болями в конечностях, вазомоторной лабильностью, поражениями глаз, кишечника, почек. Характерны приступы мучительной обжигающей боли в ладонях и стопах (кризы Фабри) длительностью до нескольких дней, а также наличием ангиокератом (телеангиэктазии), которые локализуются симметрично на бедрах, спине, ягодицах, наружных половых органах, в области коленных суставов и пупка. Болезнь Фабри развивается обычно в зрелом возрасте (она длительное время остается нераспознанной, и диагноз нередко устанавливается у взрослых пациентов уже при наличии поражения органов-мишеней). Наблюдаются помутнение роговицы. С возрастом появляются симптомы поражения миокарда и хронической почечной недостаточности.

Диагноз основывается на клинических проявлениях, выявлении повышенной активности α -галактозидазы А в плазме, лейкоцитах, слезной жидкости, культивируемых фибробластах, биоптатах тканей, а также повышении уровня сфингогликолипидов в моче, плазме, культивируемых фибробластах.

В настоящее время для болезни Фабри разработана эффективная заместительная ферментативная терапия (агалзидаза- α и - β), позволяющая не только предотвратить поражение органов-мишеней на ранних стадиях заболевания, но и вызвать частичный регресс морфологических изменений в органах и тканях в развернутой стадии заболевания. Пациенты должны получать заместительную терапию пожизненно. Для снятия и предупреждения приступов болей назначают карбамазепин, дифенин, габапентин, прегабалин. В ряде случаев показана трансплантация почки, так как смерть чаще всего наступает от почечной недостаточности, уремии или сосудистых поражений сердца и головного мозга обычно в возрасте после 30-40 лет.

ЛЕЙКОДИСТРОФИИ

Группа заболеваний, для которых характерна диффузная дегенерация белого вещества головного и спинного мозга. В их основе лежит генетически детерминированное нарушение метаболизма миелина с его последующим распадом. Отмечается диффузное симметричное поражение белого вещества головного и спинного мозга. Осевые цилиндры в процесс вовлекаются редко.

Лейкодистрофии наследуются по аутосомно-рецессивному типу, у мальчиков некоторые формы встречаются чаще. Характерными *клиническими проявлениями* являются нарастающие пирамидные, мозжечковые, экстрапирамидные расстройства, бульбарные и псевдо-бульбарные симптомы, снижение зрения и слуха, эпилептиформные приступы, прогрессирующее слабоумие. К наиболее ранним симптомам относятся двигательные нарушения в виде центральных параличей и парезов, а также гиперкинезов, расстройства координации, дизартрия. Позднее могут присоединиться судорожные приступы и атрофия зрительных нервов.

Лейкодистрофии различаются по возрасту начала заболевания, скорости прогрессирования и выраженности неврологических синдромов.

Диагноз подтверждается прогрессирующим течением заболевания, уровнем липидов в крови и ликворе, а также уровнем активности соответствующих ферментов. На МРТ головного мозга выявляется тотальная демиелинизация.

Лечение симптоматическое. Применяют противосудорожные, дегидратационные средства, витамины и др.

Глобидно-клеточная лейкодистрофия (болезнь Крабе) связана с нарушением расщепления галактозилцерамида, что ведет к его накоплению в лизосомах клеток белого вещества и приводит к гибели клеток. Взрослая форма начинается в 10–35 лет, манифестируя пирамидной симптоматикой, прогрессирующей умственной отсталостью, корковой слепотой, периферической полинейропатией.

Метахроматическая лейкодистрофия обусловлена недостаточностью фермента арилсульфатазы А и отложением цереброзидсульфатов в лизосомах клеток белого вещества и периферических нервов. Возраст начала взрослой формы – 20 лет и более. Заболевание начинается со снижения профессиональных навыков и прогрессирующего изменения личности, нейропсихологических нарушений. Появляются признаки поражения пирамидной и экстрапирамидной систем, на поздних стадиях болезни присоединяется атрофия зрительных нервов.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

ГЛИКОГЕНОЗЫ

Гликогенозы – наследственные ферментопатии, характеризующиеся нарушением обмена полисахаридов, а вследствие этого избыточным накоплением гликогена в лизосомах клеток нервной системы, мышцах, печени и почках. Гликогенозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Ведущим *клиническим проявлением* являются гипо- или гипергликемические кризы, приводящие к развитию кетонемии и токсической энцефалопатии. Течение болезни зависит от места преимущественного депонирования гликогена: печень, почки, мышечная ткань. Соответственно выделяют цирроз печени, почечную форму и мышечный синдром. Основным проявлением мышечных гликогенозов является мышечная слабость, возникающая даже при незначительной физической нагрузке и болезненные спазмы мышц (кramпи). Иногда, особенно при охлаждении, болезненные спазмы приобретают характер генерализованного мышечного напряжения и сопровождаются тоническими судорогами. Развивается патологическое уплотнение мышц. Начало болезни может отмечаться в 10-20 лет.

