

Аминқышқылы метаболизміндегі тұқым қуалайтын аурулар. Триптофан алмасуындағы бұзылыстар. Хартрап ауруы .Цистатионурия, гомоцистинурия, цистинурия, алкоптоурия себебі, клиникасы, патогенезі, диагностикасы мен емі.

DANGER

- Дайындаған; Мусаева Р
- Тобы; 703
- Қабылдаған; Таубаева Б

● **Триптофан** является одной из 8-ми незаменимых для взрослого человека аминокислот. Относится к ароматическим альфа-аминокислотам, химическое название: бета-индолиламинопропионовая кислота. Существуют две оптически изомерные формы - L и D, а также рацемат (DL).

- работы нервной системы
- полноценного отдыха
- Релаксации

Эта аминокислота выполняет в организме две важные функции.

1. **Синтез ниацина** (витамина B3) в печени.
2. **Синтез серотонина**. Так называемый "гормон счастья"



Болезнь Хартнупа



- Болезнь Хартнупа — это редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена аминокислот (триптофана, лизина, метионина, глицина) – главного строительного материала для белков и мышечных тканей. Проявляется поражением кожи и нервной системы.
- Клинические проявления данного заболевания разнообразны. Но наиболее характерными являются кожные и неврологические симптомы.

Этиопатогенез

- При синдроме Хартнупа (имя больного, родители которого были двоюродными братом и сестрой) в результате **дефекта транспортных систем** эпителиальных клеток кишечника и почечных канальцев возникает снижение всасывания (**мальабсорбция**) триптофана в слизистой кишечника и уменьшение его реабсорбции в канальцах почек.
- Отмечается **гипераминоацидемия** с отсутствием триптофана в крови, в моче преобладают производные триптофана. Так как триптофан необходим для **синтеза** эндогенного витамина РР, то клиническая картина характеризуется признаками недостаточности **витамина В3** (РР, ниацина).

- Причиной данного заболевания является мутация гена, который отвечает за обмен аминокислот, в первую очередь за обмен триптофана.
- Выделяют два механизма патогенеза (возникновения и развития болезни):
 - нарушается всасывание триптофана в кишечнике. Тем самым он накапливается там и под действием микроорганизмов тонкой кишки подвергается расщеплению до продуктов, которые оказывают токсическое действие на организм, в первую очередь на центральную нервную систему и кожу;
 - повышается выделение аминокислот почками. В моче обнаруживаются аминокислоты, которых в норме не должно быть. Из-за снижения уровня триптофана в организме нарушается синтез **витамина РР**, что и проявляется соответствующей клиникой (изменение кожи, слизистых оболочек, нарушения со стороны пищеварительной системы).

Болезнь Хартнупа

Недостаточность переносчиков для триптофана и нейтральных АК

Накопление триптофана в кишечнике







Расщепление триптофана с образованием производных индола

Диарея,
боли в
животе

Дефицит
вит. PP

Токсическое действие
на кожу и ЦНС

Кожа

- Чаще поражению подвергаются воздействию солнечных лучей, а именно кожа лица, шеи, тыл кистей и стоп, нижняя треть предплечий и голеней.  солнечный ожог
- Через 1-1,5 недели  грязновато-коричневатый оттенок  становится сухой  начинает шелушиться, истончаться, сморщиваться  болезненные трещины;
- Поражение кожи верхних и нижних конечностях 
« пеллагроидных перчаток» и « пеллагроидных сапожек».
- На лице высыпания располагаются на переносице, крыльях носа с переходом на щеки, таким образом напоминая бабочку. Очень редко поражается кожа на границе волосистой части головы и вокруг рта;

Синдром Хартнупа

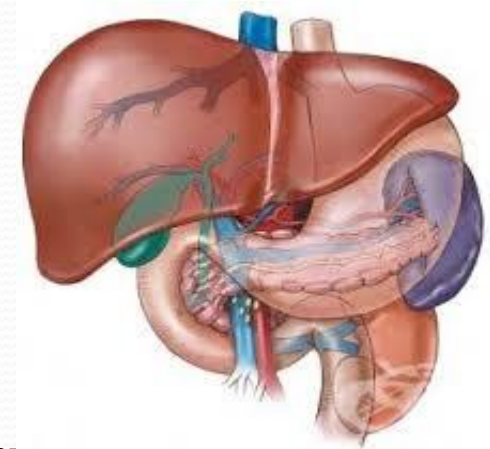


Meduniver.com
Телемедицина





- пальцы рук и ног утолщаются, складки в области суставов сглаживаются. Ладони приобретают желтоватый оттенок, шелушатся;
- ногти меняют форму, на их поверхности появляются поперечные полосы белого цвета.
- **Нервная система.**
 - Головные боли.
 - Бессонница.
 - Астенический синдром
 - Нарушение координации движения (тремор, шаткие, неравномерные движения, атаксия)
 - **Органы зрения:**
 - нистагм – непроизвольное движение глазами;
 - птоз – опущение верхнего века;
 - Косоглазие
- **Пищеварительная система.**
 - Снижение аппетита. повышенную утомляемость;
 - похудание; рвота, боли в животе, понос,
 - снижение внимания и аппетита;
 - боли в животе; потеря веса, увеличение печени
 - пожелтение кожи и слизистых;
 - обесцвечивание кала;
 - потемнение мочи; **симптом голубых пеленок,**



Факторы, способствующие развитию данного заболевания

- плохое питание (недоедание; употребление продуктов, в которых содержится мало животного белка, витаминов, особенно группы В);
- стрессы;
- переутомление;
- чрезмерное пребывание на солнце;
- переохлаждение.

