

# Биохимическая генетика

# **Болезни обмена аминокислот у детей**

**Суммарная частота  
среди новорожденных 1:2 000 –  
1:5 000, среди детей с  
нарушением развития 1:3 – 1:5**

- Фенилкетонурия классическая 1:6  
000 – 1:7 000 новорожденных**
- Фенилкетонурия атипичная 1:30 000**
- Гистидинемия 1:30 000**

# Фенилкетонурия

- Фенилкетонурия (phenylketonuria; фенилаланин + кетоны + греч. uron моча; син.: оксифенилкетонурия, олигофрения фенилпировиноградная, Феллинга болезнь, Феллинга синдром) - наследственная болезнь, обусловленная нарушением обмена фенилаланина, проявляющаяся отставанием физического и психического развития, расстройствами движений и мышечного тонуса (гиперкинезии, дискинезии); наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

# Биохимические блоки при фенилкетонурии, алкаптонурии, врожденном гипотиреозе и глазо - кожном альбинизме.





# **Лечение классической ФКУ: диетотерапия**

- **ограничение приема белка (до 2 г/кг) и фенилаланина (10-50 мг/кг) за счет исключения высокобелковых продуктов**
- **дополнительное назначение белковых гидролизатов или смесей L-аминокислот**
- **использование специальных малобелковых продуктов на основе крахмала**

# Лечение классической ФКУ

- **Эффективность лечения зависит от сроков его начала (до 8 недель жизни) и уровня фенилаланина в крови на протяжении лечения:**
  - **в раннем возрасте до 240 мкмоль/л (4 мг%)**
  - **до 8 лет не выше 360 мкмоль/л (6 мг%)**
  - **в старшем возрасте до 480-600 мкмоль/л (8-10 мг%)**
- **Продолжительность лечения - в течение всей жизни**

# Последствия неадекватной терапии

- Низкорослость
- Переломы конечностей вследствие остеопороза
- Психопатологические расстройства:
  - снижение познавательных способностей
  - эмоционально-волевые нарушения
  - девиантное поведение
  - дисфория, фобии

# Гетерогенность ФКУ

- Классическая ФКУ
- Гиперфенилаланинемия новорожденных вследствие транзиторной незрелости печеночных ферментов.
- Атипичная ФКУ – дефицит ферментов синтеза тетрагидробиоптерина – кофермента, необходимого для нормальной активности фенилаланингидроксилазы (дефицит дигидроптеринредуктазы или дигидроптеринсинтетазы).
- Материнская ФКУ – эмбриофетопатия (умственная отсталость, микроцефалия, пренатальный дефицит массы, врожденные пороки сердца и др. органов, малые аномалии развития), возникает несмотря на соблюдение диеты матерью. В основе – редуцированная способность матери с ФКУ высвобождать достаточные количества тирозина своему плоду, ведущая к нарушению роста мозга ребенка.

# Фенилкетонурия (атипичная)

- Тип наследования – аутосомно-рецессивный
- Частота 1:30 000 новорожденных
- Локализация гена 4p15.31
- Дефицит ферментов синтеза и реактивации биоптерина - дигидроптеридинредуктазы, тетрагидроптеринсинтазы
- Патогенез - недостаточность ферментов обмена фенилаланина, тирозина и триптофана, глубокие расстройства обмена моноаминовых нейромедиаторов
- Сроки манифестации – первые месяцы жизни

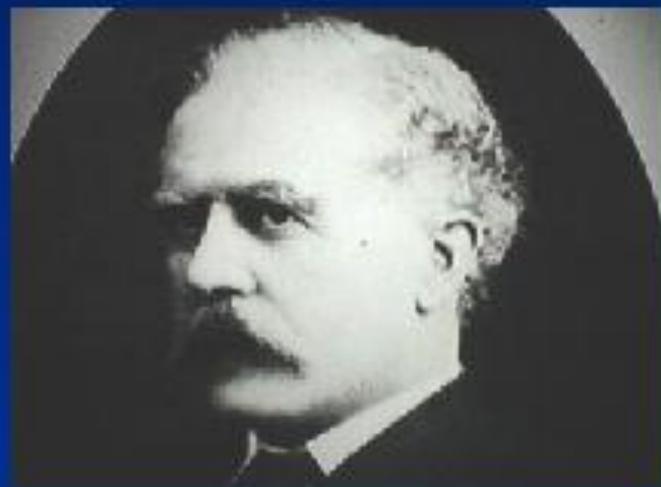
# Фенилкетонурия (атипичная)

- Клинические признаки – мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, судороги, тетрапарез, экзематозные изменения кожи, необычный запах мочи
- Лабораторные признаки – высокое содержание фенилаланина в крови и моче, положительная проба Феллинга, отсутствие падения уровня фенилаланина в крови при нагрузке биоптерином
- Лечение:
  - диета с ограничением белка и фенилаланина
  - L-ДОПА 10-15 мг/кг
  - 5-окситриптофан 10 мг/кг
  - препараты фолиевой кислоты

# Материнская фенилкетонурия (эмбриофетопатия)

- Сроки манифестации – с рождения
- Клинические признаки – умственная отсталость (75-90 %) микроцефалия (70 %), пренатальный дефицит массы (40-60 %), врожденные пороки сердца (15-20 %) и др. органов, малые аномалии развития
- Лабораторные признаки – нормальное содержание фенилаланина в крови и моче
- Лечение только профилактическое - диетотерапия для поддержания уровня фенилаланина в крови не выше 300-400 мкмоль/л

# Archibald Garrod



Garrod, Archibald E. 1902. The Incidence of Alkaptonuria: A Study in Chemical Individuality. *Lancet*, vol. ii, pp. 1616-1620.