Диагноз основывается на результатах биопсии и последующего гистохимического исследования мышц, печени и почек, которые выявляют отложения гликогена и снижение активности ферментов гликогенового метаболизма.

Специфической терапии не существует. Лечение направлено на коррекцию обменных нарушений, в том числе ацидоза. В некоторых случаях эффективно применение анаболических гормонов и глюкокортикоидов.

ГАЛАКТОЗЕМИЯ

Галактоземия относится к нарушениям обмена простых сахаров. Заболевание возникает при вскармливании молоком в условиях наследственной непереносимости лактозы, расщепляющейся в кишечнике до галактозы. Основой заболевания является дефицит фермента галактозо-1-фосфат-уридин-трансферазы, вследствие которого в организме происходит накопление галактозы и ее метаболитов, оказывающих токсическое действие на центральную нервную систему, печень, почки, кишечник, органы зрения. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген локализован на коротком плече 9-ой хромосомы в сегменте 9p13.1.

В *клинической картине* отмечаются неукротимая рвота, диспепсия, желтуха, гепатоспленомегалия, аминоацидурия, а также обезвоживание. Из неврологических нарушений отмечаются судороги, выраженная мышечная гипотония. Тяжесть заболевания может значительно варьировать. Иногда единственным проявлением галактоземии бывают лишь катаракта или непереносимость молока, в этих случаях прогноз благоприятный.

Лабораторная *диагностика* заключается в обнаружении галактозо-1-фосфата в моче больного. Подтверждает диагноз обнаружение низкой активности галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах и повышенного содержания в них галактозо-1-фосфата. Возможна пренатальная диагностика.

Лечение заключается в использовании диеты с пожизненным исключением из рациона продуктов, содержащих лактозу и галактозу: любого молока (женского, коровьего, козьего, детских молочных смесей, низколактозных смесей и пр.), всех молочных продуктов, хлеба, выпечки, колбас, конфет, маргаринов и др. При галактоземии запрещается употребление растительных и животных продуктов, содержащих потенциальные источники галактозы - галактозиды (бобовые, соя) и нуклеопроотеины (почки, печень, яйца и др.). Дети, страдающие галактоземией, обеспечиваются специальными смесями на основе изолята соевого белка, гидролизата казеина, синтетических аминокислот, а также безлактозными казеинпредоминантными молочными смесями. Альтернативным источником углеводов для пациентов с галактоземией служат продукты на основе фруктозы. Для улучшения метаболических процессов назначаются поливитамины, кокарбоксилазу, АТФ, оротат калия. Лицам с галактоземией противопоказан прием спиртовых настоек и гомеопатических препаратов, поскольку последние содержат лактозу.

Прогноз при раннем выявлении благоприятный. При отсутствии адекватной терапии больные умирают.

Учитывая наследственную обусловленность галактоземии, медико-генетическое консультирование рекомендуется пройти будущим родителям, в чьих семьях есть родственники или дети с данным заболеванием. Беременным с высоким риском рождения ребенка с галактоземией, следует ограничить употребление молочных продуктов.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Мукополисахаридозы - наследственные заболевания, в основе которых лежат нарушения обмена кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов), являющихся важнейшими компонентами основного структурного белка волос (α -кератина) и структурного белка соединительной ткани (коллагена).

В основе заболевания лежит недостаточность лизосомальной гидролазы, принимающей участие в катаболизме мукополисахаридов, в связи с чем происходит их накопление в лизосомах клеток. Поражаются кости, хрящи, связки, клапаны сердца, в части случаев - роговица и мозговые оболочки. Отмечается накопление мукополисахаридов в нейронах. Мукополисахаридозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу, кроме одного варианта, который является X-сцепленным рецессивным.

