

**Федеральное государственное бюджетное  
научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт медицины  
труда»  
имени академика Измерова Н.Ф.  
Федерального агентства научных организаций**



# **Клиническая биохимия азотистого обмена**

**к.м.н. Цидильковская Э.С.**

# Патология белкового обмена

Нарушение поступления белка в организм

Нарушение синтеза белка в организме

Повышение распада белка

Повышение потерь белка

Последствия дефицита белка в организме

Нарушение синтеза сывороточных белков

Нарушение роста и развития организма

Снижение специфической и неспецифической устойчивости организма

## Обмен белков в организме



## ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ АММИАКА:

глутаминовая кислота	→	$\alpha$ -кетоглутаровая кислота + $\text{NH}_3$
$\alpha$ -аминокислота	→	$\alpha$ -кетокислота + $\text{NH}_3$
цистеин	→	пируват + $\text{NH}_3$
гистидин	→	урокаиновая кислота + $\text{NH}_3$
глицин	→	глиоксалевая кислота + $\text{NH}_3$
глюкозамин-6-фосфат	→	глюкоза-6-фосфат + $\text{NH}_3$
глутамин		глутаминовая кислота + $\text{NH}_3$

### Концентрация аммиака

Концентрация аммиака - в норме 11—35 мкмоль/л. В крови и цитозоле клеток аммиак находится в виде иона аммония —  $\text{NH}_4^+$ , количество неионизированного  $\text{NH}_3$  ~ 1%.

### Токсичность аммиака

Аммиак — токсичное соединение. Даже небольшое повышение его концентрации оказывает неблагоприятное действие на организм, и, прежде всего на ЦНС.

## Причины белковой недостаточности:

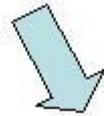
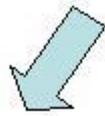
---

- недостаточное содержание белков в суточном рационе ;
- нарушение принципа сбалансированности питания ;
- заболевания, сопровождающиеся расстройствами пищеварения и всасывания белков и аминокислот в желудочно-кишечном тракте, усилением процессов катаболизма собственных белков организма и другими нарушениями метаболизма белков и аминокислот .

# Азотсодержащие вещества тканей

- Белки
- Аминокислоты
- Мочевина
- Креатин, креатинфосфат, креатинин
- Биогенные амины
- Холин
- Нуклеиновые основания и кислоты
- Мочевая кислота
- Гетерополисахариды
- Сфингомиелины
- Порфирины: гем, цитохромы
- Билирубин
- Аммиак
- и др.

# Общий азот крови



**Азот белков крови**

**Небелковый азот крови**

(остаточный) 15-25 ммоль/л

- Азот мочевины – 50%
- Аминокислот – 25 %
- Мочевой кислоты – 4%
- Креатина – 5%
- Креатинина – 2,5%
- Аммиака и индикана – 0,5%
- Полипептиды, нуклеотиды, глутанион, билирубин, гистамин...

## Конечные продукты азотистого обмена



**Белки** - высокомолекулярные органические соединения, состоящие из остатков аминокислот, соединенных пептидной СВЯЗЬЮ.



# Несоответствие потребности организма в белках их поступлению в организм



ИЗБЫТОЧНОЕ  
ПОСТУПЛЕНИЕ  
БЕЛКА В ОРГАНИЗМ



ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ  
АЗОТИСТЫЙ  
БАЛАНС



НЕДОСТАТОК  
ПОСТУПЛЕНИЯ  
БЕЛКА В ОРГАНИЗМ:  
**Белковое голодание**

- Абсолютное
- Полное
- Неполное
- Частичное

**Белково-энергетическая  
недостаточность**



ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ АЗОТИСТЫЙ  
БАЛАНС



НАРУШЕНИЕ  
АМИНОКИСЛОТНОГО  
СОСТАВА  
ПОТРЕБЛЯЕМОГО  
БЕЛКА



# Нарушения белкового состава плазмы крови

## Гиперпротеинемия

**Гиперсинтетическая:** Усиленный антителогенез (воспаление, аллергия, вакцинация) – абсолютная гиперпротеинемия

**Гемоконцентрационная:** Сгущение крови- относительная гиперпротеинемия

**Парапротеинемия** - синтез патологических белков – альфа-фетопротеина (эмбриональный белок) при первичном раке печени, IgM – при миеломной болезни

## Гипопротеинемия (гипосинтетическая, гемодилюционная)

**Предпеченочная** - дефицит пищевого белка.

**Печеночная** - нарушение белоксинтезирующей функции печени (интоксикации, гепатит, цирроз печени)

**Постпеченочная** - избыточная потеря белка с экссудатом, протеинурия.

**Диспротеинемия** Заболевания печени, аллергия, воспаление, коагулопатии.

## **Гиперпротеинемия – повышение белка в крови**

- **Абсолютная:** миеломной болезни и болезни Вальдемстрема – связанные с повышенным образованием патологических белков;
- **Относительная:** дегидратации организма при: травмах, ожогах, тяжелых инфекциях.