## THE INCIDENCE OF ALKAPTONURIA: A STUDY IN CHEMICAL INDIVIDUALITY

ARCHIBALD E. GARROD

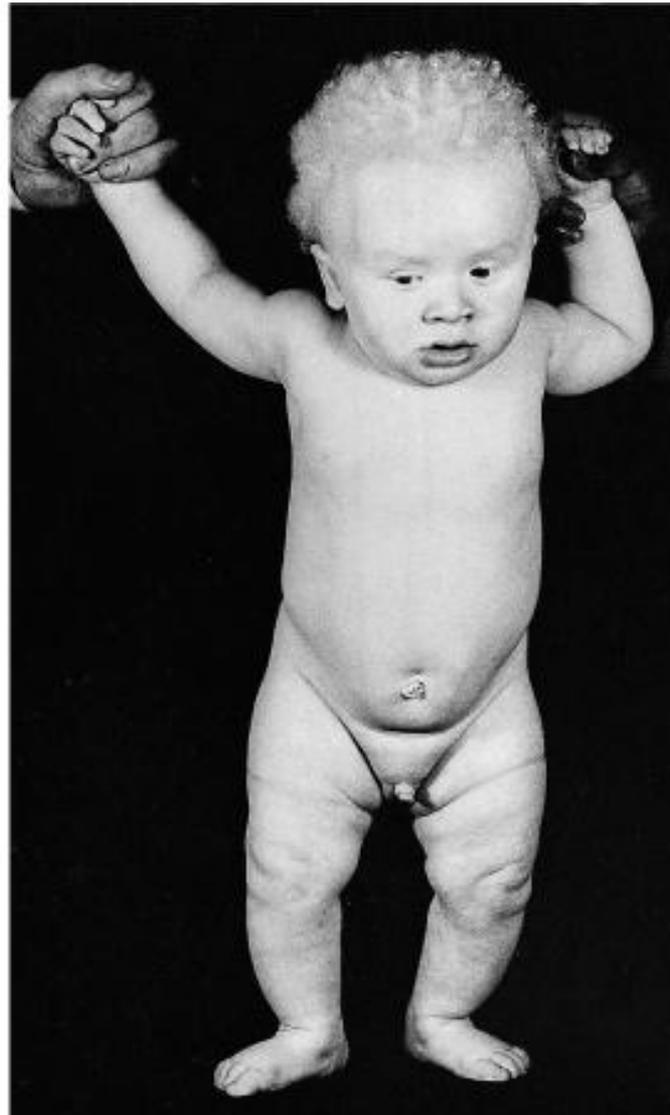
Physician to the Hospital for Sick Children, Great Ormondstreet,  
Demonstrator of Chemical Pathology at St. Bartholemew's Hospital

**A**LL THE MORE RECENT WORK on alkaptonuria has tended to show that the constant feature of that condition is the excretion of

# Биохимические блоки при фенилкетонурии, алкаптонурии, врожденном гипотиреозе и глазо - кожном альбинизме.



# Глазо-кожный альбинизм у афроамериканского ребенка



# Гомоцистинурия



# Характеристика некоторых аминоацидопатий

<b>Заболевание</b>	<b>Тип наследования</b>	<b>Ферментный дефект</b>	<b>Основные симптомы</b>
<b>Фенилкетонурия</b>	<b>A/P</b>	<b>Фенилаланин-гидроксилаза</b>	<b>Умственная отсталость, белокурые волосы и светлая кожа, экзема, эпилепсия</b>
<b>Алкаптонурия</b>	<b>A/P</b>	<b>Оксидаза гомогенизированной кислоты</b>	<b>Артрит</b>
<b>Глазо-кожный альбинизм</b>	<b>A/P</b>	<b>Тирозиназа</b>	<b>Недостаточность пигментации, дефекты глаз</b>
<b>Гомоцистинурия</b>	<b>A/P</b>	<b>Цистатион – <math>\beta</math> – синтетаза</b>	<b>Умственная отсталость, дислокация хрусталика, тромбозы, скелетные аномалии</b>