Клинические симптомы появляются в первые годы жизни и имеют прогрессирующее течение. Классический фенотип формируется при тяжелых формах заболевания к 3–4 годам жизни, при легких формах – к школьному возрасту. Характерными являются типичные

гротескные черты лица: втянутый корень носа, толстые губы, большой язык, крупная голова, а также короткая шея, низкий рост (карликовость), контрактуры крупных и мелких суставов, кифосколиоз, паховые и пупочные грыжи. Часто у больных выявляются гепатоспленомегалия, врожденные пороки сердца. Для некоторых видов мукополисахаридозов характерно помутнение роговицы. Этот симптомокомплекс получил название гарголического фенотипа (дисморфизма) из-за фенотипического сходства пробандов с фигурами «уродцев» на соборе Парижской Богоматери и описанными в одноименном романе Виктора Гюго.

Поражение нервной системы проявляется снижением интеллекта, двигательными нарушениями, гидроцефалией. Наиболее тяжелые неврологические проявления и поражения других органов отмечаются при синдроме, описанном немецким педиатром Гертрудой Гурлер: деменция, снижение зрения и слуха. При ряде форм может отмечаться сдавливание спинного мозга, могут возникать туннельные невропатии, обусловленные накоплением мукополисахаридов в связках. Причиной смерти больных чаще всего является поражение сердца или респираторные нарушения.

Диагноз основывается на характерных клинических проявлениях, данных рентгенологического исследования, определении экскреции с мочой гликозаминогликанов (гликозаминогликанурия 100-200 мг в сутки) и активности лизосомальных ферментов в лейкоцитах крови и культуре фибробластов кожи, амниотической жидкости (пренатальная диагностика).

Лечение зависит от характера патологии и типа мукополисахаридоза. В ряде случаев проводят ферментозаместительную терапию. Симптоматическая терапия направлена на уменьшение выраженности тяжелых проявлений заболевания.

МУКОЛИПИДОЗЫ

Муколипидозы – это группа заболеваний, связанных с нарушением обмена липидов и мукополисахаридов. Заболевания обладают большим фенотипическим сходством с мукополисахаридозами. Характерным биохимическим признаком являются нормальные показатели почечной экскреции гликозаминогликанов.

В нервной ткани, в клетках висцеральных органов и в мезенхимальных клетках обнаруживается повышенное содержание сфинголипидов или гликолипидов. Выявляются дегенеративные изменения в нейронах и метахроматическая дегенерация миелина проводящих систем головного и спинного мозга, а также периферических нервов.

Муколипидозы, независимо от того, какой ферментный дефект лежит в их основе, *клинически* проявляются однотипной неврологической симптоматикой (спастические парезы

конечностей, эпилептиформные припадки, амавроз, задержка психического развития), которая с небольшими вариациями комбинируется с рядом висцеральных нарушений (в первую очередь со спленомегалией и аномалиями развития костей черепа и позвоночника). Может обнаруживаться гаргоилитический фенотип.

Специфического лечения не существует.

БОЛЕЗНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ.

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ (ФЕНИЛАЛАНИНЕМИЯ)

Фенилкетонурия - наследственное заболевание аминокислотного обмена, в основе которого лежит нарушение превращения фенилаланина в тирозин, связанное с дефицитом фенилаланингидроксилазы.

Фенилаланин является незаменимой аминокислотой и предшественником гормонов щитовидной железы (в частности, тироксина), адреналина и меланина. При заболевании происходит накопление в крови фенилаланина и его метаболитов - фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот. В сыворотке крови концентрация фенилаланина достигает 0,15-0,2 г/л (при норме 0,01-0,02 г/л). Отмечаются вторичные нарушения обмена тирозина и триптофана: пониженное образование нейромедиаторов головного мозга (серотонина, дофамина и др.). Развиваются аминоацидурия и ацидоз тканей, связанные с внутриклеточным накоплением фенилаланина и его производных, отмечается токсическое действие на ЦНС, нарушаются функции печени, обмен белков, метаболизм гормонов.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген располагается на длинном плече 12ой хромосомы в сегменте 12q24.1. В России по данным неонатального скрининга частота фенилкетонурии составляет 1:7.000.

Клиническая картина в первые 2-6 месяцев жизни может включать вялость, адинамию, отсутствие интереса к окружающему, иногда повышенную возбудимость. По мере прогрессирования болезни могут наблюдаться эпилептиформные приступы. Характерны изменения мышечного тонуса, нарушения координации и плавности движений. Могут наблюдаться гиперкинезы, тремор рук, атаксия, иногда парезы по центральному типу.

Характерно нарушение пигментации, обусловленное недостаточным образованием меланина, что проявляется светлой окраской волос, кожи, голубым цветом радужной оболочки. У 30% больных наблюдается экзема, возможно, связанная с выделением аномальных метаболитов кожными железами. Характерный признак фенилкетонурии - запах плесени или «мышинный» запах пота и мочи больного.