# Гипопротеинемия

## Абсолютная:

- **Острое и хроническое воспаление**
  - инфекции (Вирусные, большинство бактериальных, некоторые паразитарные).
  - Ревматические болезни.
  - ожоги.
  - Некроз ткани.
- **Понижение синтеза в печени**
  - Печеночно-клеточная недостаточность.
  - нарушения питания.
  - злокачественные новообразования.
  - сердечная недостаточность.
  - врожденная анальбуминемия.
- **Беременность**

- **Увеличение потерь белка из организма**
  - Нефротический синдром.
  - ожоги.
  - Травмы и раздавливание тканей.
  - Транссудация или экссудация из полых органов или эпителиальных поверхностей.
  - После кровотечений и введения кровозамещающих жидкостей.
  - Желудочно-кишечные и лимфатические фистулы.
- **Повышение катаболизма**
  - Повышенная температура тела.
  - Семейная идиопатическая гипопротеинемия.
  - Состояния гиперметаболизма гормонального происхождения ( тиреотоксикоз, некоторые злокачественные новообразования).

### **Относительная:**

- **Повышение объёма крови (гиперволемия)**

## Заменяемые и незаменимые аминокислоты

### Незаменимые

Вал  
Лей  
Иле  
Фен  
Три  
Мет  
Тре  
Лиз  
Арг – условно  
Гис – условно

### Заменяемые

Гли  
Ала  
Асп  
Аси  
Глу  
Гли  
Сер  
Цис  
Тир  
Про

Патологии связанные с  
нарушением обмена  
небелкового азота крови

# Нарушения трансмембранного переноса аминокислот

МЕМБРАНОПАТИИ  
Первичные  
Вторичные

Этапы нарушения транспорта аминокислот

Из кишечника в кровь

Из крови в гепатоциты

Из первичной мочи в кровь  
(синдром Фанкони, цистинурия)

Из крови в клетки органов и тканей

Нарушение функций белков в организме, белковое голодание

# СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПУТИ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ

Эти пути обмена определяются различиями в строении радикалов аминокислот /АК/, поэтому они разнообразны и многочисленны. Вступая в эти специфические реакции, АК-ты принимают участие во многих важных процессах:

- а) в синтезе гормонов и нейромедиаторов,
- б) в синтезе простетических групп сложных белков - хромопротеинов и нуклеопротеинов,
- в) в синтезе сложных липидов,
- г) синтезе веществ, содержащих макроэргическую связь и являющихся источником энергии для клеток,
- д) в обезвреживании токсических веществ.

# Расстройства метаболизма аминокислот

По происхождению

**ПЕРВИЧНЫЕ**  
(фенилкетонурия,  
алкаптонурия)

**ВТОРИЧНЫЕ**  
(сахарный диабет,  
гипокортицизм,  
недостаточность  
СТГ)

По преимущественно  
нарушенной  
реакции  
метаболизма  
аминокислот

Дезаминирования

Трансаминирования

Декарбокси  
лирования



MyShared

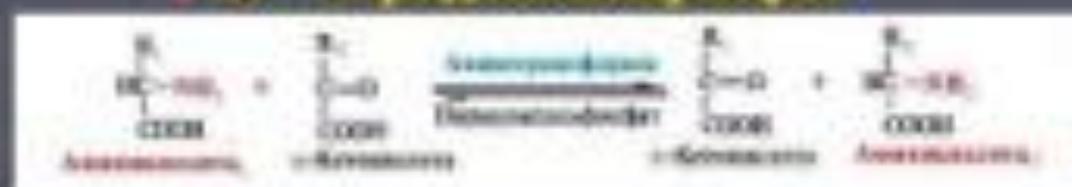
# Нарушение окислительного дезаминирования

