**Ферментопатии** ([*фермент[ы]*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/43629.htm)+ греч. pathos страдание, болезнь; синоним энзимопатии) — болезни и патологические состояния, обусловленные полным отсутствием синтеза ферментов или стойкой функциональной недостаточностью ферментных систем органов и тканей.

**Наследственные ферментопатии.** Генетически детерминированные нарушения обмена веществ вследствие Ф. лежат в основе многих [*наследственных болезней*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/26969.htm)*.* При этом может полностью отсутствовать [*ген*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/12504.htm)*,* контролирующий синтез белковой молекулы фермента (апофермента), либо апофермент синтезируется, но активность фермента отсутствует или резко снижена. В результате генных мутаций может изменяться последовательность аминокислот в структуре активного центра фермента или в регионе связывания апофермента с коферментом (чаще всего витамином или металлом). Кроме того, могут синтезироваться нестабильные легко распадающиеся молекулы ферментов. Все эти изменения структуры белков-ферментов называют молекулярными болезнями, или молекулярной патологией. Известно более 150 наследственных Ф., для которых установлена сущность генной мутации, определены ошибки в синтезе белковой молекулы фермента, а соответствующие мутантные гены картированы на хромосомах (т.е. установлена их локализация на одной из 22 аутосом или Х-хромосоме). Примерно 75% генных мутаций, ведущих к развитию Ф., представляют собой замену оснований в молекуле ДНК, что приводит к изменению генетического кода и соответственно к замене одной аминокислоты на другую в полипептидной цепи фермента.

Выпадение каталитической функции фермента создает метаболический блок соответствующей биохимической реакции. Патологические проявления блока могут быть связаны с накоплением веществ, образующихся до блока, или с дефицитом продуктов реакции, которые обычно синтезируются в результате воздействия фермента. Существует большая группа Ф., получивших название [*болезней накопления*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/9109.htm)*,* или тезаурисмозов, при которых вещества — предшественники реакции депонируются в клетках (например, гликоген при [*гликогенозах*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/13958.htm)*,* гликопротеины, гликолипиды при ряде лизосомных болезней, мукополисахариды при [*мукополисахаридозах*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/26568.htm))*.* Многие патологические состояния обусловлены дефицитом конечных продуктов реакции, остановленной в результате Ф., приводящих к снижению биосинтеза гормонов ([*врожденная дисфункция коры надпочечников*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/11438.htm)*,* [*гипотиреоз*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/13607.htm)*,* [*гипопаратиреоз*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/13542.htm) и др.). Соединения, накапливающиеся до метаболического блока, нередко становятся токсичными в результате их прео бразования в обходных биохимических реакциях. При недостаточности фенилаланин-гидроксилазы в крови и тканях скапливается не только фенилаланин, но и продукт его переаминирования — фенилпировиноградная кислота, токсически воздействующая на мозг ребенка при фенилпировиноградной олигофрении (см. [*Фенилкетонурия*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/43548.htm))*.* Ферментопатии синтеза мочевины ведут к накоплению аммиака в крови и тканях, что сопровождается токсическим поражением ц.н.с.

Ферментопатии могут быть связаны с патологическими изменениями клеточных рецепторов. Так, наследственная недостаточность мембранных рецепторов липопротеинов низкой плотности приводит к нарушению регулирования активности ферментов синтеза [*холестерина*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/45050.htm) и гиперхолестеринемии (см. [*Дислипопротеинемии*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/16298.htm))*.* Некоторые Ф. проявляются нарушениями активного мембранного транспорта (например, транспорта аминокислот и цистина при [*цистинурии*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/45692.htm)*,* глюкозы при гликогеновой болезни, глюкуроновой кислоты при врожденной гипербилирубинемии).

По принципу ведущих нарушений обмена веществ наследственные Ф. разделяют на следующие типы: I. ферментопатии обмена [*аминокислот*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/5939.htm) (алкаптонурия, альбинизм, гипервалинемия, гистидинемия, гомоцистинурия, гиперлизинемия, лейциноз, тирозиноз, фенилкетонурия, цистатионинурия, цистиноз); II. обмена углеводов (*[галактоземия](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/11722.htm),* гликогенозы, [*лактат-ацидоз*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/22088.htm)*,* непереносимость фруктозы); III. обмена липвдов (*[липидозы](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/23109.htm)*)*—* плазматические (наследственная гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, недостаточность лецитин-холестеринацилтрансферазы) и клеточные (ганглиозидозы, муколипидозы, сфингомиелинозы, цереброзидозы); IV обмена пуринов и пиримидинов ([*подагра*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/31967.htm)*,* синдром Леша — Найхана, оротовая ацидурия); V. биосинтеза кортикостероидов (адреногенитальный синдром, гипоальдостеронизм); VI. порфиринового (*[порфирии](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/32683.htm)*) и билирубинового) обмена (см. [*Гепатозы*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/12667.htm)); VII. соединительной ткани (*[Марфана синдром](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/24213.htm),* [*Элерса — Данлоса синдром*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/47289.htm))*',* VIII. обмена металлов — [*гепатоцеребральная дистрофия*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/12709.htm) и болезнь Менкеса (обмен меди), [*гемохроматоз*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/12498.htm) (обмен железа), семейный периодический паралич (обмен калия); IX. ферментопатии эритрона — гемолитические [*анемии*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/6352.htm)*,* недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глютатионредуктазы в эритроцитах, анемия Фанкони (недостаточность супероксиддисмутазы); X. ферментопатии лимфоцитов и лейкоцитов — иммунодефицитные состояния при недостаточности аденозин-деаминазы, пурин-нуклеотид-фосфорилазы, септический гранулематоз; XI. ферментопатии транспортных систем почек (*[тубулопатии](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/42461.htm)*)*—* почечный канальцевый ацидоз, болезнь де Тони — Дебре — Фанкони, фосфат-диабет (см. [*Рахитоподобные болезни*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/34830.htm))*,* XII. ферментопатии желудочно-кишечного тракта — [*мальабсорбции синдром*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/24001.htm) при недостаточности дисахаридаз, патология кишечного транспорта глюкозы и галактозы, врожденная хлоридная диарея.