Диагноз основывается на обнаружении в сыворотке крови новорожденного повышенной концентрации фенилаланина и выявлении в моче фенилпировиноградной кислоты и других

кетоновых кислот, появляющихся к концу 1-й недели жизни. Чрезвычайно важно установить диагноз в доклинической стадии или, по крайней мере, не позднее 2-го месяца жизни, когда могут проявиться первые признаки болезни. Для этого всех новорожденных обследуют по специальным скрининговым программам для выявления повышенной концентрации фенилаланина в крови уже в первые недели жизни.

Лечение включает максимально раннее назначение специальной диеты с ограничением фенилаланина. Из диеты исключают продукты с высоким содержанием белка (соответственно и фенилаланина): мясо, мясопродукты, рыбу, рыбопродукты, творог, яйцо, бобовые, орехи, шоколад и др. Допустимы в диете женское молоко, детские молочные смеси (для детей в возрасте до 1 года), овощи, фрукты и некоторые другие продукты с низким содержанием белка вводят в соответствии с подсчетом содержащегося в них фенилаланина.

Необходимо помнить, что лечение фенилкетонурии, назначенное ребенку старше 8 месяцев, устраняет ряд клинических проявлений болезни, однако интеллект полностью не нормализуется. У больных старше 18 лет возможно смягчение диетических ограничений за счет включения в рацион некоторых количеств круп, кисломолочных и ряда других продуктов, белок которых не содержит высоких концентраций фенилаланина. Для больных фенилкетонурией независимо от возраста, сохраняется запрет на продукты, наиболее богатые фенилаланином, такие как мясо, рыба и изделия из них. Творог, твёрдые сыры, бобовые, куриные яйца, орехи могут в ограниченном количестве входить в рацион пациентов старшего возраста с учетом толерантности к фенилаланину. Не рекомендуется употребление пациентами с фенилкетонурией продуктов «быстрого питания - fast food», газированных напитков с подсластителями, содержащими фенилаланин. Диетическое лечение больных необходимо проводить под строгим контролем содержания фенилаланина в сыворотке крови. Этот показатель является главным критерием эффективности диетотерапии. У больных фенилкетонурией он должен находиться в средних пределах 180-240 мкмоль/л (3-4 мг/дл).

ГОМОЦИСТИНУРИЯ

При этом наследственном заболевании нарушен обмен серосодержащих аминокислот. Тип наследования аутосомно-рецессивный. В основе болезни лежит недостаточность фермента цистатионин-синтетазы, ген которого располагается в длинном плече 21-й хромосомы. В результате нарушается образование цистатионина из серина и гомоцистеина, который превращается в гомоцистин и метионин. Основные структурные изменения происходят в сосудах всех калибров. В головном мозге обычно находят множественные ишемические очаги, тромбозы синусов твердой мозговой оболочки. Склонность к тромбозам

обусловлена способностью гомоцистина активировать факторы свертывания крови и тромбоциты, а также нарушать структуру коллагена.

Основным *клиническим проявлением* болезни являются повторные тромбозы и тромбоэмболии, которые развиваются к 5-8-му месяцу жизни ребенка, кроме этого отмечается задержка развития, эпилептические припадки. У 90 % больных наблюдается подвывих хрусталика. Постепенно развиваются остеопороз, вальгусная деформация голеней, сколиоз, непропорциональное удлинение конечностей и пальцев (арахнодактилия), «куриная» грудь, плоскостопие или полая стопа, разболтанность суставов, напоминающие синдром Марфана. Волосы светлые, редкие, ломкие. Характерны множественные эритематозные пятна, особенно на щеках.

У 50% больных развиваются тромбоэмболии крупных артерий – легочной, коронарных, почечных, нередко с летальным исходом. Отмечаются и множественные церебральные тромбоэмболии. Возможно, что мультиинфарктное состояние является одной из причин задержки психического развития, наблюдающегося у 50% больных.

Диагноз подтверждается обнаружением в моче значительных количеств гомоцистина, а также увеличения содержания метионина в крови. Окончательный диагноз устанавливается при выявлении специфического ферментативного дефекта в фибробластах. Гомоцистинурии в отличие от синдрома Марфана свойственны раннее развитие остеопороза, появление арахнодактилии спустя несколько лет после рождения (при синдроме Марфана нередко ее можно заметить уже при рождении).