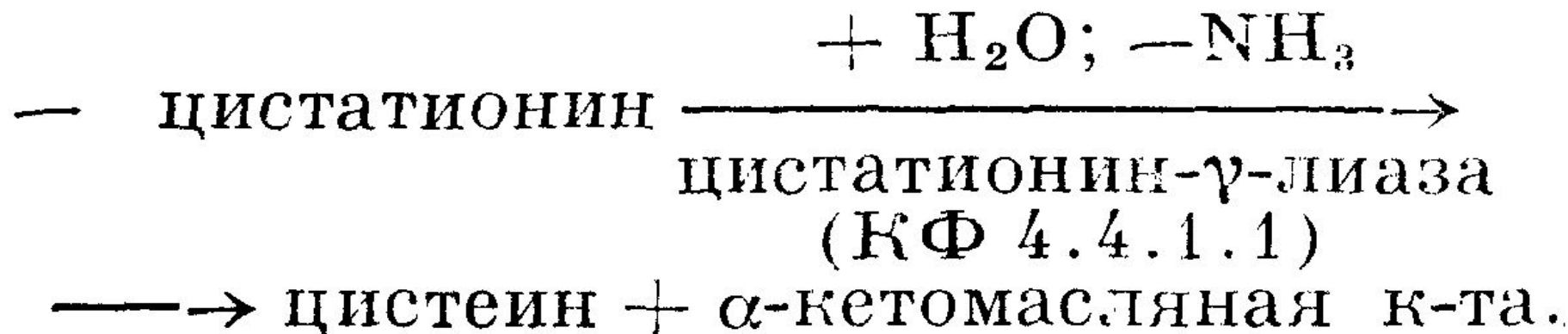
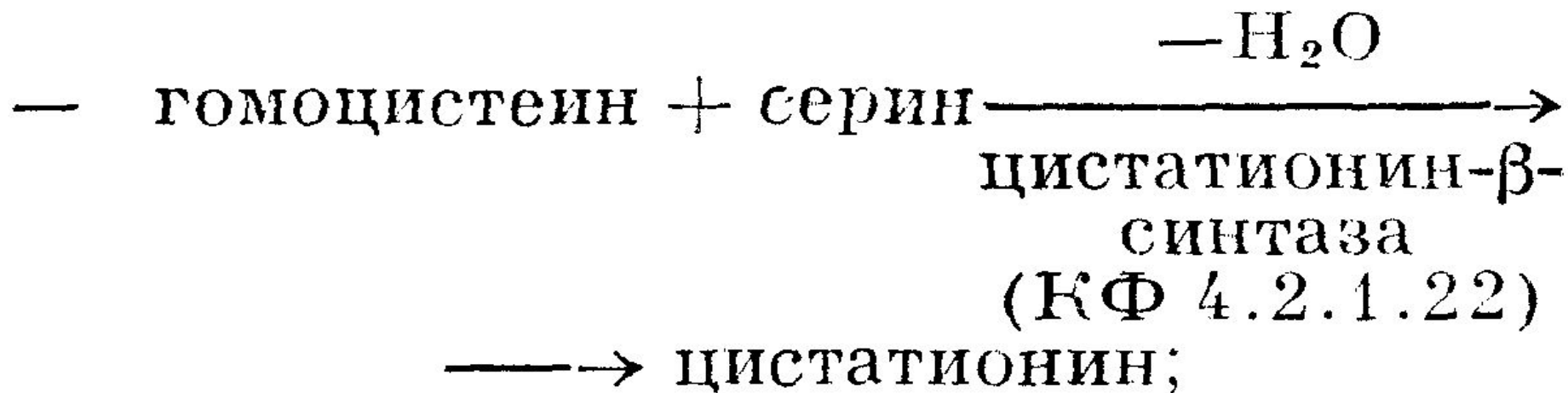
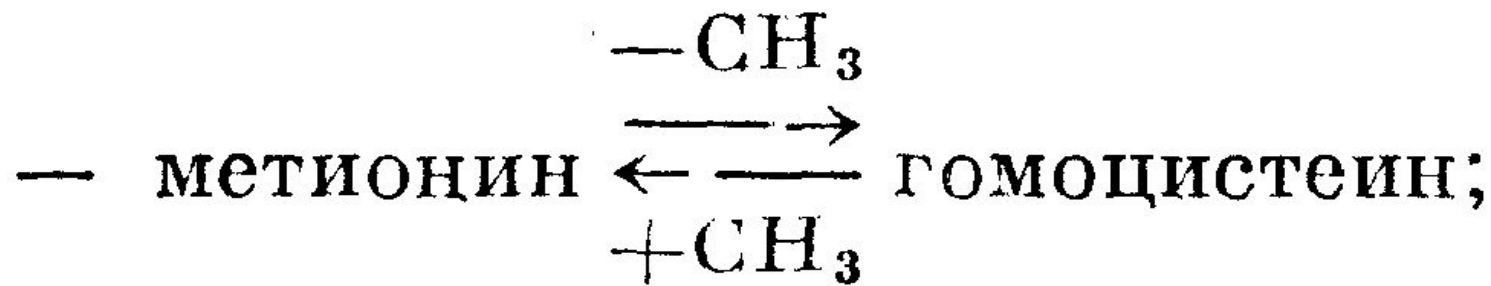
Диагностика