- ▶ **Катаболизм аминокислот** и, соответственно, реакции дезаминирования ускоряются при:
  - ▶ • **голодании** в результате ускорения распада белков тканей;
  - ▶ • поступлении с пищей **больших количеств белка**;
  - ▶ • **сахарном диабете** и других длительно протекающих тяжелых заболеваниях, также сопровождающихся распадом тканевых белков.
- ▶ Сопровождается аммиачной интоксикацией

# Нарушение трансаминирования

- ▶ **Нарушение трансаминирования – нарушение реакции переноса аминогруппы с аминокислоты (донора) на  $\alpha$ -кетокислоту (акцептор), в результате чего образуются новая кетокислота и новая аминокислота.**

**B6 - пиридоксальфосфат**



Путем трансаминирования из соответствующих  $\alpha$ -кетокислот синтезируются заменимые аминокислоты, если их в данный момент в ткани недостаточно. Таким образом происходит перераспределение аминокислота в тканях и органах.



**НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АМИНОКИСЛОТ**

Shared

# Нарушение декарбоксилирования аминокислот

- ▶ Декарбоксилирование АК - процесс отщепления карбоксильной группы аминокислот в виде  $\text{CO}_2$ . Несмотря на ограниченный круг аминокислот и их производных, подвергающихся декарбоксилированию в животных тканях, образующиеся продукты реакции – биогенные амины – оказывают сильное фармакологическое действие на множество физиологических функций человека и животных.
- ▶ Гистидин  $\longrightarrow$  гистамин
- ▶ глутаминовая кислота  $\longrightarrow$  гамма-аминомасляная кислота
- ▶ триптофан  $\longrightarrow$  серотонин

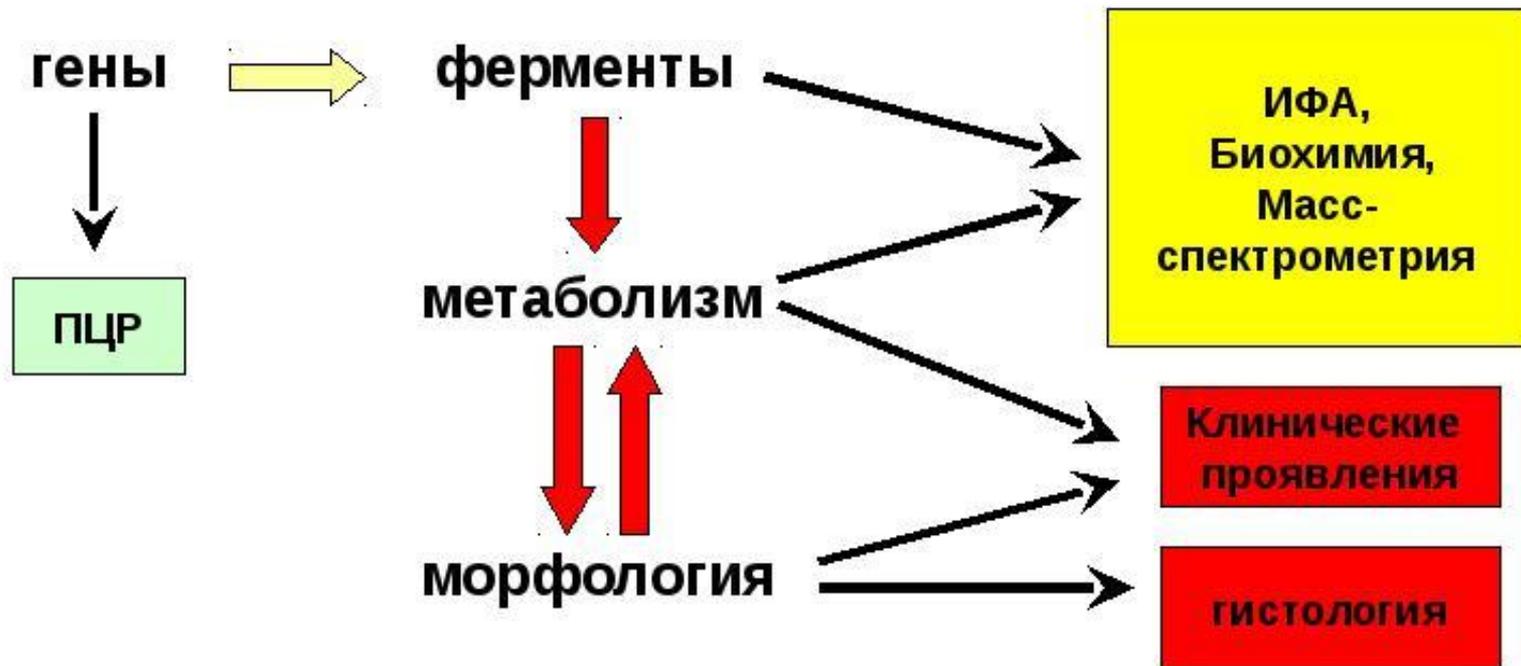
# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА (Аминоацидопатии)