Лечение включает диету со сниженным содержанием метионина. Рекомендуют дополнительный прием фолиевой кислоты. Примерно в 20% случаев введение больших доз витамина В₆ (до 500 мг/сут), являющегося кофактором фермента, приводит к восстановлению его активности и нормализации экскреции гомоцистина.

БОЛЕЗНЬ «КЛЕНОВОГО СИРОПА» (ЛЕЙЦИНОЗ)

Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с дефицитом декарбоксилазы α -кетокислот, в результате которого в крови и цереброспинальной жидкости накапливаются кетопроизводные трех аминокислот (лейцина, валина, изолейцина) и их метаболиты. Выделяемые в повышенных количествах с мочой, они придают ей характерный сладковатый запах, напоминающий запах кленового сиропа или карамели.

Клинически заболевание в большинстве случаев имеет приступообразное течение. Приступ провоцируется факторами, ведущими к усилению процессов катаболизма: сопутствующие заболевания, хирургическое вмешательство, прием больших количеств белка и др. Заболевание часто проявляется остро в первые недели жизни угнетением сознания,

гипертонусом, нарушением дыхания. У выживших больных в дальнейшем обнаруживаются выраженная задержка психомоторного развития, пирамидные нарушения, судорожный синдром. Периоды мышечного гипертонуса чередуются с выраженной гипотонией. На КТ головного мозга выявляется диффузное снижение плотности белого вещества больших полушарий мозга и мозжечка. У 50% больных развивается тяжелая гипогликемия. Могут отмечаться кетоацидоз и высокое содержание молочной кислоты в крови.

Диагноз, помимо характерного запаха, подтверждается определением активности декарбоксилазы α -кетокислот в лейкоцитах и фибробластах кожи, возможно ее определение и в амниотических клетках. В крови и моче накапливаются аминокислоты лейцин (в большей степени), изолейцин, валин, а также аллоизолейцин, служащий диагностическим маркером заболевания.

Рекомендуется диета с заменой белков на смесь очищенных аминокислот, не содержащих лейцина, валина и изолейцина. Терапию дополняют назначением левокарнитина, других витаминов группы В, по показаниям антиконвульсантов, симптоматических средств.

БОЛЕЗНЬ МАРФАНА

Болезнь Марфана - наследственное заболевание соединительной ткани, преимущественно связанное с нарушением метаболизма коллагена. Частота возникновения синдрома Марфана составляет примерно 1 случай на 9.800 лиц в общей популяции, причем около 26% случаев не имеют семейного анамнеза, так как заболевание возникает в результате мутации *de novo*. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Синдром Марфана почти всегда развивается в результате мутации гена, кодирующего фибриллин-1 (fibrillin 1) в 15-й хромосоме. Это белок внеклеточного матрикса соединительной ткани, связанный с коллагеном.

Для заболевания характерна комбинация признаков поражения костно-суставной, сердечно-сосудистой систем и органа зрения. Больные - высокого роста, астенического телосложения, имеют череп долихоцефалической формы, голубые склеры, «птичий» профиль лица. Также выражены прогнатизм, диастема, высокое «готическое» небо, большие уши, длинные тонкие конечности, длинные паукообразные пальцы (арахнодактилия). Имеются воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки, сколиоз, лордоз, кифоз или кифосколиоз, слабость связочного аппарата, разболтанность суставов, иногда пахово-мошоночные грыжи, плоскостопие. Снижение зрения обнаруживается уже в детском возрасте и обусловлено подвывихом хрусталика, близорукостью. Отмечаются аномальное строение среднего слоя стенки аорты, преимущественно в ее проксимальном отделе,

осложняющееся развитием дилатации аорты или расслаивающей аневризмы, пороки сердца.

Основные неврологические проявления возникают как осложнение сердечно-сосудистых расстройств. Они включают эмболические инфаркты мозга, значительно реже - субарахноидальные кровоизлияния вследствие разрыва аневризм церебральных сосудов. Диагноз основывается на наличии характерной комбинации симптомов, которая представлена в Гентской диагностической нозологии (1996). Диагноз синдрома Марфана требует, как минимум, наличия одного большого критерия в двух системах и вовлечение третьей системы в патологический процесс. Со стороны скелетной системы: килевидная или воронкообразная грудная клетка, гипермобильные суставы, отношение нижней/верхней части тела < 0.86 или > 1.05 , высокое небо со скученностью зубов, симптомы запястья и кисти, характерное лицо, сколиоз $> 20^\circ$ или спондилолистез, снижение распрямления локтей ($< 170^\circ$), плоскостопие, выпячивание вертлужной впадины. Со стороны органа зрения: подвывих хрусталика, плоская роговица, увеличение аксиальной протяженности яблока (причина миопии), гипоплазия сетчатки или цилиарного мускула (причина миоза). Со стороны сердечно-сосудистой системы: дилатация корня аорты, пролапс митрального клапана, расслоение восходящей аорты, дилатация легочной артерии у лиц моложе 40 лет, кальцификация кольца митрального клапана в возрасте менее 40 лет.