По клиническим проявлениям наследственные Ф. могут быть подразделены на нейромышечные (миопатии), эндокринные, печеночные, ферментопатии обмена соединительной ткани, кишечные, эритроцитарные и лейкоцитарные, Ф. репарации ДНК (синдромы с высоким риском злокачественных заболеваний), лизосомные ферментопатии.

Распознавание Ф. по клиническим признакам весьма затруднительно, один и тот же симптомокомплекс может быть вызван различными Ф. (например, гемолитическая анемия, молочнокислый [*ацидоз*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/7731.htm)*,* гипогликемия, [*олигофрения*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/28533.htm)*,* рахитоподобные болезни). С другой стороны, дефициты в системе одного фермента могут вести к различным клиническим проявлениям. Так, дефицит фосфофруктокиназы является причиной одного из типов гликогеновой болезни, но также и липоматоза. Существуют наследственные болезни, связанные с дефектами многих ферментов (муколипидоз II, так называемая I-клеточная болезнь — I-cell disease). Несмотря на значительное многообразие клин. проявлений наследственных Ф., можно выделить такие общие признаки, которые позволяют предполагать наличие метаболической болезни у ребенка для целенаправленного биохимического обследования. К таким признакам относятся: задержка умственного развития, атетозы и атаксия, судорожный синдром, повторные коматозные состояния и синдром Рейе, рецидивы кетоацидоза, специфический запах мочи или тела (потных ног, кошачьей мочи, мышиный запах, запах солода или кленового сиропа), миопатии, аномалии скелета, необъяснимые лейко- и тромбоцитопении, иммунодефицит, изменения волос и кожи, катаракта, увеличение размеров печени и селезенки, синдром мальабсорбции, необъяснимые случаи смерти сибсов.

Многие Ф. проявляются уже в периоде новорожденности, но нередко трактуются врачами как последствия пре- и постнатальной гипоксии, внутричерепной родовой травмы (см. [*Родовая травма*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/36213.htm) новорожденных), фетального респираторного дистресса. Отличительной особенностью наследственных Ф. у новорожденных служит наличие бессимптомного периода (2—3 сут. после рождения). Состояние ухудшается внезапно с проявлениями энцефалопатии (нейродистресс-синдрома). Различные аномалии обмена, обусловленные многими Ф., редко имеют специфические черты, но по клиническим проявлениям могут быть объединены в энцефалопатии токсического и гипоэнергетического типов.

Энцефалопатии токсического типа (***табл. 1***) связаны с накоплением токсических продуктов до ферментативного блока в метаболической цепи. Ими могут быть органические кислоты (кетокислоты с разветвленной углеродной цепью, метилмалоновая, пропионовая, изовалериановая кислоты), аммиак, галактозо-1-фосфат и галактитол и др. Общие проявления патологии: отказ от груди, рвота, летаргия и кома, судороги, остановка дыхания и печеночная недостаточность, гипертония и клонус мышц, дегидратация, ацидоз, кетоз, гипераммониемия.

Таблица 1

Наиболее частые ферментопатии, обусловливающие развитие метаболической энцефалопатии (нейродистресс-синдрома) в периоде новорожденности

|  |  |
| --- | --- |
| Биохимические проявления | Отсутствующий фермент |
| **Ферментопатии токсического типа (с кетозом и кетоацидозом)** |
| **1. Органические ацидемии** |   |
| Лейциноз (болезнь с запахом мочи кленового сиропа) | Декарбоксилаза кетокислот с разветвленной углеродной цепью |
| Метилмалоновая ацидемия | Метил-малонил-КоА-мутаза |
| Пропионовая ацидемия | Пропионил-КоА-карбоксилаза |
| Изовалериановая ацидурия | Изовалерил-КоА-дегидрогеназа |
| **2. Гипераммониемия** |   |
| Цитруллинемия | Синтетаза аргининянтарной кислоты |
| Аргининянтарная ацидурия | Лиаза аргининянтарной кислоты |
| Гипераргининемия | Аргиназа |
| Гиперлизинемия | Лизин-НАД-оксидоредуктаза |
| **3. Галактоземия** | Галактозо-1-фосфатуридил-трансфераза |
| **Ферментопатии гипоэнергетического типа** |
| Лактат-ацидоз | Пируваткарбоксилаза, пируватдетдрогеназа, ферменты дыхательной цепи |
| Недостаточность сульфитоксидазы | Сульфитоксидаза |
| Пероксисомная патология (синдром Целльвегера, адренолейкодистрофия) | Дигидрооксиацетон-фосфат-ацилтрансфераза, оксидазы жирных кислот с длинной углеродной цепью |
| Дефицит карнитина | Ферменты транспорта карнитина, пальмитоил-карнитин-трансфераза |
| Патология дыхательной цепи | Ферменты митохондриальных комплексов |
| **Ферментопатии,** **проявляющиеся гипогликемией** |
| Гликогеновая болезнь, тип I | Глюкозо-6-фосфатаза |
| Гликогеновая болезнь, тип III | Амило-1,6-гликозидаза |
| Непереносимость фруктозы | Фруктозо-1,6-бифосфатальдолаза |
| Галактоземия | УДФ-галактозотрансфераза |
| Тирозинемия | Формил-ацето-ацетаза |