1. АЛКАПТОНУРИЯ
2. АЛЬБИНИЗМ
3. ТИРОЗИНЕМИЯ I ТИПА
4. ТИРОЗИНЕМИЯ II ТИПА
5. ПРОПИОНОВАЯ АЦИДЕМИЯ
6. МЕТИЛМАЛОНОВАЯ АЦИДЕМИЯ
7. БОЛЕЗНЬ С ЗАПАХОМ МОЧИ КЛЕНОВОГО СИРОПА  
(MSUD)
8. ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ (ФКУ)

# Методы диагностики наследственных заболеваний

- ПЦР
- Масс-спектрометрия
- Хроматография
- Иммунологический анализ
- Биохимический анализ
- Люминесцентный анализ

# Схема диагностики наследственных патологий



# 1. Диагностика на уровне мутантного гена

- Если биохимический дефект неизвестен
- Б/х диагностика затруднена, недостаточно достоверна или требует инвазивных методик взятия материала
- Для пренатальной диагностики
- Для идентификация гетерозиготных носителей

## 2. Биохимическая диагностика

### На уровне метаболитов

- Материал – биологические жидкости, пятна сухой крови
- Метод – Хроматография, тандемная масс-спектрометрия

### Ферментодиагностика

- Материал – клетки
- Метод – нагрузка субстратом

# Этапы биохимической диагностики

- Массовый скрининг (неонатальный скрининг)
- Селективный скрининг
- Уточняющая диагностика

# А. Неонатальный скрининг

- В СО с 1991 года – ФКУ
- В настоящее время в РФ – ФКУ,  
муковисцидоз, адреногенитальный  
синдром, галактоземия, врожденный  
гипотиреоз

## Б. Селективный скрининг

- Сходные случаи заболевания в семье
- Синдром «внезапной смерти младенца»
- Развитие метаболических кризов после периода нормального развития
- Необычный запах мочи и тела
- Неврологические симптомы – потеря навыков нервно-психического развития, судороги, комы
- Поражение внутренних органов
- Лабораторные сдвиги

# Дифференциальные признаки ГИПЕРАМИНОАЦИДЕМИЙ

## Специфический запах мочи и тела

- **«Сладкий»** – Лейциноз
- **«Вареной капусты»** – Тирозинемия I
- **«Потных ног», «сыра»** – Изовалериановая ацидурия
- **«Кошачьей мочи»** –  
3- гидроксизовалериановая ацидурия
- **«Мышиный»** – Фенилкетонурия
- **«Рыбный»** – тирозинемия II
- **Изменение цвета на воздухе** - алкаптонурия

# Наследственные дефекты всасывания АМК в почках

## Цистиноз (синдром Абдергальдена-Фанкони)

Основной метаболический дефект - врожденное нарушение реабсорбции почти всех а/к (кроме циклических)

↑ в канальцах почек (нарушение функции лизосом)

содержания в моче почти всех а/к - аминоацидурия (экскреция а/к возрастает в 5-10 раз, цистина и цистеина в раз)

Избирательное отложение цистина в тканях и органах

# Цистинурия (цистин-лизинурия)

наследственное заболевание

нарушение обратного всасывания цистина, лизина,  
аргинина и орнитина

Экскреция с мочой цистина, лизина, аргинина и  
орнитина в 50 раз выше нормы



ЦИСТИНОВЫЕ КАМНИ В ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦАХ

# Наследственные нарушения глицина:

1. **Глицинурия** – характеризуется повышенным выделением глицина с мочой (до 1 г/сут). Причина – нарушение реабсорбции глицина в почках.
2. **Гиперглицинемия** – характеризуется повышенной концентрацией глицина в крови в следствии дефекта глицинрасщепляющей ферментной системой (глицинсинтазы).



**Первичная гипероксалурия** – характеризуется постоянным выделением оксалата с мочой.

Дефект глицинаминотрансферазы блокирует превращение глиоксилата в глицин:



## ОБМЕН ЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ ФЕНИЛАЛАНИНА И ТИРОЗИНА

Фенилаланин - незаменимая аминокислота,  
тирозин - заменимая аминокислота.