- Общий осмотр — видны изменения:
- Сбор анамнеза (у родственников больного выясняется наличие случаев данного заболевания).
- Жалобы заболевания
- Анализ акушерско-гинекологического анамнеза матери пациента. У женщины во время беременности при исследовании мочи может быть обнаружено снижение уровня аминокислот.
- Лабораторная диагностика:
 - снижение уровня аминокислот в сыворотке крови (триптофан, лизин, метионин, глицин);
 - увеличение уровня аминокислот с мочой.
- Необходима консультация медицинского генетика.

- Лечение болезни Хартнупа
- Больному назначают длительный прием витамина РР (никотиновой кислоты) и иных витаминов группы В. Никотиновую кислоту применяют либо в форме таблеток 3 раза в день, либо в форме инъекций в течение 15-20 дней.
- На открытых участках кожи (местно) применяют фотозащитные крема с противовоспалительным эффектом, которые защищают от воздействия солнечных лучей.
- При сильно выраженном отеке и покраснении кожи назначают кортиостероидные мази. Их наносят тонким слоем 2 раза в день. На лице и в области складок нельзя использовать мази глюкокортикоидов, содержащие атомы фтора, так как они могут вызвать истончение кожи и появление угревой сыпи.
- При психических нарушениях показаны невысокие дозы нейрорептиков в сочетании с антидепрессантами и транквилизаторами, которые вводят внутримышечно или внутривенно.
- Соблюдение диеты. Пищевой рацион должен быть богат животными белками (мясо, печень, куриные яйца, нежирные сорта рыбы) и витаминами группы В (содержатся в пивных дрожжах, хлебе с отрубями).

ЦИСТАТИОНИУРИЯ

- (цистатинин -f- греческий $\mu\pi\omicron\upsilon\sigma$ моча) — наследственная аномалия обмена серосодержащих аминокислот, основным проявлением которой является отставание ребенка в умственном развитии.
- заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу
- При недостаточности цистатионазы происходит накопление цистатинина, определяется цистатининурия — основное биохимическое проявление заболевания. Заболевание связано с наличием метаболического блока в обмене цистатинина вследствие дефекта фермента цистатионазы, кофактором которой является пиридоксаль-5-фосфат. В результате происходит накопление цистатинина и метионина в тканях. В течение суток у больных выводится с мочой до 500 мг цистатинина (в норме — до 10 мг). Однако в крови цистатинин не обнаруживается.





ВИТАМИН

B₆

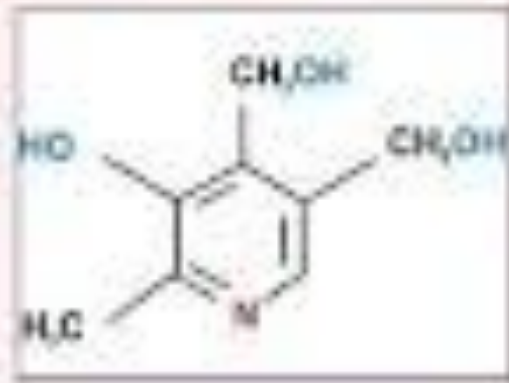
Участие в обмене аминокислот, жиров, работе нервной системы, снижает уровень холестерина.
 При недостатке - анемия, дерматит, судороги, расстройство пищеварения



СЫРОДОЗЫ



Содержится:
 сое, бананах,
 в морепродуктах,
 картофеле,
 моркови,
 бобовых



- Клиническая картина характеризуется задержкой умственного развития ребенка. У некоторых больных с цистатионинурией выявляются тромбоцитопения, эндокринные нарушения в виде гипопитуитаризма. Однако большинство исследователей расценивают эти нарушения как сопутствующие заболевания. Редко цистатионинурия обнаруживается у клинически здоровых детей.
- Диагноз устанавливают на основании биохимического исследования мочи (цианид-нитропруссидный тест, хроматографическое исследование мочи).