Энцефалопатии гипоэнергетического типа обусловлены либо истощением запасов энергетических субстратов, либо невозможностью их использования организмом вследствие ферментативного блока. Это наблюдается при Ф. глюконеогенеза, гликолиза, окисления жирных кислот, недостаточности митохондриальных дегидрогеназ, когда развивается такая же клиническая симптоматики, как и при токсических энцефалопатиях (рвота, сонливость, кома), но с выраженной мышечной гипотонией, гипорефлексией, кардиомиопатией, сосудистой недостаточностью и коллапсом, внезапной смертью.

Как правило, Ф. наследуются по аутосомно-рецессивному типу (за исключением отдельных форм подагры, синдрома Леша — Найхана, гемолитичсской анемии, обусловленной дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогсназы, мукополисахаридоза типа Гунтера, наследуемых в сцеплении с полом). Это не позволяет получить необходимых сведений из анализа родословных больных по двум причинам: родители и их родственники, как правило, не имеют признаков болезни; ограниченное число детей в современных семьях не позволяет выявить случаев аналогичных заболеваний у сибсов. Более надежная доклиническая диагностика осуществляется с помощью скрининг-тестов, что позволяет осуществлять меры превентивной терапии (диета, витамины) до развития тяжелых проявлений при таких заболеваниях, как фенилкетонурия, лейциноз, гистидинемия, тирозиноз, галактоземия, адреногенитальный синдром.

Разработаны методы дородовой диагностики наследственных Ф. (антенатальная диагностика), которая основана на определении активности ферментов в клетках хориона или амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе на 16-й неделе беременности. Для диагностики используются также геноспецифические зонды (клонированные молекулы ДНК или синтезированные последовательности нуклеотидов, соответствующие структуре гена) или непрямые методы, если структура гена соответствующего фермента не установлена, — исследования полиморфизма длин рестриктов (фрагментов) ДНК, предположительно включающих этот ген, или пограничных с ним участков (фланкирующие последовательности). Прямые методы генно-инженерной диагностики уже разработаны для таких ферментопатий, как септический гранулематоз, синдром Леша — Найхана, недостаточность орнитин-транскарбамилазы, сцепленный с полом ихтиоз, семейная гиперхолестеринемия. Непрямые методы используются для диагностики фенилкетонурии, адренолейкодистрофии, адреногенитального синдрома. Методы генно-инженерной диагностики Ф. охватывают все более широкий перечень заболеваний и в ближайшем будущем займут ведущее место, хотя и не исключают необходимость исследования активности ферментов биохимическими приемами.

Ведущее значение в лечении наследственных Ф. имеет диетотерапия, в основу которой положен принцип исключения из питания предшественников токсических продуктов, образующихся в результате метаболического блока. Предложено множество продуктов лечебного питания, назначаемых сразу же после выявления Ф., включая переход на безмолочное питание. Диетотерапия позволяет сохранить нормальный фенотип, т.е. обеспечить удовлетворительное нервно-психическое и физическое развитие ребенка. При Ф. эндокринной системы удается добиться моделирования нормативного фенотипа путем назначения соответствующих гормональных препаратов. Некоторые Ф. поддаются лечению высокими дозами витаминов (пиридоксина — при синдроме Комровера — Кнаппа, при цистатионинурии, гомоцистинурии; витамина D — при фосфат-диабете, биотина — при карбоксилазной недостаточности и др.). Терапия Ф. путем введения очищенных ферментов обычно безуспешна вследствие иммунологических реакций организма на чужеродные белки, вводимые парентерально. Некоторый эффект получен от парентерального введения очищенных плацентарных ферментов (церамид-тригексозидазы при болезни Фабри, глюкоцереброзидазы при болезни Гоше) при нетяжелых формах патологии.

Альтернативой служат введение здоровых клеток, пересадка костного мозга, трансплантация органов. Применение подсадок фибробластов под кожу при мукополисахаридозе II приводило к снижению экскреции мукополисахаридов, но не влияло на клинические проявления болезни: патологический фенотип был уже сформирован. Переливания эритроцитарной массы восстанавливают активность аденозиндезаминазы при тяжелом иммунодефиците, связанном с дефицитом данного фермента. Пересадка почки при болезни Фабри обеспечивает клиническое и биохимическое улучшение. Продолжаются попытки усовершенствования методов ферментотерапии. Чтобы защитить ферменты от инактивации, предложено заключать их в липосомы и в таком виде вводить больным. Липосомы, поступающие в кровоток, захватываются печенью и селезенкой, поэтому введение ферментов в липосомах обосновано при болезнях накопления. Липосомы не проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому такой путь введения ферментов не эффективен при поражении мозга.

    Ведутся разработки в области генной терапии Ф. Нуклеотидные последовательности, соответствующие мутантному гену фермента, вводятся с помощью вектора (ретровирус) в геном культуры клеток больного (лейкоциты, фибробласты), и после этого производится их реимплантация этому больному. Предложены, в частности, методы пересадки синтезированных аденозиндсаминазы, супероксиддисмутазы.