Фенилаланин вступает в незначительное количество превращений в тканях.

Кроме включения этой аминокислоты в структуру молекул белка, единственный путь метаболизма фенилаланина у здорового человека – **окисление в тирозин с участием фермента микросомального окисления, специфической монооксигеназой – Фенилаланингидроксилазой.**



При наследственном дефиците фермента фенилаланингидроксилазы (фенилкетонурия) у гомозигот избыток фенилаланина частично подвергается трансаминированию, в результате которого он превращается в фенилпируват.

# Из тирозина образуются:

- а) **гормоны мозгового слоя надпочечников** - адреналин и норадреналин,
- б) **меланины** - пигменты кожи, волос, радужной оболочки глаза,
- в) **йодсодержащие гормоны щитовидной железы** - тироксин и трийодтиронин.



# НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ФЕНИЛАЛАНИНА И ТИРОЗИНА

Нарушения обмена этих АК связано с нарушением биосинтеза некоторых ферментов, которые катализируют метаболические превращения этих АК

наследственные генетические заболевания:

1) ***фенилкетонурия*** - нарушен синтез ***фенилаланин-гидроксилазы***

фенилаланин превращается в фенилпироват

токсическое воздействие на развитие некоторых отделов головного мозга.

2) **альбинизм** - нарушен синтез ферментов, превращающих ДОФА в ДОФА-хром, поэтому нарушается синтез меланинов.

3) **алкаптонурия** - нарушен синтез **диоксигеназы гомогентизиновой кислоты**, она выделяется с мочой, моча приобретает черный цвет.

4) **кретинизм** - нарушен синтез **йодиназы**, что приводит к нарушению синтеза йодсодержащих гормонов щитовидной железы.

5) может быть нарушен синтез фермента тирозиназы, который катализирует превращение тирозина в ДОФА, следовательно будет нарушаться синтез гормонов мозгового слоя надпочечников и меланина.

# Классификация ФКУ, обусловленной дефицитом ФАГ, в зависимости от уровня фенилаланина крови

Форма заболевания крови	Уровень фенилаланина в сыворотке	
	мкмоль/л	мг/дл
Здоровые дети	0-120	0-2
Легкая гиперфенилаланинемия (ГФА)	120-600	2-10
Легкая ФКУ	600-900	10-15
Среднетяжелая форма ФКУ	900-1200	15-20
Классическая форма ФКУ	1200	20

# Классическая фенилкетонурия (фенилкетонурия I типа)

дефицит фермента **фенилаланингидроксилазы**  
(ФАГ)

накопление фенилаланина и продуктов его распада  
в биологических жидкостях

Мутация гена фенилаланингидроксилазы (*PAH*),  
*локализующегося на длинном плече хромосомы 12,*  
*участке 12q22-q24.1.*

# Фенилкетонурия II типа

дефицит *дигидроптеридинредуктазы* (DHPR)



## метаболические блоки

- на путях превращения фенилаланина в тирозин,
- образования предшественников нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда L-дофы и 5-окситриптофана

Мутация структурного гена для цитозольной дигидроптеридинредуктазы *QDPR*.

*Ген QDPR локализован на хромосоме 4p15.3.*

# Фенилкетонурия III типа

Недостаточность **6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы** (PTPS), участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина из дигидронеоптерин трифосфата

Мутация структурного гена для цитозольной 6-пирувоилтетрагидроптерин синтазы *PTS*

*её недостаточность в печени и эритроцитах*

*Ген PTS расположен на длинном плече хромосомы 11 в районе q22.3-23.3.*

**Фенилкетонурия проявляется на первом году жизни.  
Основными симптомами в этом возрасте являются:**

1. вялость ребенка;
2. отсутствие интереса к окружающему;
3. иногда повышенная раздражительность;
4. беспокойство;
5. срыгивания;
6. нарушения мышечного тонуса (чаще мышечная гипотония);
7. судороги;
8. признаки аллергического дерматита;
9. появляется характерный «мышинный» запах мочи.

Далее наблюдается отставанием в физическом развитии и прогрессирующим слабоумием, расстройствами движений и мышечного тонуса.