Гомоцистинурия

- Это наследственное заболевание из группы аминокислотопатий, обусловленное нарушением метаболизма серосодержащих аминокислот, в первую очередь метионина. Относится к классу редких (орфанных) заболеваний. Частота в популяции составляет 1 случай на 200 000 новорожденных.
- Заболевание вызвано дефицитом фермента цистатиона-синтазы (CbS), участвующего в преобразовании метионина в цистеин, проявляется при наличии гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *CBS*, локализованном на длинном плече хромосомы 21 (21q22). Тип наследования аутосомно-рецессивный.
- При классической гомоцистинурии вследствие недостаточности цистатион-?-синтазы нарушается цикл преобразования (метилирования и деметилирования) серосодержащей аминокислоты метионина.
- Эти изменения выражаются в повышении уровня метионина и гомоцистеина в сыворотке крови, появлении гомоцистина (не содержащегося в норме в тканях и биологических жидкостях человека) и уменьшении содержания цистина в крови

Генная патология

- Патогенез гомоцистинурии:

блок В-цистатионинсинтазы



снижение синтеза цистатионина



метаболическое повреждение ЦНС,
умственная отсталость



накопление метионина



Генная патология

- Патогенез гемоцистинурии:

блок в-цистатионинсинтазы

усиление синтеза сульфатированных
протеогликанов

вторичные изменения соединительной ткани

патология
ССС

костные
деформации

подвывих
хрусталика

Генная патология

- Патогенез гемоцистинурии:

появление гемоцистина в тканях и жидкостях организма



- Установлено, что появление и увеличение концентрации гомоцистина в сыворотке крови способствует образованию некротически-дегенеративных участков в почках, селезенке, слизистой оболочке желудка и кровеносных сосудах с последующей агрегацией на них тромбоцитов.
- Известно, что гомоцистин активирует фактор Хагемана, способствуя процессу тромбообразования, обладает низкой растворимостью и может оседать в патологически измененной интиме сосуда, предрасполагая к образованию тромбов.
- гомоцистинурии выделяют V_6 -зависимую и V_6 -резистентную формы заболевания

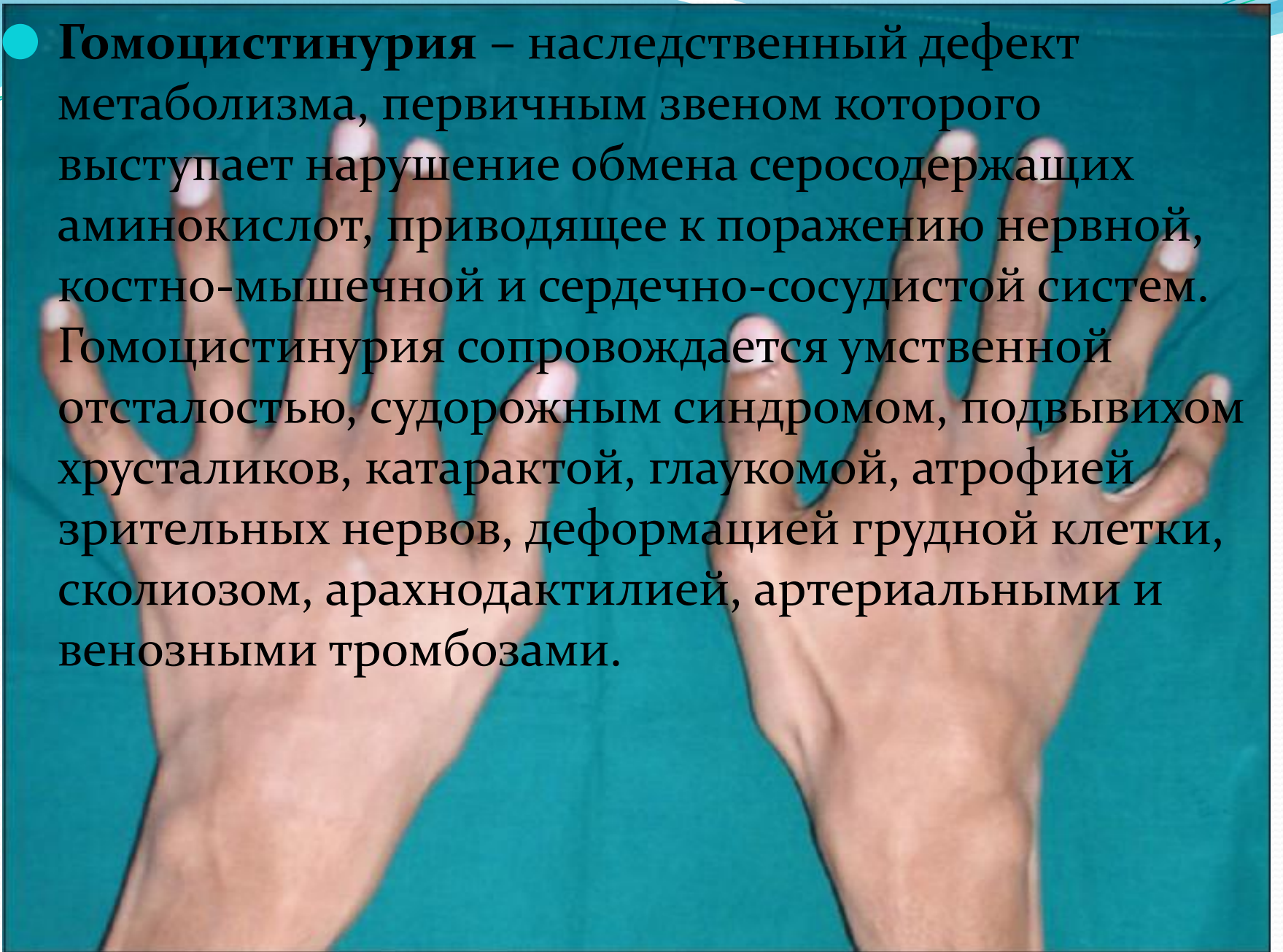
Генная патология

- **Гомоцистинурия** – наследственное нарушение обмена метионина
1:50.000-250.000