**Приобретенные ферментопатии** могут быть следствием токсического воздействия ксенобиотиков и мутагенов внешней среды, они ответственны за многообразные проявления так называемые экопатологии человека. Токсическое действие на многие ферменты оказывают тяжелые металлы (свинец, ртуть и др.), широко распространенные во внешней среде. Свинец вызывает стойкое угнетение фермента аминолевулинатдегидразы, участвующей в синтезе порфобилиногена и гемма, что проявляется развитием анемии у детей городов (источник свинца — выхлопные газы автотранспорта). Соединения ртути подавляют активность ферментов [*дыхания тканевого*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/16890.htm)*,* связывая SH-группировки молекул. В результате интоксикации развивается токсическая энцефалопатия («странная» болезнь Минаматы). Свободные радикалы кислорода, перекиси, озон, образующиеся при фотохимическом смоге в городах, повреждают фермент аденозиндезаминазу лимфоцитов: в результате у детей формируются признаки вторичной иммунной недостаточности. Мутагенные и генотоксические факторы, в т.ч. ионизирующее излучение в окружающей среде, вызывают соматические мутации гена гипоксантин-гаунин-фосфорибозил-трансферазы. Наследственная патология данного фермента крайне редка (синдром Леша — Найхана), тогда как приобретенная встречается часто. Однако последняя проявляется не в нервно-психических расстройствах, как при синдроме Леша — Найхана, а в повышении концентрации мочевой кислоты в крови и моче, развитии иммунодефицита, а также риском злокачественных опухолевых заболеваний. Фосфорорганические пестициды (хлорофос, метафос и др.) избирательно повреждают ацетилхолинэстеразу, что может приводить к мышечной слабости, нейровегетативной дистонии. Действие полициклических углеводородов, образующихся при сгорании твердого и жидкого топлива (бензпирены, бензантрацены и др.) реализуется через систему монооксигеназ (цитохромоксидаз) и проявляется как парциальный иммунодефицит и склонность клеток к злокачественному росту.

В последние годы стали известны нормальные вариации активности ферментов, участвующих в инактивации токсических продуктов как экзогенных, так и образующихся в процессе обмена веществ. Эти вариации наследуются в соответствии с законами Менделя и определяют существование в популяции фенотипов быстрых и медленных инактиваторов. Они установлены для таких ферментов, как арилуглеводород-гидроксилаза (скорость окисления полициклических углеводородов), параоксоназа (гидролиз фосфоорганических пестицидов), семейство цитохром Р-450-оксидаз (чувствительность организма к действию многих лекарственных препаратов), N-ацетилтрансфераза (ацетилирование некоторых ксенобиотиков), трансфераза глюкуроновой кислоты (гликозилирование эндогенных и экзогенных соединений) и ряда др. Такие генетически детерминированные варианты ферментативной активности изучают экогенетика и фармакогенетика человека.

Ферментопатии могут быть обусловлены [*витаминной недостаточностью*](http://www.doktorvisus.ru/medarticle/articles/10910.htm)*,* т.к. витамины выполняют функции кофакторов многих ферментов. При этом низкая активность ферментов определяется как дефицитом витаминов, так и нарушением их связывания апоферментом с белковой молекулой фермента. Ф., как следствие гиповитаминозов, представлены в ***табл. 2.***

Таблица 2

Ферментопатии как следствие гиповитаминозов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Витамин-кофактор | Ферменты | Проявления дефицита |
| Никотинамид | Никотиновые дегидрогеназы (НАД- и НАДФ-дегидрогеназы) | Пеллагра, аллергические желудочно-кишечные проявления (диарея) |
| Фолиевая кислота | Ферменты переноса одноуглеродных фрагментов | Поражение кроветворной ткани (анемии, лейкопении), слизистой оболочки кишечника; тератогенный эффект в тканях с интенсивным синтезом ДНК |
| Биоптин | Синтетаза голокарбоксилазы, нарушение связывания с транспортным белком | Неонатальный тип; поражение кожи, алопеция, болезнь Лейнера, анемия, возможна атаксия |
| Тиамин (витамин В1) | Дегидрогеназы кетокислот (пируватдегидрогеназа, транскетолаза и др.) | Бери-бери, нервно-мышечные нарушения, потеря массы тела, ахлоргидрия, сердечная недостаточность |
| Рибофлавин (витамин В2) | Флавиновые дегидрогеназы (ФАД-дегидрогеназы) | Хейлит, себорейный дерматит, глоссит, конъюнктивит |
| Пиридоксин (витамин В6) | Трансаминазы и другие пиридоксальзависимые ферменты | Задержка роста, хейлит, себорейный дерматит, раздражительность или депрессия, оксалурия |
| Цианокобаламин (витамин В12) | Метилмалонилмутаза, метионинсинтетаза | Гиперхромная макроцитарная анемия, ахлоргидрия, полиневриты |
| Витамин К | Гамма-карбоксилаза глютаминовой кислоты | Геморрагический диатез у новорожденных, кровоточивость у детей и взрослых |