# Фенилкетонурия – клинико-диагностическая панель

- возможный родственный брак родителей больного ребенка;
- аналогичная патология у родных или двоюродных сибсов (братьев или сестер);
- судороги, нарушение мышечного тонуса;
- экзематозные изменения кожи;
- гипопигментация волос, кожи, радужной оболочки глаз;
- «мышиный» запах мочи;

# Биохимическая диагностическая панель

- повышенный уровень фенилаланина в крови  $> 900$  мкмоль/л;
- присутствие в моче фенилпировиноградной, фенилмолочной, фенилуксусной кислот;
- положительная проба Феллинга.
- анализ наиболее частых мутаций в гене PAH (ФАГ) методом ПЦР
- генах других ферментов – PTS и QDPR и др.

# Флюориметрия –

количественный биохимический метод определения фенилаланина в крови методом хроматографии с помощью современных автоматических флюориметров.

Используется для проведения массового автоматизированного скрининга.

# Тандемная масс-спектрометрия –

аналитический метод исследования, основанный на масс-спектрометрическом измерении.

Проведение неонатального скрининга.

Метод позволяет одновременно определять уровень тирозина и соотношение фенилаланин/тирозин.

# Скрининг новорожденных



На 4-5 сутки у ребенка берется кровь



**Муковисцидоз** - тяжелое наследственное заболевание, сопровождающееся повышением вязкости секретов желез

**Фенилкетонурия** - генетическое заболевание, связанное с дефицитом или отсутствием фермента, который необходим для пищеварения фенилаланина в тирозин.

**Адреногенитальный синдром** - это заболевание вызвано из-за отсутствия одного из ферментов, отвечающее за синтез кортизола

**Галактоземия** - нарушение обмена веществ, отсутствует фермент, который преобразовывает галактозу в глюкозу.

**Врожденный гипотиреоз** - нарушение строения щитовидной железы и дефекты биосинтеза гормонов этой железы.



## ***Лечение фенилкетонурии:***

из рациона ребенка исключают фенилаланин и увеличивают в пище количество тирозина.

Если ребенка держать на этой диете до 6-7 лет

не возникает умственная отсталость, т.к. к 6-7 годам успевают развиться отделы головного мозга, развитие которых задерживается при избытке в ткани мозга фенилпировата.

# Алкаптонурия

Накопление гомогентизиновой кислоты в крови

Накопление гомогентизиновой кислоты и ее  
продуктов окисления в моче  
«черная» моча

Отложение гомогентизиновой кислоты в тканях:  
коже, костях (позвоночник), хряще (суставы),  
склере, почках, надпочечниках, щитовидной,  
поджелудочной, предстательной железах,  
миокарде, эндотелии сосудов

Окисление гомогентизиновой кислоты

Образование меланинподобного пигмента –  
алкаптона

Охроноз – темно-коричневое прокрашивание  
тканей

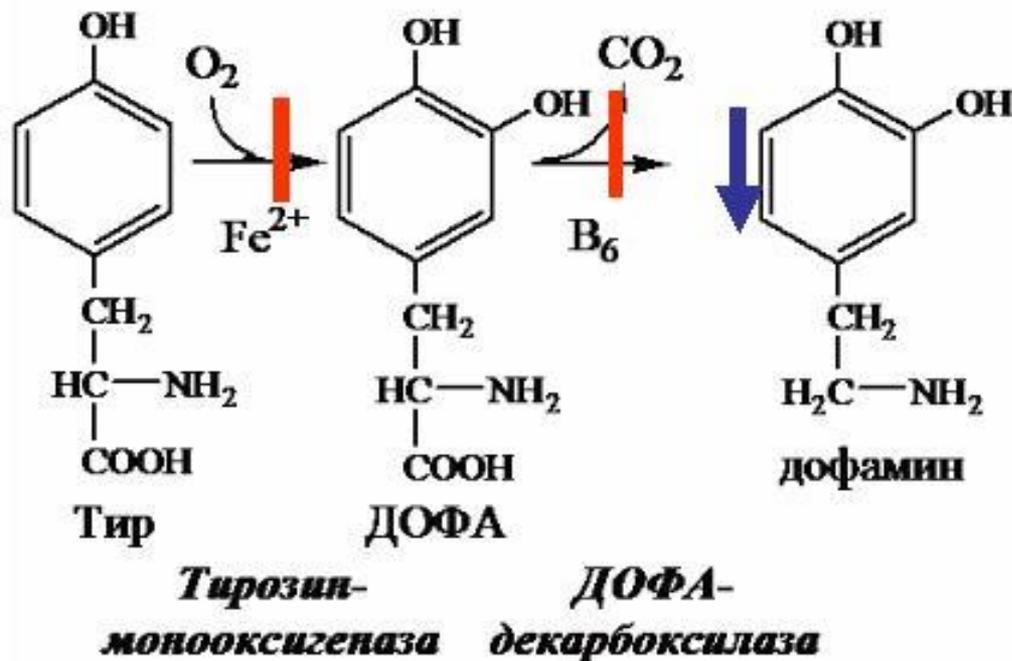
# Охроноз склеры и «черные уши» у больных алкаптонурией



# Нарушения обмена тирозина

**1. Болезнь Паркинсона** – развивается при гибели дофаминергических нейронов в чёрном веществе и др. дофаминсодержащих областях мозга и уменьшении содержания дофамина в хвостатом ядре и скорлупе. Частота 1:200 среди людей старше 60 лет.