Большое значение имеет семейный анамнез. Хотя клинические признаки даже в пределах одной семьи весьма вариабельны. Отсутствие указаний на наличие синдрома Марфана у родителей больного может быть обусловлено слабой выраженностью клинических признаков заболевания либо возникновением новой мутации. Определенная роль в диагностике принадлежит биохимическим исследованиям: для синдрома характерна гипероксипролинурия, связанная с нарушением обмена коллагена при нормальном содержании в моче основных аминокислот.

Лечение симптоматическое. Продолжительность жизни больных с синдромом Марфана определяется, прежде всего, степенью поражения сердечно-сосудистой системы. В последние годы отмечается существенное улучшение выживаемости на фоне пожизненной терапии б-блокаторами, которые, как считается, снижают скорость дилатации аорты, а также в результате широкого применения кардиохирургического лечения.

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ.

Вследствие мутации митохондриальных или ядерных генов нарушается функционирование дыхательных цепей митохондрий, страдает процесс окислительного фосфорилирования.

Частота митохондриальных заболеваний у новорожденных составляет около 1 : 5.000.

Классификация митохондриальных болезней (De Vivo D. 1993):

I. Врожденные

1. Дефекты ядерной ДНК: дефекты транспортных субстратов, дефекты субстратов утилизации, дефекты ферментов цикла Кребса, нарушения окислительного фосфорилирования, нарушения в дыхательной цепи, дефекты импорта белков

2. Дефекты митохондриальной ДНК: спорадические р-мутации, точечные мутации структурных генов (mit-мутации), точечные мутации синтетических генов (syn-мутации)

3. Межгеномные дефекты

II. Приобретенные

1. токсины

2. лекарственные препараты

3. старение

Основные митохондриальные заболевания связаны с точечными мутациями ядерной ДНК и наследуются по материнской линии (MERRF, MELAS, NARP, MNGIF), так как всю цитоплазму с содержащимися в ней митохондриями потомки получают вместе с яйцеклеткой. Могут быть заболевания, которые обусловлены делециями или дупликациями (крупными перестройками митохондриальной ДНК) и носят спорадический характер.

С позиций патогенеза можно выделить 3 основные группы митохондриальных заболеваний: болезни процессов окислительного фосфорилирования, болезни р-окисления жирных кислот, дефекты метаболизма пирувата и цикла Кребса.

Клиническая картина определяется степенью нарушения окислительного фосфорилирования. Типичны для митохондриальных заболеваний вовлеченность разных органов и одновременное проявление внешне не связанных между собой аномалий. Основные симптомы митохондриальных болезней связаны с поражением нервной системы, что обусловлено высокой потребностью нервной ткани в энергии. Характерно раннее начало, прогрессирующее течение и вовлечение многих систем. Со стороны ЦНС отмечаются задержка психомоторного развития, деменция, атаксия, миоклонус-эпилепсия, поражения двигательной сферы, различные типы судорог (тонико-клонические, миоклонические), респираторный или нейродистресс-синдромы (периодические апноэ и тахипноэ), нарушение походки (мозжечковая атаксия), у детей старшего возраста инсультоподобные эпизоды, головные боли, головокружение, периферические нейропатии, атетоз. Характерны симптомы поражения мышечной системы: миопатический синдром и мышечная гипотония - слабость и атрофия мышц, снижение мышечного тонуса, мышечные боли и спазмы (крампи).

Поражаются также сердце (кардиомиопатия, нарушение проводимости) и орган зрения (наружная офтальмоплегия, птоз, атрофия зрительных нервов, катаракта, пигментная дегенерация сетчатки).