Ферментопатии у детей формируются также при белковом голодании, когда возникают глубокие нарушения анаболических процессов или всасывания белковых соединений (аминокислот) из кишечника у больных с хроническим расстройством пищеварения, инфекционной патологией желудочно-кишечного тракта. Причиной Ф. может быть дефицит биомикроэлементов. Более 180 ферментов человеческого организма представляют собой металлопротеины, т.е. имеют в составе молекулы ионы металлов. Медь входит в состав церулоплазмина (медь-оксидазы), лизилоксидазы, тирозиназы, цитохромоксидазы и др. ферментов. Цинк — важнейший элемент угольной ангидразы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, альдолазы*,* полимераз нуклеиновых кислот. Многие ферменты имеют в составе молекулы марганец, магний, молибден, кобальт, селен. Дефицит биомикроэлементов может быть обусловлен геохимическими особенностями среды обитания, но чаще связан с нарушениями всасывания или транспорта металлов. Это выявлено при таких Ф., как дефицит церулоплазмина (болезнь Менкеса), молибденового кофактора при недостаточности сульдент-оксида. Ф., в основе которых лежат белковое голодание, гиповитаминозы, дефицит биомикроэлементов, названы алиментарными, поэтому решающее значение в их лечении имеют методы диетической коррекции.

Наибольшую проблему представляют наследственные Ф., сведения о которых представлены в ***табл. 3.***