Сопровождается акинезией, ригидностью и тремором;





# Наследственная тирозинемия 1 типа (НТ1) или гепаторенальная тирозинемия

- редкое (орфанное) генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования,
- мутации в гене фермента ***фумарилацетоацетазы***

Врожденный дефект фермента фумарилацетоацетазы (фумарилацетогидролазы, FAN), осуществляющего в норме конечный этап деградации тирозина на нетоксичные фумарат и ацетоацетат.

Генетический дефект мутации белка, кодирующего FAN

↓  
распад тирозина по альтернативному патологическому пути

↓  
образование высокотоксичных и канцерогенных **сукцинилацетона, малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата**

Ген FAN локализованном на длинном плече 15-й хромосомы (15q23-q25), состоит из 14 экзонов

# Патогенез НТ1 типа

интоксикация продуктами аномального распада тирозина - фумарилацетоацетатом и малеилацетоацетатом и их конечными метаболитами – сукцинилацетоном и сукцинилацетоацетатом,

митохондриальные токсины, тормозят фосфорилирование и блокируют цикл Кребса

прогрессирующее заболевание печени с развитием печеночной недостаточности, цирроза, тубулопатии с формированием ренальной тубулопатии, гипофосфатемическим рахитом, синдромом Фанкони

Без лечения у 40% детей формируется гепатоцеллюлярная карцинома

# Сукцинилацетон



ингибирует δ-аминолевулинат дегидратазу,  
(промежуточный медиатор порфобилиногена)



нарушение биосинтеза гема



клинически может проявляться симптомами  
острой перемежающейся порфирии - болями в  
животе, артериальной гипертензией,  
периферической полинейропатией

# ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Патогномоничный признак НТ1 - высокий уровень **сукцинилацетона** в моче и плазме крови (норма 0-2 мМоль/Моль креатинина).
2. Повышенное содержание **ароматических аминокислот** (тирозина, метионина, пролина, фенилаланина и др.) в сыворотке крови, определяемых методом тандемной масс-спектрометрии.
3. **Альфа-фетопротеин** (АФП) – маркер пролиферации желчных ходов. При нормальном уровне АФП диагноз НТ1 сомнителен.
4. Косвенный признак НТ1 -  **$\delta$ -аминолевулиновой кислоты**

# Дополнительн

## 4. В биохимических анализах крови

- *умеренно повышенный уровень трансаминаз 2-3 нормы,*
- *признаки холестаза – высокий уровень ГГТП и щелочной фосфатазы,*
- *электролитный дисбаланс определяется выраженностью тубулопатии – низкий уровень кальция и фосфора в сыворотке крови, дефицит бикарбонатов*

# Синдром Фанкони –

1. Глюкозурия
2. Фосфатурия
3. Кальциурия
4. Генерализованная аминоацидурия
5. Почечный канальцевый ацидоз

## 5. Исследование системы свертывания крови –

витамины К – зависимая коагулопатия – дефицит всех печеночных факторов свертывания (II, V, VII, X, IX, XI, XII),

- удлинение протромбинового и АЧТВ,
- снижение протромбинового индекса, фибриногена, антитромбина III.

Коагулопатия чаще встречается при острой тирозинемии и протекает значительно тяжелее, чем при других болезнях печени, тогда как активность трансаминаз и содержание билирубина, выражены умеренно.

# Тирозинемия типа II

недостаточность *тирозин-аминотрансферазы*

(16q22.1-q22.3, ген TAT).

Клинические проявления возникают в раннем возрасте:

задержка умственного и физического развития.

изъязвления роговицы, кератоз ладоней и стоп.

## Лабораторные данные:

- недостаточность тирозинаминотрансферазы при исследовании активности фермента в биоптатах печени
- тирозинемия, тирозилурия, аминоацидурия, метионинемия и метионинурия;

# Тирозинемия типа III

недостаточность *4-гидроксифенилпируватгидроксилазы* (12q24-qter, ген ЯРО).