Черепно-лицевые и костно-мышечные дизморфии 50

- **Гомоцистинурия** – наследственный дефект метаболизма, первичным звеном которого выступает нарушение обмена серосодержащих аминокислот, приводящее к поражению нервной, костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем. Гомоцистинурия сопровождается умственной отсталостью, судорожным синдромом, подвывихом хрусталиков, катарактой, глаукомой, атрофией зрительных нервов, деформацией грудной клетки, сколиозом, арахнодактилией, артериальными и венозными тромбозами.



Поражение органов при гомоцистинурии



Симптомы гомоцистинурии

- Проявления гомоцистинурии нарастают постепенно. Дети рождаются без каких-либо специфических отклонений. В течение первого года жизни развивается умеренно выраженная гипотрофия. Попытки устранить отставание в весе и росте за счет дополнительного введения в рацион белка в виде кефира или творога лишь усугубляют течение заболевания: нарастает дефицит массы тела, нарушается сон, ребенок становится раздражительным и плаксивым, отмечается позднее закрытие родничков, деформации конечностей, задержка психомоторного развития.
- Обычно ярко выраженная клиника гомоцистинурии развивается в течение первых 10 лет жизни, однако часто диагноз становится очевидным уже в раннем детском возрасте.

Подвывих хрусталика при гомоцистинурии



MedicalPlanet.ru
избранное по медицине





Рис. 14.4. Гомоцистинурия. Далеко зашедшая глаукома у мальчика с характерным белокурым цветом волос. Глаукома обусловлена наличием поздно выявленной дислокации хрусталика вперед



- Поражение опорно-двигательного аппарата включает килевидную деформацию грудной клетки, арахнодактилию, кифосколиоз, остеопороз, искривление голеней, полую стопу или плоскостопие, готическое нёбо. Практически половина пациентов с гомоцистинурией сталкивается с артериальными тромбозами (окклюзией церебральных, коронарных, почечных и периферических сосудов), а также венозными тромбозами (ТЭЛА).
- У них намечается высокий рост, диспропорциональное телосложение (тонкие удлиненные конечности и укороченное туловище), голубые глаза, редкие светлые волосы. У них часто встречаются эритематозные пятна в области скуловых дуг, телеангиэктазии. Внешние проявления гомоцистинурии обладают определенным сходством с синдромом Марфана, однако для последнего не характерно снижение интеллекта и ряд других проявлений.