Таблица 3

Наследственные ферментопатии

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Синдром и частота его встречаемости | Дефектный фермент | Возраст к началу заболевания | Основные клинические проявления | Лабораторная диагностика | Лечение, прогноз, профилактика |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Ферментопатии синтеза мочевины |
| Цитруллинемия. Встречается редко (частота не установлена) | Синтетаза аргининянтарной кислоты | Период новорожденности и первые месяцы жизни | Тремор конечностей, рвота, судороги, гиперрефлексия, мышечная гипотония, коматозные состояния, задержка нервно-психического развития, остеопороз, увеличение печени. Существуют легкие формы | Выявление цитруллина и аммиака в крови и моче. Диагноз подтверждается определением активности фермента в биоптате печени или в культуре фибробластов | Ограничение белка в диете и применение смеси эссенциальных аминокислот |
| Аргининянтарная ацидурия. Частота 1: 60 000 | Лиаза аргининянтарной кислоты | Ранние формы — период новорожденности; поздние — 1—2-й годы жизни | Ранние формы сходны с цитруллинемией. Поздние формы: неврологическая симптоматика, задержка умственного развития, ломкие волосы | Выявление повышения уровня аргининянтарной кислоты, аммиака в крови и моче. Определение фермента в биоптате печени и эритроцитах | Ограничение белка в диете и применение эссенциальных аминокислот |
| Гипераргининемия. Встречается редко (частота не установлена) | Аргиназа | Неврологические отклонения с первых дней жизни, полная картина — к 4—5-му годам жизни | Фебрильные судороги, гиперрефлексия, спастическая диплегия, атаксия, гепатомегалия, задержка умственного развития | Повышение содержания аргинина в крови, определение аргиназы в биоптатах печени и эритроцитах | То же |
| Карбоксилазная недостаточность (множественный дефект в системе карбоксилаз) | Биотинидаза | Неонатальная и поздняя формы | Ацидоз, судороги, алопеция, кератоконъюнктивит, периоральные эрозии, задержка нервно-психического развития, сыпи, глухота, миопия, иммунная недостаточность | Низкая активность биотинидазы крови | Биотин |
| **Аномалии обмена аминокислот, содержащих серу** |
| Гомоцистинурия. Частота 1: 36 000 | Цистатионин--синтетаза | 1—2-й год жизни | Ускорение роста скелета в длину, остеопороз, кифосколиоз, походка Чаплина, снижение темпов нервно-психического развития, эктопия хрусталика, судороги (у 10—15% больных), склонность к тромбоэмболии | Повышенная экскреция гомоцистина с мочой, повышение гомоцистина и метионина в плазме крови, снижение активности фермента в биоптате печени | Цианокобаламин, пиридоксин, фолиевая кислота |
| Цистатионинурия. Частота 1: 18 000 | Цистатиониназа | 1—2-й год жизни | Задержка нервно-психического развития | Низкая активность ферментов в биоптатах печени и лейкоцитах; цистатионин в крови и моче | Пиридоксин (эффективен у части больных) |
| **Аномалии обмена тирозина, гистидина** |
| Тирозиноз (тирозинемия) тип I | Фурамил-ацетоацетаза (накопление сукцинил-ацетоацетата, сукцинил-ацетона) | Период новорожденности | Гепаторенальный синдром. Общее возбуждение, сомнолентность, кровоточивость, гипогликемия, желтуха, развитие цирроза печени, рахитоподобное поражение костной системы (синдром Фанкони). Отставание в физическом и (в меньшей степени) в нервно-психическом развитии | Определение тирозина в крови и моче. Исследование активности фермента в биоптатах печени. Определение сукцинил-ацетона в крови | Диета с низким содержанием фенилаланина и тирозина смеси аминокислот |
| тип II | Тирозин-аминотрансфераза | Проявляется в раннем возрасте | Задержка умственного и физического развития, изъязвления роговицы, кератоз ладоней и стоп. Вторичная порфирия | То же с определением активности соответствующих ферментов | То же |
| тип III | Оксидаза 4-гидроксинил-пировиноградной кислоты | То же | То же | То же | Возможен пренатальный диагноз (определение сукцинил ацетона в амниотической жидкости) или активности ферментов |
| Гистидинемия. Частота 1:10 000 — 1:45 000 | Гистидаза (накопление имидазолкарбоновых кислот) | 1 год — 5 лет (возможен скрининг новорожденных) | Снижение интеллекта (у 50% детей); иногда гидроцефалия, изменение мышечного тонуса. Клиническая симптоматика может отсутствовать | Определение гистидина в крови и моче, активность гистидазы в роговом слое кожи, биоптате печени | Диета с ограничением гистидина |
| **Аномалии обмена аминокислот с разветвленной углеродной цепью (лейцин, изолейцин, валин)** |
| Лейциноз (моча с запахом кленового сиропа). Частота 1:120 000 | Декарбоксилаза аминокислот | Период новорожденности | Рвота, летаргия, судороги, неврологические симптомы, гипорефлексия, нистагм, задержка психомоторного развития, специфический запах мочи. Существуют легкие формы (только задержка нервно-психического развития) | Повышение уровня лейцина, изолейцина, валина, кетокислот в крови и моче | Ограничение белка в питании. Смеси эссенциальных аминокислот. Тиамин |
| Изовалериановая ацидурия (синдром с запахом «потных ног») | Дегидрогеназа изовалериановой кислоты | Период новорожденности | Рвота, ацидоз, судороги, гиперрефлексия, атаксия, лейкопения: специфический запах, исходящий от больных; умеренное отставание в нервно-психическом развитии | Повышение уровня изовалериановой кислоты (метаболит лейцина) в крови и моче | Общие принципы лечения такие же, как при лечении лейциноза |
| **Сфинголипидозы** |
| Липогранулематоз Фарбера | Недостаточность церамидазы (ацил-сфингозиндеацилаза) | Первые месяцы жизни | Низкий голос, стридор, отечность суставов, подкожные узелки, задержка психомоторного развития, увеличение размеров печени, лимфатических узлов, пигментные пятна на коже, субфебрилитет. При поздних формах — подкожные гранулемы | Пенистые лимфоциты и клетки в тканях, цитоплазматические включения. Повышенное содержание церамида в биоптатах кожи, лимфатических узлов, низкая активность церамидазы | Лечение, профилактика не разработаны. Многие больные погибают в первые годы жизни |
| БолезньНиманна — Пика. Частота не установленаОстрая младенческая форма (тип А) | Недостаточность сфингомиелиназы | Первые месяцы жизни | Рвота, потеря массы тела, мышечная гипотония, гипорефлексия, нарушение нервно-психичекого и физического развития, повторные пневмонии, гепато- и спленомегалия, вишнево-красные пятна на глазном дне | Пенистые клетки в тканях (костный мозг, мононуклеары, альвеолярный эпителий). Повышенное содержание сфингомиелина в биоптатах печени, костного мозга | Эффективного лечения нет. Прогноз неблагоприятный, дети рано погибают |
| Хроническая висцеральная форма (тип В) | То же | Нормальное развитие в первые годы жизни | Гепато- и спленомегалия без вовлечения ц.н.с. | Пенистые клетки в тканях (костный мозг, мононуклеары), альвеолярный эпителий. Низкая активность сфингомиелиназы в фибробластах кожи | Прогноз неблагоприятный, но летальный исход наступает в подростковом возрасте |
| Маннозидоз | -Маннозилаза | Ранний возраст (1—3 года) | Вначале частые острые респираторные вирусные заболевания. отиты: задержка развития, нарушение речи. аномалии поведения; атаксия, глухота, грубые черты лица, дизостозы, помутнение хрусталика, роговицы, миопия, гепато- и спленомегалия  | -Маннозидаза лейкоцитов | Возможность пренатальной диагностики |
| **Муколипидозы** |
| GM-гангиозидозТип I (детский) | Кислая -галактозидаза | Вскоре после рождения | Задержка физического, а позднее нервно-психического развития, судороги, гепато- и спленомегалия, мышечная гипотония, грубые черты лица, макроглоссия, кифосколиоз, затем децеребрационная ригидность, вишнево-красное пятно на глазном дне | Обнаружение вакуолей в фибробластах, «вишневой косточки» на сетчатке, выделение олигосахаридов с мочой, низкая активность фермента в лейкоцитах | Летальный исход от пневмонии в возрасте до 2 лет |
| Тип II (ювенильный) | То же | 1 год | Атаксия, задержка физического развития, потери координации движения, прогрессирование нервно-психических проявлений: спастическая ди- и тетраплегия, судороги, страбизм, нистагм. Слепота | То же (но «вишневая косточка» на сетчатке отсутствует) | Прогноз неблагоприятный. но летальный исход наступает позднее |
| Тип III (взрослый) | То же | То же | Прогрессирующая спастическая ди- и тетраплегия, атаксия, медленное прогрессирование интеллектуальных нарушений | Тоже | Прогноз неблагоприятный |
|   |
| I-клеточная болезнь, болезни клеток с включениями (инклюзионно-клеточная болезнь), псевдо-Гурлер синдром, GM2-ганглиозидоз | Множественная недостаточность лизосомных гидролаз | С периода новорожденности | Задержка роста, грубые черты лица, макроглоссия, кифоз, большой живот, грыжи, тугоподвижность суставов (сходство с синдромом Гурлер), глубокое отставание в нервно-психическом развитии; систолический шум в сердце, размеры печени и селезенки не увеличены | Обнаружение клеток с вакуолями в тканях, отсутствие изменений в спектре мукополисахаридов мочи | Летальный исход от сердечно-легочной недостаточности в возрасте до 4 лет |