# **Нарушения обмена углеводов**

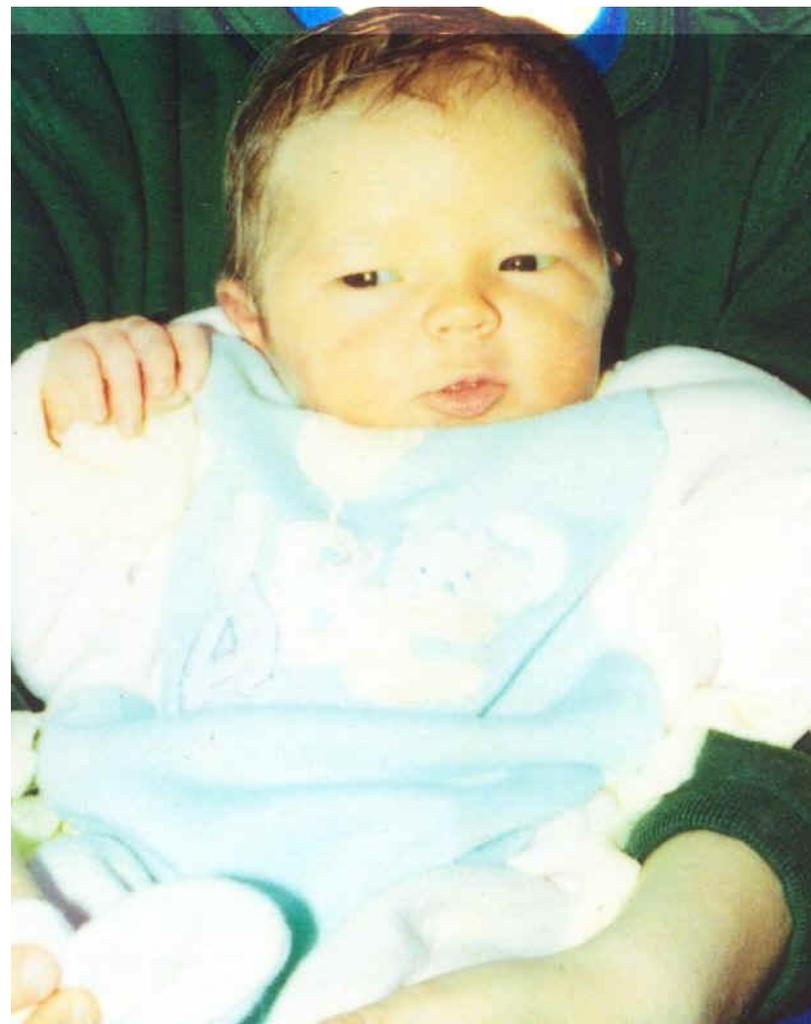
# Галактоземия

Галактоземия (galactosaemia; *галактоза* + греч. *haima* кровь; син. олигофрения галактоземическая) - наследственная болезнь, обусловленная нарушением углеводного обмена вследствие отсутствия фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы и характеризующаяся накоплением в крови галактозы, отставанием в физическом и умственном развитии, желтухой, гепатомегалией, катарактой; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

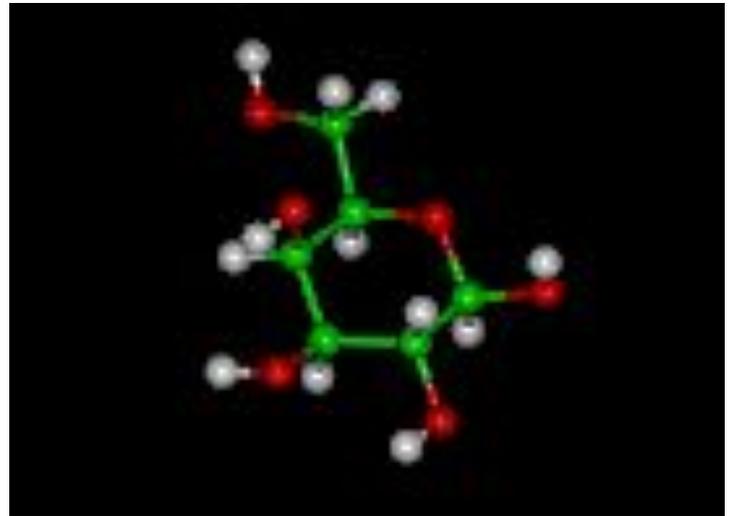
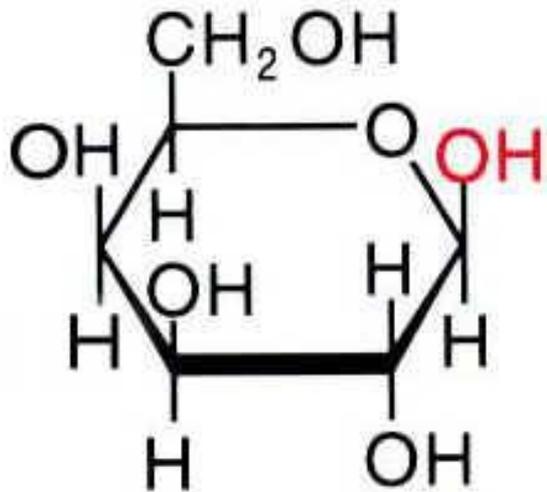
# Симптомы галактоземии



# Галактоземия



# Галактоза



**Lactose:** a sugar found in milk



Glucose



Galactose

In the body, lactose is cleaved to form glucose and galactose

Used for energy

**Normal**



GALT binds to galactose ...