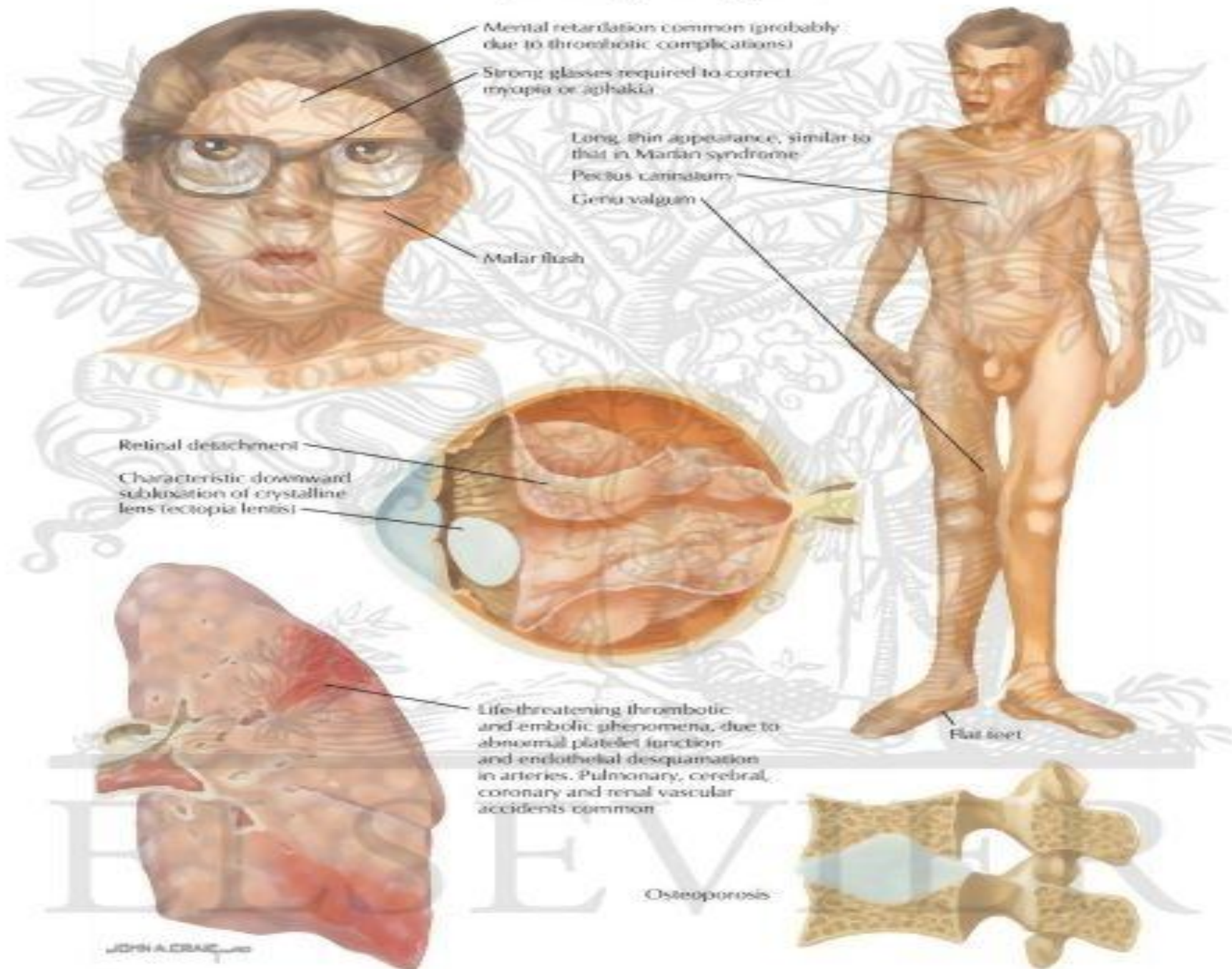
Генная патология

● Гомоцистинурия



Астеническое телосложение, высокий рост, арахнодактилия, зубо-челюстные нарушения

Homocystinuria—Signs and Symptoms



Гомоцистинурия

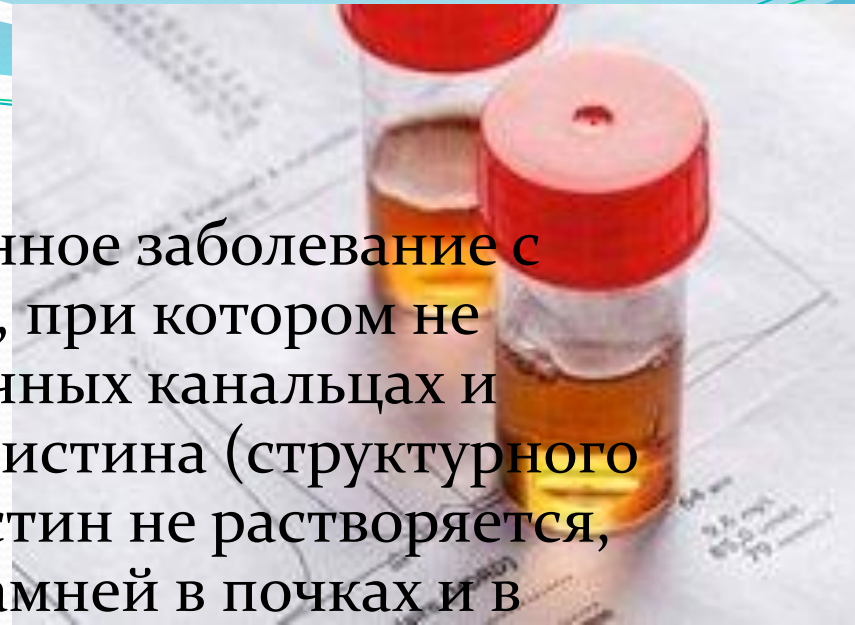


- Диагностика гомоцистинурии включает медико-генетическое консультирование, биохимическое исследование крови и мочи, офтальмологическое обследование, рентген-диагностику костной системы. Диагноз устанавливается с помощью биохимического исследования крови и мочи: при гомоцистинурии в моче, плазме крови, ликворе обнаруживаются значительные количества гомоцистина, повышение содержания метионина при сниженном уровне цистина. В биоптатах кожи и печени выявляется специфический ферментативный дефект.
- Рентгенологическое исследование трубчатых костей и позвоночника обнаруживает системный остеопороз. На ЭЭГ регистрируются нарушения биоэлектрической активности головного мозга, иногда пароксизмального характера. Консультация офтальмолога позволяет подтвердить характерные для гомоцистинурии нарушения со стороны зрительной