| Болезнь Тея — Сакса, GM2-ганглиозидоз, тип I; амавротическая идиотия | N-ацетил-гексозаминидаза А | 3—6 мес. жизни | Кукольное лицо, задержка физического и нервно-психического развития, судороги, вишнево-красные пятна на глазном дне, слепота, глухота.Олигосахариды в моче | Определение активности фермента в крови | Дети погибают в возрасте 2—6 лет. Возможна пренатальная диагностика |
| Болезнь Сандхоффа; GM2-ганглиозидоз, тип II. Встречается реже, чем болезнь Тея — Сакса | N-ацетил-гексозаминидазы А и В | Ранний возраст | Клинически сходна с болезнью Тея — Сакса | То же | Прогноз такой же, как при болезни Тея — Сакса |
| Болезнь Гоше (глюкоцереброзид липидоз).Детская острая прогрессирующая форма нейропатическая | Кислая -глюкозидаза | 6-й месяц жизни | Ригидность затылочных мышц, мышечная гипертензия, страбизм, стридор, судороги, апатия, гепато- и спленомегалия, пневмонии | Пенистые клетки Гоше в лимфатических узлах, печени, селезенке, других органах; в клетках мочевого осадка. Определение -глюкозидазы в лейкоцитах. Определение цереброзидов в фибробластах и клетках мочи | Методы лечения не разработаны. Частичная спленэктомия. Летальный исход на1 -м году жизни |
| То же, ювенильная подострая форма | То же | 1—2-й годы жизни | Гепато- и спленомегалия, лихорадка, абдоминальные колики, гипертония мышц, гиперрефлексия, хореоатетоидные движения, анемия, тромбоцитопения | То же | Прогноз неблагоприятный |
| То же, хроническая висцеральная форма взрослого типа | То же | Проявляется у взрослых | Боли в костях, деформации, некрозы, переломы, увеличение размеров селезенки и печени, анемия. Коричневая пигментация кожи | То же | Прогноз неблагоприятный |
| Болезнь Краббе (глобоидно-клеточная лейкодистрофия) | Галакто-цереброзид--галактозидаза | Первые недели и месяцы жизни, иногда в воззасте 2—5 лет | Повышение нервно-мышечной возбудимости, лихорадочные кризы, рвота, нарушение нервнопсихического развития, опистотонус, судороги, гидроцефалия, атрофия зрительных нервов, слепота, глухота, децеребрационная ригидность | Определение фермента в лейкоцитах, биоптатах печени, фибробластах; глобоидные клетки в ц.н.с. (гистиоциты с аккумулированным галактозилцерамидом) | Методы лечения не разработаны. Прогноз неблагоприятный. Возможна пренатальная диагностика (определение активности фермента в ворсинах хориона) |
| Метахроматическая лейкодастрофия. Частота 1:40 000 | Арилсульфатаза А (галактозил-3-сульфатцерамидсульфатаза) | 9 мес. — 2 года | Повышенная нервно-мышечная возбудимость, нарушение нервно-психического развития, атаксии, некоординированные движения, мышечная гипотония или спастическая параплегия ног. Серая депигментация пятна зрительного нерва; прогрессирование болезни | Определение активности изоферментов арилсульфатазы А, В, С в фибробластах, лейкоцитах; метахроматические включения в клетки биоптатов, а также в клетках мочевого осадка. Накопление галактозил-3-сульфатцерамида в тканях | Методы лечения и профилактики не разработаны |
| Поздняя форма | То же | 5—10 лет | Аномалии поведения, нарушение зрения, медленная регрессия нервно-психического развития, психические отклонения, сходные с шизофренией | То же | То же |
| Болезнь Фабри (церамид-тригексозидоз, гликосфинголипидоз, диффузная ангиокератома). Частота 1: 40 000 | Церамид-тригексозидаза | 5—15 лет | Поражение кожи, темно-красные телеангиэктазии, ангиокератома, боли в конечностях, аневризмы, тромбозы в сетчатке глаз, поражение почек с развитием хронической почечной недостаточности, сердечная недостаточность, иногда церебральные симптомы, головные боли, судороги, гемиплегия, афазия | Недостаточность фермента определяется в плазме крови, моче. Выявление мутации с помощью ДНК-зонда. Повышенное содержание ди- и тригексозилцерамидов в плазме крови и моче | Методы лечения отсутствуют. Разработаны методы пренатальной диагностики |
| **Лизосомные ферментопатии (гликопротеинозы)** |
| Сиалидоз тип I | Нейраминидаза | 8—12 лет | Миоклонус, боли в конечностях, полиневропатия, вишнево-красные пятна на глазном дне | Олигосахариды, сиаловая кислота в моче. Определение активности нейраминидазы в культуре фибробластов | Лечение не разработано. Прогноз плохой |
| Тип II | То же | Новорожденные — 4-й год жизни | То же | То же | То же — летальный исход в возрасте 4—5 лет |
| Фукозидоз тип I | -Фукозидаза печени, лейкоцитов плазмы | Грудной возраст (5—8 мес.) | Мышечная гипотония, сменяющаяся гипертонусом, задержка развития, переходящая в глубокое отставание (деменция), грубые черты лица, кифоз (не всегда), увеличение размеров печени, селезенки, частые респираторные инфекции | Вакуолизированные лимфоциты в крови. Льюис-антиген в эритроцитах. Повышение содержания натрия и хлора в поте. олигосахариды мочи | Возможно исследование альфа-фукозидазы в клетках амниотической жидкости для пренатальной диагностики |
| Тип II | То же | Ранний возраст (1—2 года) | Нарушение походки, атаксия, задержка нервно-психического развития, гипотония мышц или гипертонус, телеангиэктазии на коже, увеличение печени и селезенки, кифосколиоз, повторные вирусные инфекции | То же, но содержание натрия и хлора в потовой жидкости в пределах нормы | То же |
| **Ферментопатия обмена соединительной ткани** |
| Гиперлизинемия | Лизин-кето-глютаратредуктаза | 2-й год жизни и старше | Задержка нервно-психического и физического развития, костные аномалии | Определение содержания лизина в плазме, фермента в биоптатах печени | Ограничение белка (лизина) в диете |
| Синдром Элерса — Данлоса (около 14 подтипов). Наследование аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное, сцепленное с полом | Лизил-гидро-ксилаза | Вскоре после рождения | Задержка физического и нервно-психического развития, чрезмерная растяжимость суставов, кожи, грыжи, кифосколиоз, плохое заживание ран, варикозные расширения вен, пролапс митрального клапана, иногда — прогерия. Марфаноподобный синдром | Определение содержания гидроксилизина в биоптатах кожи, активность лизил-гидроксилазы в фибробластах | Аскорбиновая кислота (большие дозы) |
| **Другие аномалии обмена, связанные с ферментопатиями** |
| Синдром Леша— Найхана (наследование рецессивное, сцепленное с полом). Описано более 100 больных | Гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза | Первые месяцы жизни | Рвота, гипотония мышц, задержка психомоторного развития. Позднее гиперрефлексия, гипертонус мышц, опистотонус, самоповреждения, нефропатия, анемия | Повышение содержания мочевой кислоты в крови и моче. Определение активности фермента в эритроцитах, биоптатах печени | Аллопуринол, щелочные минеральные воды Разработан метод пренатальной диагностики. |
| Острая перемежающаяся порфирия. Частота 1:50 000 | Синтетаза уропорфириногена (порфобилиноген-деаминаза) | Подростковый возраст | Приступы болей в животе, запоры, задержка мочеотделения. Судороги, психотические состояния, парестезии, артериальная гипертензия | Определение амино-левулиновой кислоты в крови, порфобилиногена в моче | Диета, обогащенная углеводами, психотропные препараты |
| **Лейкоцитарные ферментопатии** |
| Тяжелая комбинированная иммунологическая недостаточность | Аденозиндезаминаза лимфоцитов | 3—6 мес. жизни | Задержка развития, лимфопения, гнойничковые заболевания кожи, гнойные отиты, септический процесс, грибковый сепсис, рахитоподобные изменения костей | Исследование общего числа лимфоцитов, их субпопуляций. Определение активности ферментов в эритроцитах | Антибиотики, переливание крови; разрабатывают методы генной терапии |
| То же | Пурин-нуклеотид-фосфорилаза лимфоцитов | То же | Синдром иммунодефицита, Т-клеточная недостаточность. Рецидивирующие микробно-воспалительные заболевания легких, кожи, хронические вирусные инфекции | То же | То же |
| Хроническая гранулематозная болезнь. Описано наследование, сцепленное с полом. Частота не установлена | Оксидаза НАД- и НАДФ-фагоцитов | Ранний возраст | Рецидивирующие гнойные процессы и образование множественных гранулем в легких, печени и др. органах, остеомиелиты, гепато- и спленомегалия. Перикардиты; септический процесс | Выявление нейтрофильного лейкоцитоза. Исследование дыхательного «взрыва» фагоцитов, NBT-тест, фагоцитарные функции | Антибиотики. Прогноз неблагоприятный |
| Дефицит миелопероксидазы. Частота 1: 2000 | Миелопероксидаза | То же | Повторные микробно-воспалительные заболевания легких, грибковые инфекции | Определение фагоцитарных функций, миелопероксидазы | Прогноз более благоприятный, чем при хронической гранулематозной болезни |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