... and converts it to glucose, which is then used for energy

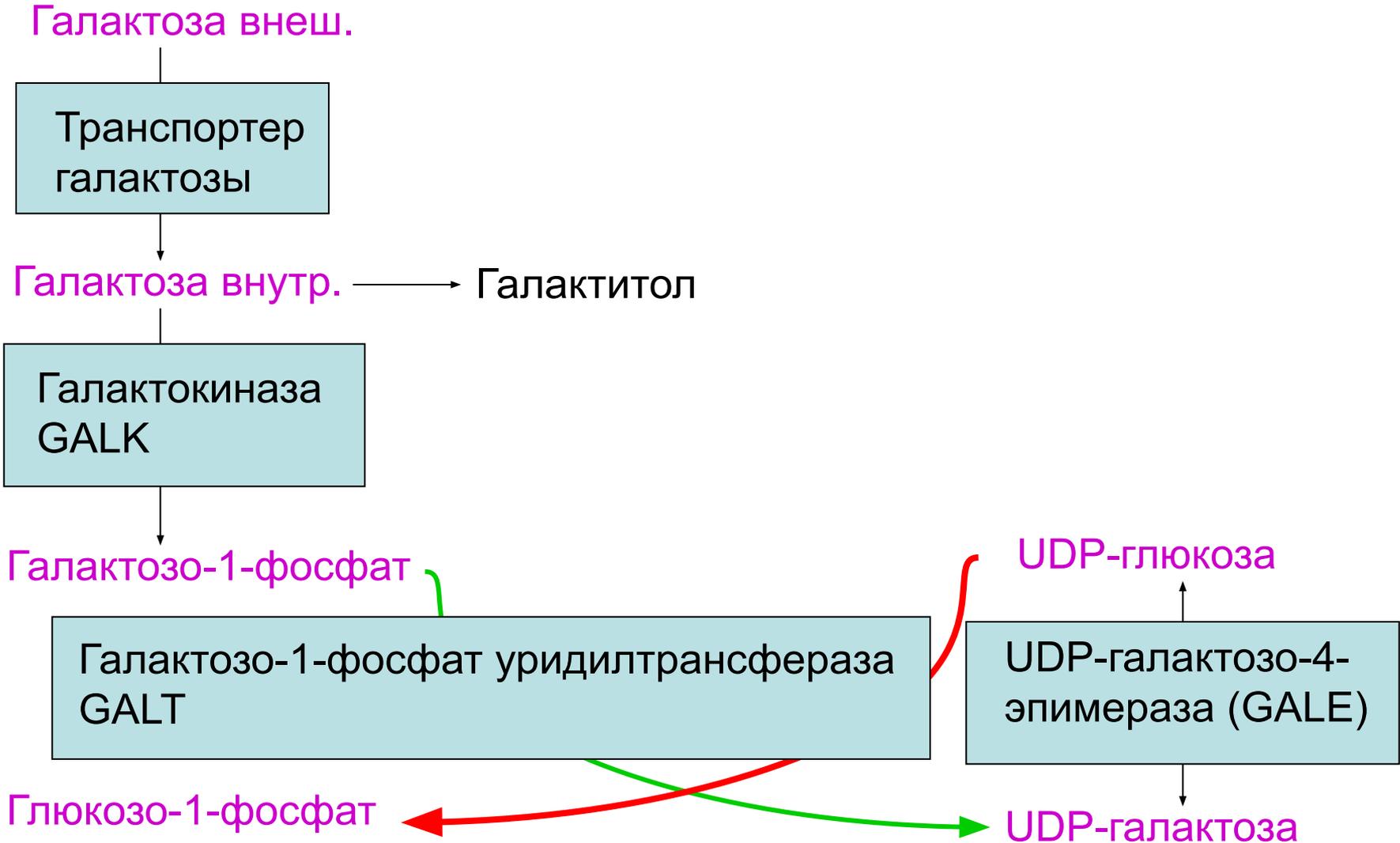
**Galactosemia**



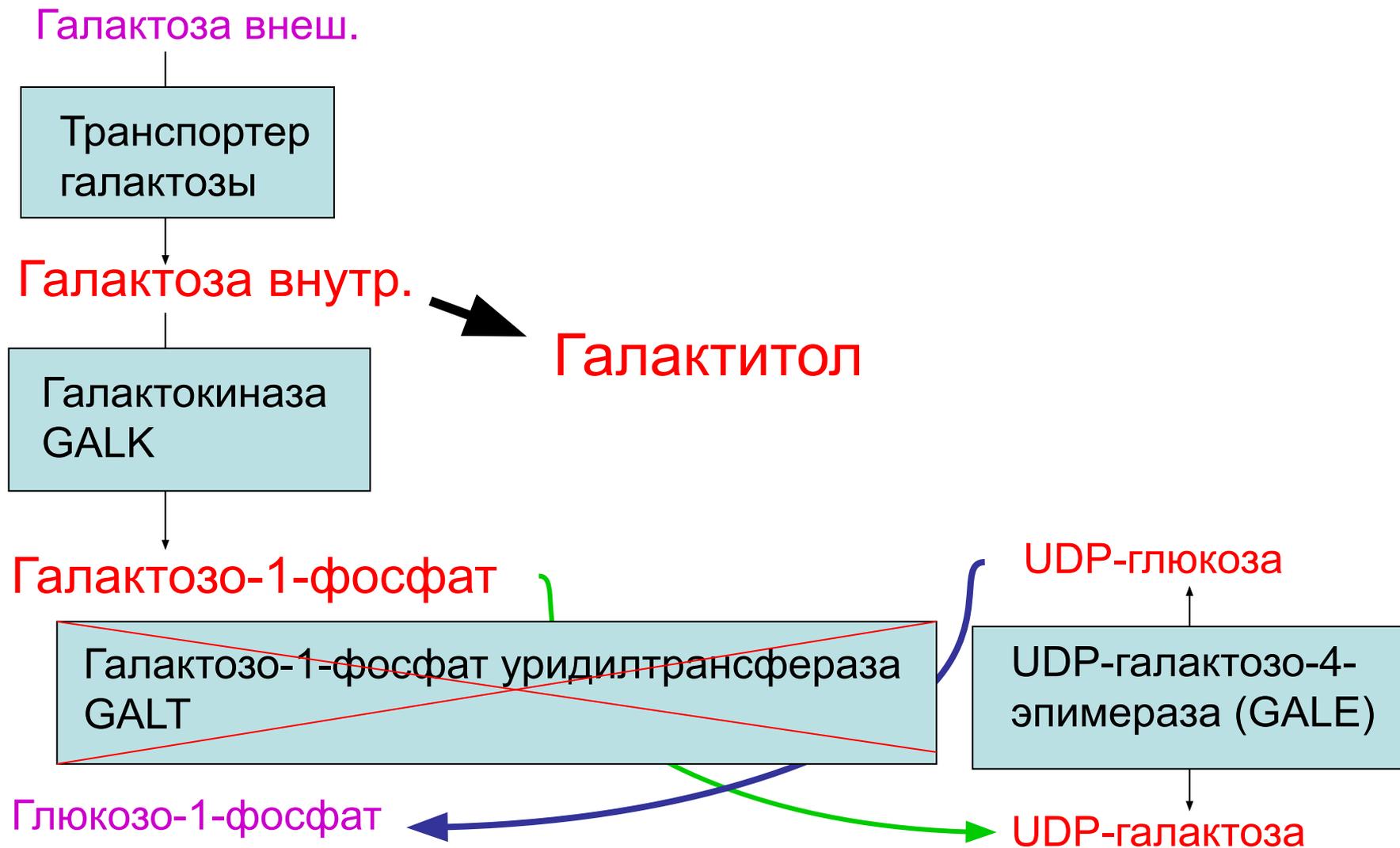
No GALT. Galactose concentration rises to toxic levels, causing:

- kidney failure
- enlarged liver
- cataracts
- brain damage

# Метаболизм галактозы



# Метаболизм галактозы при галактоземии



# Характеристика дефектов обмена углеводов

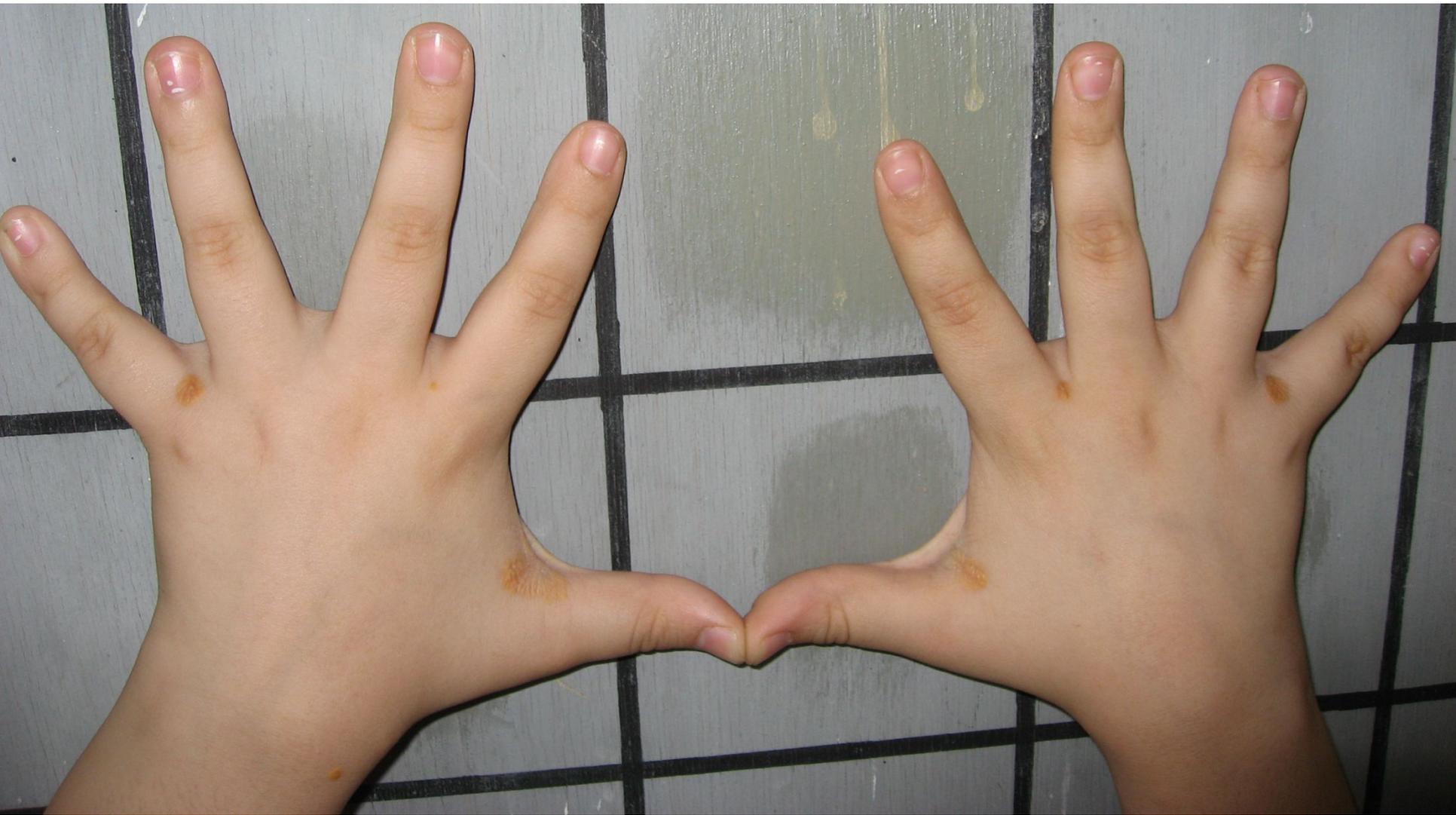
<b>Заболевание</b>	<b>Тип наследования</b>	<b>Ферментный дефект</b>	<b>Основные симптомы</b>
<b>Галактоземия</b>	<b>A/P</b>	<b>Галактозо-1-фосфат уридил-трансфераза</b>	<b>Катаракта, умственная отсталость, цирроз печени</b>
<b>Наследственная непереносимость фруктозы</b>	<b>A/P</b>	<b>Фруктозо-1-фосфат альдолаза</b>	<b>Задержка роста, рвоты, судороги, желтуха</b>