Кроме этого, могут выявляться дополнительные клинические признаки, отражающие вовлечение:

- печени – увеличение размеров и недостаточность функции
- почек – фосфатурия, глюкозурия, аминоацидурия
- эндокринной системы – задержка роста, костного возраста, гипогликемия
- слуха – нейросенсорная глухота
- желудочно-кишечного тракта – рвота, диарея

При лабораторной диагностике часто выявляют:

- наличие ацидоза;
- повышенные уровни лактата и пирувата в крови, увеличение индекса лактат/пируват более 15, особенно усиливающиеся при нагрузке глюкозой или физическими упражнениями;
- гиперкетонемию;
- гипогликемию;
- гипераммониемию;
- повышение концентрации ацетоацетата и 3-оксипутирата;
- увеличение соотношения 3-гидроксимасляной кислоты/ацетоуксусной кислоты в крови;
- повышенное содержание аминокислот в крови и моче (аланина, глутамина, глутаминовой кислоты, валина, лейцина, изолейцина);
- повышенные уровни жирных кислот в крови;
- гиперэкскрецию органических кислот с мочой;
- снижение уровня карнитина в крови;
- увеличение содержания миоглобина в биологических жидкостях;
- снижение активности митохондриальных ферментов в миоцитах и фибробластах.

При микроскопическом исследовании биоптатов мышц может быть выявлен феномен «рваных» красных волокон. Он связан с образованием вследствие пролиферации и очагового скопления генетически изменённых аномальных митохондрий по краю мышечного волокна. Также можно обнаружить резкое увеличение размеров митохондрий, снижение активности митохондриальных ферментов и т.д.

Среди болезней, обусловленных мутациями в митохондриальном геноме, выделяют следующие.

- Синдром Кернса-Сейра - заболевание манифестирует в возрасте 4-20 лет и включает триаду симптомов: офтальмоплегию с птозом; прогрессирующую слабость мышц проксимальных отделов конечностей; пигментную дегенерацию сетчатки. В дальнейшем присоединяются симптомы поражения сердца (нарушение ритма, атриовентрикулярная блокада, расширение полости желудочков), органа слуха (нейросенсорная глухота), органа зрения (атрофия зрительного нерва), снижается интеллект. Больные умирают от сердечно-сосудистой недостаточности спустя 10-20 лет после начала заболевания.
- Синдром Пирсона дебютирует в первые дни и месяцы жизни ребёнка. При этом развиваются тяжёлая злокачественная сидеробластная анемия, иногда панцитопения и инсулинзависимый сахарный диабет. Большинство больных погибают в первые 2 года жизни.
- Синдром MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes, митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды) чаще всего первые симптомы появляются в периоде от 5 до 15 лет. Начало болезни часто характеризуется инсультоподобными эпизодами, злокачественными мигренями или задержкой психомоторного развития. Инсульты локализуются чаще в височной, теменной или затылочной областях головного мозга, сопровождаются гемипарезом и имеют тенденцию к быстрому восстановлению.
- Синдром MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers, миоклонус-эпилепсия, «рваные» красные волокна) начинается с повышенной утомляемостью при физической нагрузке, появления болей в икроножных мышцах, снижения процессов запоминания и внимания. В развёрнутой стадии развивается миоклонус-эпилепсия, атаксия и деменция.
- Синдром NARP (neurogenic weakness, ataxia, retinitis pigmentosa, синдром нейропатии, атаксии, пигментного ретинита). Часто у детей наблюдают задержку нервно-психического развития, спастичность, прогрессирующую деменцию.
- Синдром Лебера (синдром LHON - Leber's hereditary optic neuropathy), или наследственная атрофия зрительных нервов. Манифестация заболевания чаще в возрасте в 11-30 лет. Развитие носит острый или подострый характер. Заболевание начинается с острого снижения зрения на одном глазу, а через 7-8 нед. - и на другом. Этот процесс носит прогрессирующий характер, однако полная слепота развивается редко. После периода резкого снижения остроты зрения могут наступить ремиссия и

даже улучшение. Снижение зрения часто сочетается с неврологической симптоматикой: периферической невропатией, тремором, атаксией, спастическими парезами, умственной отсталостью.

- Синдром множественных делеций митохондриальной ДНК наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание отличается выраженным клиническим полиморфизмом, возникает чаще на 2-3-м десятилетиях жизни. Характеризуется вовлечением в патологический процесс различных систем: нервной, эндокринной, мышечной, зрительной и др. Наиболее часто при этой патологии наблюдают наружную офтальмоплегию (нарушение нормальных движений глазных яблок), генерализованную миопатию, периферическую полинейропатию, поражение слуховых и зрительных нервов, снижение роста и гипопаратиреоз.