Характерны отставание в развитии, эпизоды атаксии, метаболический ацидоз.

## Лабораторные данные:

- повышенная экскреция тирозина, 4-гидроксифенилпирувата, 4-гидроксифениллактата,
- анизоцитоз, сфероцитоз
- недостаточность 4-гидроксифенилпируват гидроксилазы при исследовании активности фермента в биоптатах печени
- возможен пренатальный диагноз (определение сукцинил ацетона в амниотической жидкости) или активности ферментов

# Болезнь Кленового Сиропа

врожденный дефект метаболизма аминокислот, приводящий к появлению в моче большого количества валина, лейцина, изолейцина и аллоизолейцина, вследствие чего она приобретает запах кленового сиропа.

- Наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Встречается с частотой 1 на 120-300 тыс. новорождённых
- Первичный биохимический дефект заключается в отсутствии или резком снижении активности ферментной системы, обеспечивающей окислительное декарбоксилирование трёх аминокислот - лейцина, изолейцина и валина.
- В результате в организме накапливаются эти аминокислоты и их предшественники. Наиболее патогенно накопление лейцина.

# Болезнь «кленового сиропа» мочи

- Кома
- Рвота
- Отсутствие интереса к окружающему
- Альтернирующее нарушение мышечного тонуса
- Запах кленового сиропа
- Кетоацидоз
- Гипогликемия
- Гипераммониемия

# Нарушения обмена триптофана

- **Болезнь Хартнапа:** Впервые описана Varon с соавт. в 1956 году. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Наблюдается генетическое изменение транспортной функции клеток слизистой оболочки кишечника и проксимальных отделов почечных канальцев. Это ведет к изолированному дефекту транспорта моноаминокарбоновых кислот. Нарушение кишечной абсорбции триптофана приводит к его бактериальному расщеплению в кишечнике до индола и индоксила. Генерализованная аминоацидурия обусловлена нарушением канальцевой реабсорбции.
- дефицит триптофана в крови, эндогенный дефицит никотиновой кислоты. Гипераминацидурия без повышения концентрации аминокислот в крови, повышенное выделение с мочой индольных соединений.
- Одним из типичных признаков синдрома является повышенная чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам — появление гиперемии, шелушения, пузырей, изменения кожи могут напоминать пеллагру. Со стороны нервной системы отмечаются атаксия, хореоформный гиперкинез, интенционный тремор, повышение периостальных рефлексов, нистагм, нарушение конвергенции. Изменения психики проявляются депрессией, фобиями, галлюцинациями, а также умственной отсталостью. Имеется склонность к коллаптоидным состояниям, сильным головным болям.
- Могут отмечаться боли в животе, диарея. Описывают гепатоспленомегалию, остеопороз.

## **Индиканурия**

Впервые описана в 1965 году Vickel.

В основе заболевания лежит нарушение всасывания триптофана в кишечнике с образованием избыточного количества индола, который всасывается, окисляется, сульфатируется и выделяется в виде индикана. Последний окисляется под влиянием воздуха до голубого индикана, окрашивающего пеленки в синий цвет (болезнь "голубых пеленок"). При индиканурии наблюдается гиперкальциемия, нефрокальциноз, периодическая гипертермия.

## **Синдром Тада**

Данный синдром впервые описан в 1963 году Tada с соавт. под названием "триптофанурия с нанизмом". Аутосомно-рецессивный тип наследования. При синдроме Тада наблюдается недостаток фермента триптофанпирролазы, катализирующего превращение триптофана в кинуренин. Нарушения связаны с эндогенным дефицитом никотиновой кислоты и избытком индольных соединений. При синдроме Тада отмечается глубокая умственная отсталость, нанизм, мозжечковая атаксия.

## **Синдром Прайса**

Впервые описан в 1967 г. Price с соавторами. Генетический дефект кинуренингидроксилазы. Наблюдается избыточное выделение с мочой кинуренина за счет блока фермента. Основное проявление синдрома Прайса - склеродермия.

# Нарушения обмена глутамата

- **Эпилепсия** - хроническое заболевание головного мозга человека. Характеризуется повторными припадками;
- **Расстройства вестибулярной системы;**
- **Ишемии** – заболевание, характеризующееся уменьшением кровоснабжения участка тела, органа или ткани вследствие ослабления или прекращения притока к нему артериальной крови;