# **Нарушения обмена жиров**

# Множественные ксантомы при семейной гиперхолестеринемии



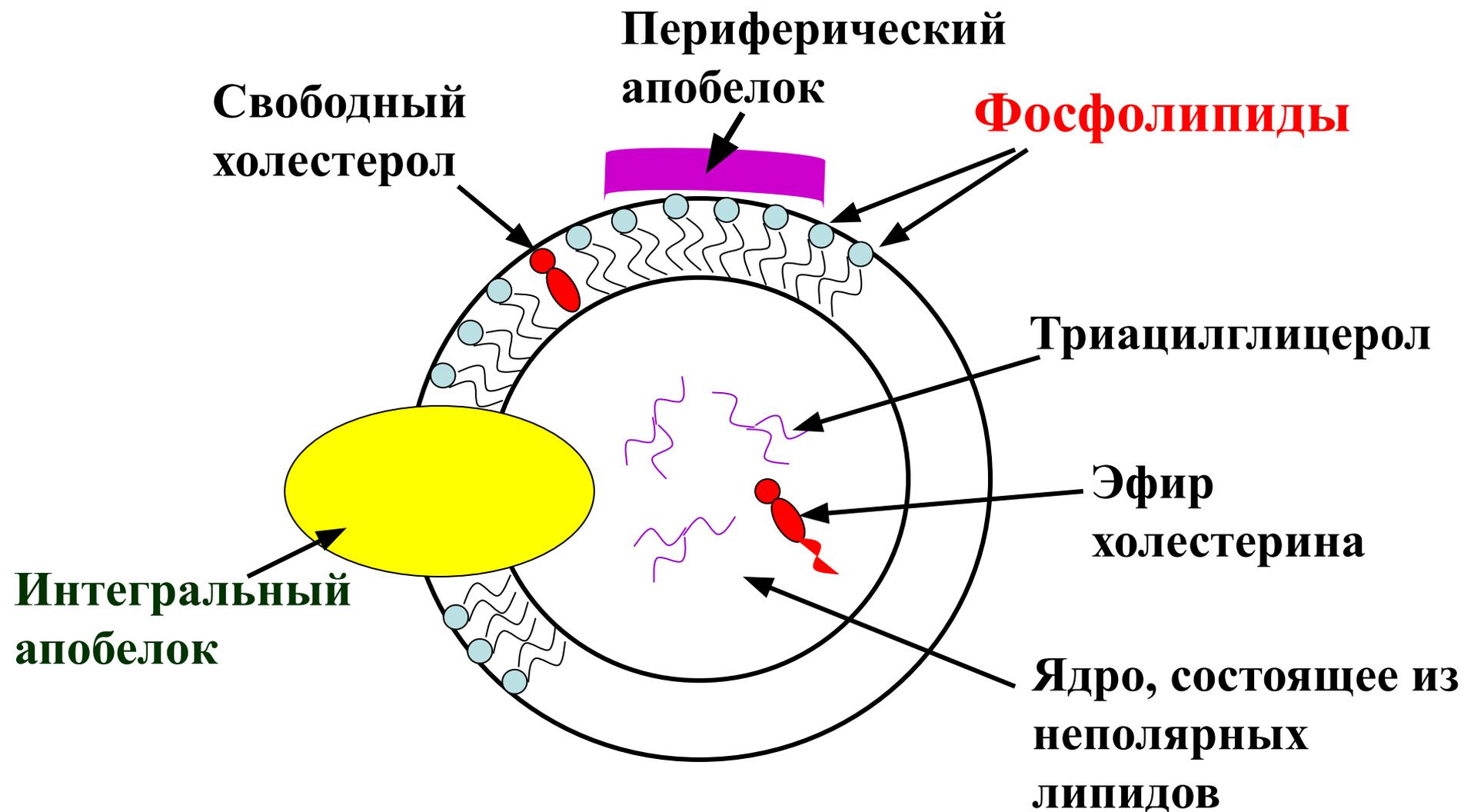




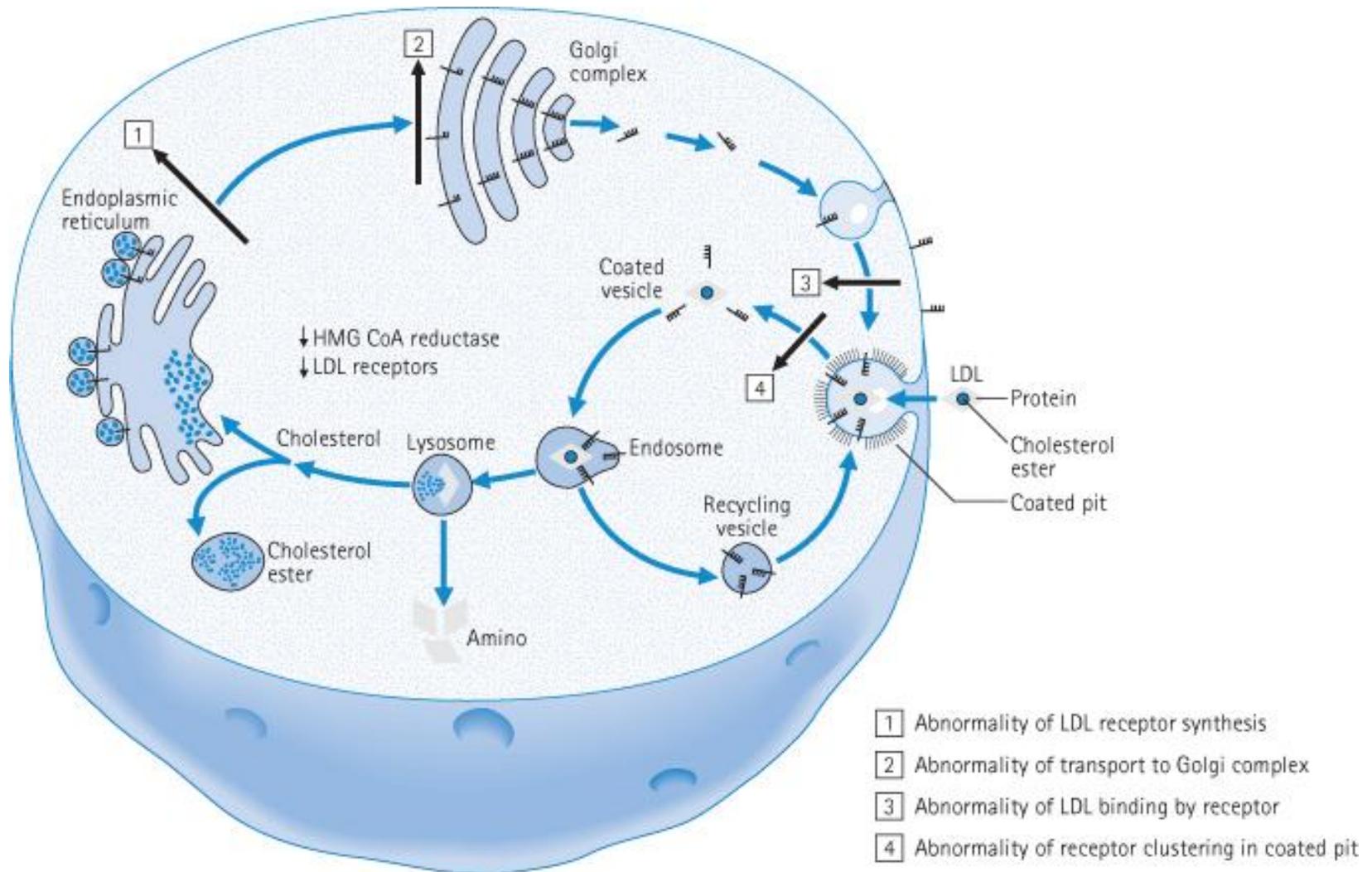




# Схема строения липопротеина плазмы крови



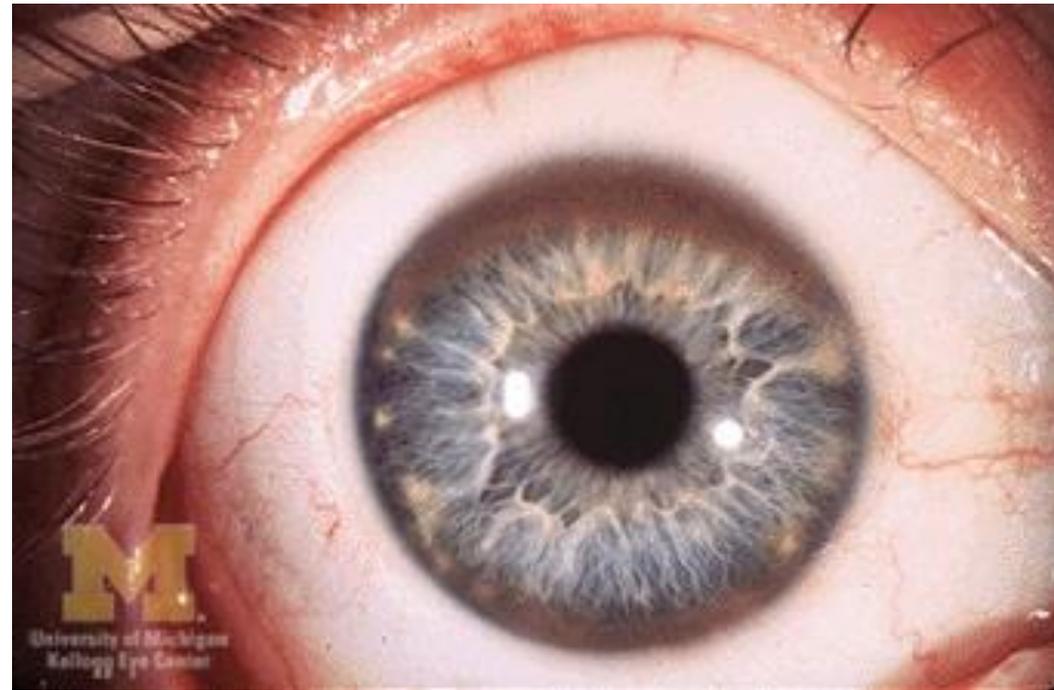
# Стадии биосинтеза холестерина и метаболизма липопротеинов низкой плотности, указывающие на различные причины семейной гиперхолестеринемии



# Болезни обмена микроэлементов.

# Болезнь Вильсона

(гепатолентикулярная дегенерация)



**Кольцо Кайзера-Флейшера.** Отложения меди по краю радужной оболочки глаза. Для нее характерны также цирроз печени и дегенерация базальных ганглиев в мозге. Заболевание является следствием сниженного церулоплазмينا с отложением меди в органах.



**Kayser-Fleischer Ring**

# **Скрининг на частые наследственные болезни**

# Общие характеристики скрининга

- **Массовый безотборный характер обследования**
- **Профилактическая направленность**
- **Двухэтапность диагностики**

# Критерии отбора заболеваний для скрининга

- Болезнь без лечения существенно снижает жизнеспособность, ведет к инвалидности.
- Имеются биохимические или молекулярно-генетические методы для точной диагностики болезни на доклинической стадии.

# Критерии отбора заболеваний для скрининга

- Существуют эффективные методы лечения болезни.
- Частота заболевания 1:10 000 и выше. В некоторых странах просеиванию подлежат болезни с частотой 1:20 000 – 1: 40 000.

# Требования к методам скрининга

- **Экономичность.** Методы диагностики болезни должны быть простыми и дешевыми
- **Чувствительность и специфичность**
- **Воспроизводимость**
- **Доступность биологического материала**

# Этапы скрининга

- **Взятие биологического материала у новорожденных и доставка в лабораторию**
- **Лабораторная просеивающая диагностика**
- **Уточняющая диагностика всех положительных случаев, выявленных при просеивании**
- **Лечение больных и их диспансеризация с контролем за ходом лечения**
- **Медико-генетическое консультирование семьи**

# Нозологические формы, подлежащие скринингу в Российской Федерации

- Фенилкетонурия 1:10 000
- Галактоземия 1:40 000
- Врожденный гипотиреоз 1:5 000
- Муковисцидоз 1:2 500
- Врожденная гиперплазия коры надпочечников 1:5 000