Лечение обязательно включает соблюдения режима питания, исключающее длительные промежутки между приемами пищи. Больные не должны испытывать голода. В пищевом рационе снижают потребление жиров (до 15–20 % по калорийности) и повышают квоту углеводов (> 60 % по калорийности). В остром периоде используют частое кормление, обильное питье с дополнительным, в том числе парантеральным, введением глюкозы.

Основные принципы лечения при митохондриальных болезнях включают:

- дополнительное введение кофакторов, участвующих в энзимных реакциях энергетического обмена (тиамин, рибофлавин, никотинамид, липоевая кислота, карнитин)
- назначение препаратов, способных осуществить функцию переноса электронов в дыхательной цепи (Q10, витамины K1 и K3, аскорбиновая кислота, янтарная кислота, цитохром C)
- повышение активности некоторых ферментов энергетического обмена (дихлорацетат, 2-хлорпропионат)
- предупреждение кислородно-радикального повреждения митохондриальных мембран (аскорбиновая кислота, витамин E)
- симптоматическое лечение

НАРУШЕНИЯ БИОГЕНЕЗА ПЕРОКСИСОМ.

Пероксисомы - это органеллы, содержащие ферменты, использующие кислород для окисления различных субстратов с образованием перекиси водорода. Пероксисомы не имеют своей ДНК. Предполагается, что пероксисомы участвуют в анаболической и катаболической функциях, нарушение которых ведет к нарушению синтеза плазминогенов. Последние

являются глицеролипидами, локализующимися на клеточных мембранах, особенно в нервной ткани, и участвуют в активации тромбоцитов, удалении свободных радикалов, желчных кислот и т.д. Наиболее часто в неврологической практике из данной группы заболеваний встречается X-сцепленная адренолейкодистрофия, остальные пероксисомные болезни наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Для пероксисомных болезней характерна генетическая гетерогенность.

Основные *клиническими симптомами* пероксисомных болезней являются гепатомегалия, неврологические нарушения (задержка раннего психомоторного развития, мышечная гипотония, нейросенсорное снижение слуха), ретинопатия (дефекты пигментации сетчатки и побледнение дисков зрительных нервов) или катаракта, черепно-лицевой дисморфизм и (иногда) аномалии развития скелета (ризомиелический тип укорочения конечностей).

X-сцепленная адренолейкодистрофия характеризуется значительной вариабельностью возраста манифестации (от 2,5 до 10 лет), разной экспрессивностью признаков и прогрессивностью течения. Характеризуется нарушениями зрения, речи и слуха, двигательными расстройствами. Развивается демиелинизация, появляются судороги. Может быть надпочечниковая недостаточность, проявляющаяся одновременно с неврологической симптоматикой.

Болезнь Рефсума взрослых манифестирует в возрасте до 50 лет. Характеризуется накоплением фитановой кислоты в крови и клетках разных тканей вследствие недостаточности гидроксилазы фитановой кислоты. Проявляется высокой концентрацией белка в спинномозговой жидкости, мозжечковой атаксией, периферической полиневропатией, пигментным ретинитом. Не постоянны: пороки развития сердца и скелета, anosmia, ихтиоз, нейросенсорная глухота.

Диагностика пероксисомных болезней основана на анализе комплекса следующих показателей: черепно-лицевые аномалии, неврологические симптомы (мышечная гипотония, судороги, задержка психомоторного развития с ранних месяцев), патология органов зрения (нарушение пигментации сетчатки, бледность дисков зрительных нервов), изменения печени (увеличение размеров, фиброз, нарушение функции), аномалии скелета (укорочение конечностей за счет проксимальных отделов). Сочетание 2-х из указанных признаков служит показанием для биохимического исследования.

При биохимическом исследовании определяют уровень жирных кислот с очень длинной углеводной цепью в плазме и в эритроцитах, почечную экскрецию среднецепочечных дикарбоновых кислот, активность каталазы и ее цитозольной фракции в фибробластах, активность фитановой кислоты в сыворотке крови и моче, уровень плазминогенов в

эритроцитах, фибробластах или лейкоцитах, содержание тригидрохолестановой и дигидрохолестановой кислот в крови, концентрацию пипеколовой кислоты в плазме крови и в моче.

Общие лабораторные данные: накопление метаболитов желчных кислот, жирных кислот с длинной цепью, выраженное нарушение синтеза плазминогенов. Могут отмечаться повышение уровня трансаминаз, связанного билирубина и некоторых факторов свертывания крови, гиперхолестеринемия

Лечение пероксисомных болезней вызывает серьезные трудности и в основном симптоматическое.