*Библиогр.:* Вельтищев Ю.Е. и др. Обмен веществ у детей, М., 1983; Врожденные и приобретенные энзимопатии, под ред. Т. Ташева, пер. с болг., М., 1980; Детские болезни, под ред. А.Ф. Тура и др., с. 564, М., 1985; Руководство по педиатрии, под ред. Р.Е. Бермака и В.К. Вогана, пер. с англ., т. 6, М., 1989.

**Ферментопатия**

**Ферментопатия** ( \_la. fermentopathia; фермент + греч. \_la. pathos страдание, болезнь; син. "энзимопатия ") — общее название [болезней](http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/16576) или [патологических состояний](http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/64674), развивающихся вследствие отсутствия или нарушения активности каких-либо ферментов.
\* Смысл понятия близок, но не тождественнен более раннему, несколько размытому и редко используемому в настоящее время термину идиосинкразия.

**Общие сведения**

Появлению понятия ферментопатия способствовали успехи биологической и аналитической химии, позволившие различать изоферменты и определять концентрацию их метаболитов в жидкостях и тканях организма.

Генетика позволила определить причину ферментопатий, создать карту наследственных заболеваний человека (см. Список наследственных заболеваний). Многие заболевания проявляются, как крайняя форма ферментопатии, когда недостаточность активности определённых ферментов или их отсутствие в условиях пищевой, химической или физической нагрузки приводят к формированию патологического процесса.

**Виды ферментопатий**

\* **Ферментопатия алиментарная** ( \_la. fermentopathia alimentaria) — развивается при хроническом расстройстве питания, чаще при белковом голодании;
\* **Ферментопатия наследственная** ( \_la. fermentopathia hereditaria) — в основе развития лежит генетически обусловленная недостаточность или отсутствие одного или нескольких ферментов.

**См. также**