# Скрининг на ФКУ

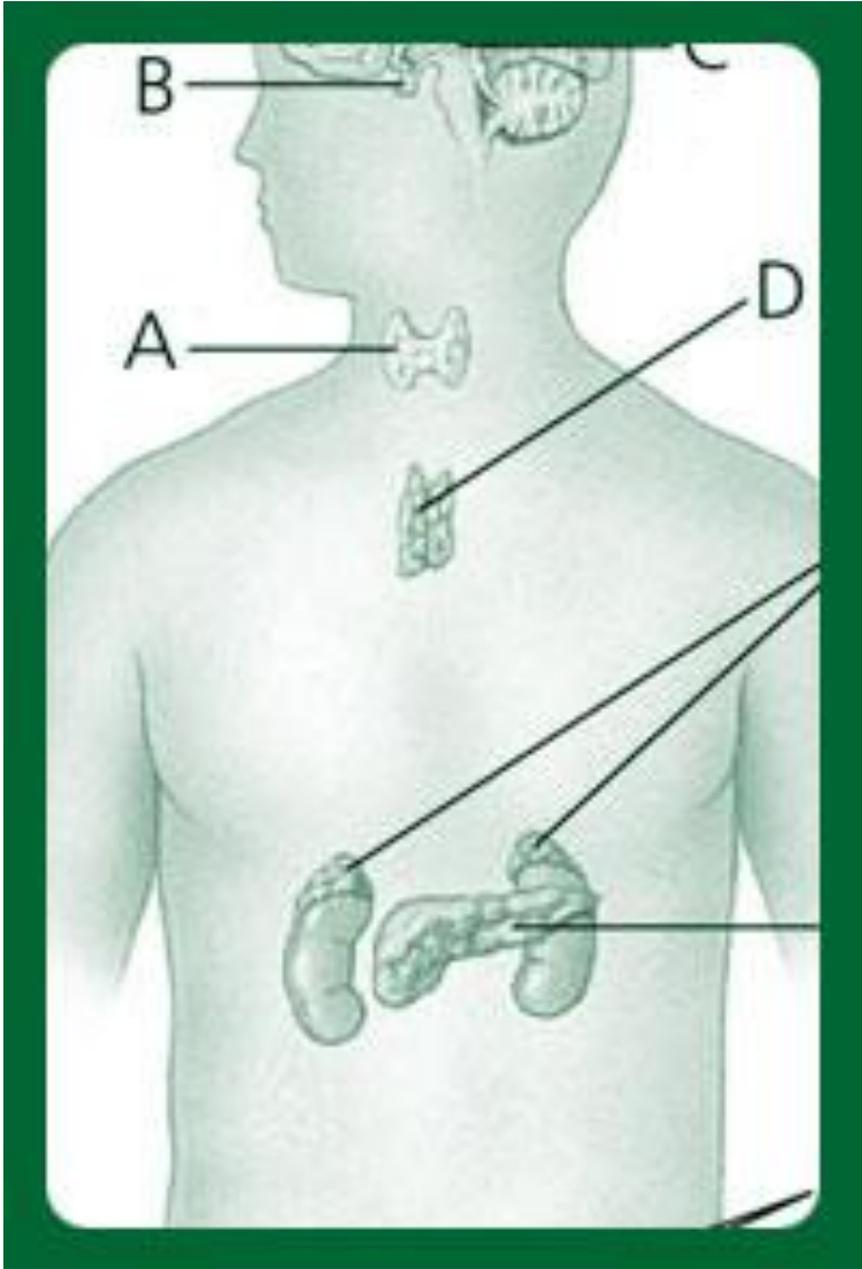
- **Определение уровня фенилаланина в крови, взятой у новорожденных на 4 – 5-й день жизни**
- **Повторный анализ крови для подтверждения или исключения фенилкетонурии**
- **Установление точного диагноза и перевод ребенка на малобелковую диету до 8 недель (2 мес.) жизни**

# Скрининг на галактоземию

- **Определение уровня галактозы в крови, взятой у новорожденных на 4 – 5-й день жизни**
- **Повторный анализ крови для подтверждения или исключения галактоземии**
- **Установление точного диагноза и перевод ребенка на безлактозную диету**

# Врожденный гипотиреоз

Гипотиреоз (hypothyreosis; *гипо-* + анат. *glandula thyreoidea* щитовидная железа + *-оз*; син.: гипотиреоидизм) - синдром недостаточности щитовидной железы, характеризующийся нервно-психическими расстройствами, отеками лица, конечностей и туловища, брадикардией.

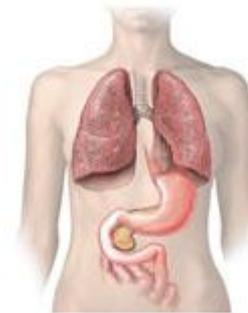
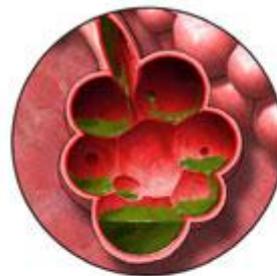
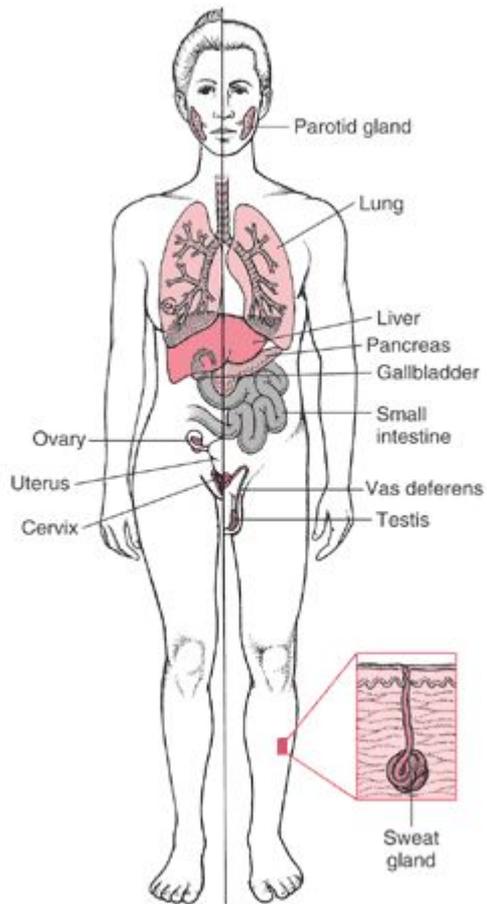




# Муковисцидоз

Муковисцидоз (mucoviscidosis; *мука-* + лат. *viscidus* липкий + *-оз*; син.: диспория энтеробронхопанкреатическая, панкреофиброз, стеаторея панкреатическая врожденная) - наследственная болезнь, характеризующаяся кистозным перерождением поджелудочной железы, желез кишечника и дыхательных путей из-за закупорки их выводных протоков вязким секретом; проявляется в форме хронической пневмонии, расстройств пищеварения; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.





Mucus blocks pancreatic ducts



# Адреногенитальный синдром

- АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (врожденная дисфункция коры надпочечников, врожденная гиперплазия коры надпочечников) - группа наследственных болезней, в основе которых лежит недостаточность ферментов на различных уровнях синтеза стероидных гормонов коры надпочечников - кортизола и альдостерона. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

# Адреногенитальный синдром у новорожденной девочки