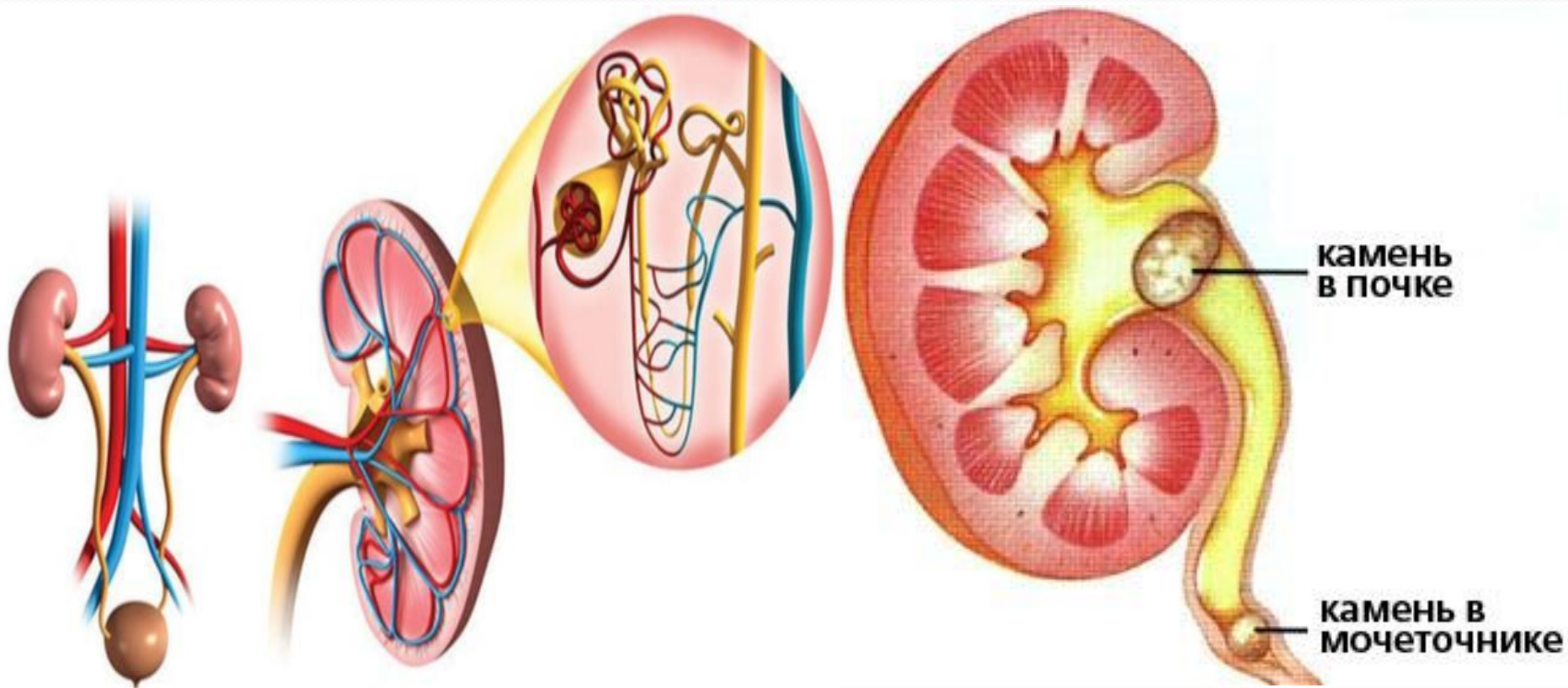
- Терапия гомоцистинурии проводится с учетом формы заболевания и включает диетическое питание, прием витаминов группы В.
- Лечебная тактика зависит от формы заболевания (В6-зависимой или В6-резистентной) и во многом схожа с лечением фенилкетонурии. При В6-резистентной форме гомоцистинурии необходимо соблюдение низкобелковой диеты, основанной на ограничении поступления в организм метионина.

Цистинурия

- Цистинурия — это наследственное заболевание с нарушением белкового обмена, при котором не происходит всасывание в почечных канальцах и тонкой кишке аминокислоты цистина (структурного компонента белка). Так как цистин не растворяется, это приводит к образованию камней в почках и в мочевом пузыре, а в дальнейшем — к закупорке мочевыводящих путей и инфицированию. Из-за недостатка фермента аминокислоты не всасываются в кишечнике и почечных канальцах, а выделяются в большом количестве с мочой. Так как цистин (незаменимая аминокислота) не растворяется, это приводит к образованию камней в почках и в мочевом пузыре.



- **Признаки болезни: интенсивные боли в поясничной области либо в боку, учащенное болезненное мочеиспускание, примесь крови в моче, в дальнейшем возможно повышение артериального (кровяного) давления и развитие хронической почечной недостаточности.**



Цистинурия

- ❖ - наследственное заболевание, характеризующееся нарушением транспорта ряда аминокислот (цистина, лизина, орнитина и аргинина) в эпителиальных клетках канальцев почек и кишечного тракта.
- ❖ Цистинурия наблюдается при нарушениях обмена веществ, сопровождающихся накоплением в биологических жидкостях труднорастворимой аминокислоты цистина.



Форма

- **1 тип** - отсутствие транспорта цистина (незаменимая аминокислота для организма) и других аминокислот в кишечнике;
- **2 тип** - снижение до 50% транспорта цистина в почках и полное отсутствие транспорта других аминокислот в кишечнике и почках;
- **3 тип** - снижение транспорта этих аминокислот в почках при нормальном их всасывании в кишечнике

Диагностика

- Сбор анамнеза и жалоб заболевания: выраженный болевой синдром с характерной локализацией, беспокойное поведение больного, учащенное болезненное мочеиспускание.
- Общий анализ мочи: большое количество эритроцитов (красных клеток крови).
- Микроскопическое исследование мочи с обнаружением шестиугольных кристаллов желто-коричневого цвета (кристаллов цистина).
- Положительный цианиднитропруссидный тест — тест со специфическим реактивом (цианид-нитропруссид), в ходе которого моча с избыточным содержанием цистина приобретает цвет красного вина.
- Положительная йодазиновая проба. Принцип метода заключается в следующем: азид натрия и йод образуют комплекс бурого цвета, который обесцвечивается в присутствии цистина. Тест считается положительным при цистинурии, если окраска остается бурой более 5 минут (в норме бурая окраска исчезает через 2-3 минуты после добавления азиды натрия).
- Обзорная рентгенография брюшной полости.
- Экстренная внутривенная урография
- УЗИ

Лечение цистинурии

- Лечение должно быть направлено на снижение количества незаменимой аминокислоты — цистина — в организме. Оно проводится в трех направлениях:
 - соблюдение строгой диеты, которая не содержит цистина и его предшественников. Больным рекомендуют преимущественно овощные блюда, которые назначаются не более чем на месяц, после чего переводят на обычный рацион, но с исключением творога, рыбы, яиц, содержащих метионин (предшественник цистина);
 - увеличение объема жидкости с целью снижения концентрации цистина в моче. Больной должен выпивать не менее 4 литров в сутки;
 - При неэффективности консервативных методов лечения требуется операция на мочевых путях. Иногда из-за развития почечной недостаточности может оказаться необходима трансплантация почки.

A collection of medical supplies is arranged on a dark, textured surface. In the upper left, a syringe with a clear barrel and a red plunger lies horizontally. A red stethoscope is draped across the scene, its chest piece resting on a blister pack of light blue, round tablets in the lower left. To the right of the syringe, several yellow, oval-shaped pills are scattered. Further right, a white blister pack contains several yellow, round tablets. The word "Alkaptonuria" is printed in a white, typewriter-style font in the center-right area of the image.

Alkaptonuria

Алкаптонурия 1:250 тыс.-1:1 млн. людей в мире

- **Алкаптонурия** – генетически обусловленное нарушение метаболизма, характеризующееся врожденным дефицитом фермента гомогентизиназы и приводящее к неполному расщеплению гомогентизиновой кислоты, ее экскреции с мочой и отложению данного метаболита в тканях (коже, суставных хрящах, сухожилиях, склерах и др.). В основе которой лежит нарушение метаболизма тирозина, приводящее к избыточному образованию промежуточного метаболита - гомогентизиновой кислоты. Признаки алкаптонурии появляются в детстве и включают выделение быстро темнеющей на воздухе мочи, пигментацию кожи и склер, остеоартроз, нефролитиаз, охриплость голоса, дисфагию и т. д.

Генная патология

Метаболические взаимосвязи



- Алкаптонурия характеризуется следующими основными симптомокомплексами: гомогентизиновой ацидурией, охронозом и артропатией. Эти признаки возникают в разное время: окрашивание мочи существует с рождения, пигментация тканей становится выраженной к 30 годам, поражение суставов развивается на четвертом десятилетии жизни.
- Ранние признаки алкаптонурии можно заметить еще в раннем детском возрасте: **на мокрых пеленках ребенка остаются темные разводы от мочи**, которые невозможно отстирать. Из-за большого количества гомогентизиновой кислоты собранная моча при отстаивании также быстро **приобретает темно-бурый цвет**. В дальнейшем со стороны мочеполовых органов нередко развиваются пиелонефрит, мочекаменная болезнь, калькулезный простатит.
- Кожный синдром при алкаптонурии характеризуется появлением серо-коричневой пигментации на лице (в области спинки носа, вокруг губ и глаз), на шее, ладонях, животе, подмышечной и паховой области





- Типичным признаком алкаптонурии служит уплотнение и серо-голубое окрашивание ушных раковин, пигментация склеры и конъюнктивы. Диффузное отложение пигмента отмечается в хрящах гортани, что сопровождается охриплостью голоса, одышкой, дисфагией и болью при глотании. Со временем развивается кальцификация аорты и клапанов сердца, следствием чего являются атеросклероз,



Диагностика алкаптонурии

- Чаще всего алкаптонурия диагностируется еще в раннем детском возрасте, однако в ряде случаев может выявляться только по мере развития полного симптомокомплекса. Важное значение имеют указания на выделение мочи, темнеющей на воздухе; наличие пигментации и уплотнения кожи; прогрессирующее поражение позвоночника и суставов
- Рентгенологическое
- Ультразвуковое
- Эндоскопическое
- и лабораторное обследование.



Лечение алкаптонурии

- Этиопатогенетическая терапия генетической алкаптонурии на сегодняшний день не разработана. Для предотвращения избыточного образования гомогентизиновой кислоты некоторые авторы указывают на целесообразность соблюдения низкобелковой диеты. С целью улучшения метаболизма тирозина при алкаптонурии показан прием витамина С. В основном же медикаментозная терапия алкаптонурии носит симптоматический характер и включает прием нестероидных противовоспалительных средств, спазмолитиков, хондропротекторов; внутрисуставное введение гидрокортизона, гиалуроновой кислоты.

