

«Наследственные нарушения
обмена аминокислот,
сопровождающиеся
повреждением нервной
системы»

Презентацию подготовила

Жигжитова Саяна

Гр.07613

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

- К настоящему времени известно более 2500 наследственных ферментопатий, 20 классов наследственных болезней обмена, но только для части из них (для 300) установлен точный уровень метаболического блока и характер ферментативного дефекта. До сих пор большая часть этих заболеваний не диагностируется или выявляется поздно, когда происшедшие нарушения носят необратимый характер. Одна из трудностей ранней диагностики заключается в том, что в период новорожденности у этих детей нет специфических расстройств, а поздние проявления фенотипически схожи с заболеваниями ненаследственного генеза. Вторая особенность состоит в том, что для наследственных заболеваний обмена веществ характерен клинический полиморфизм, обусловленный генетической гетерогенностью. Это объясняется наличием множественных изоаллельных мутаций и возможностью возникновения мутаций в разных генах.

- Клинические проявления наследственных болезней обмена веществ во многом определяются поражением нервной системы (особенно при нарушениях обмена аминокислот, липидов и кислых гликозамино-гликанов), что в свою очередь, усиливает имеющиеся нарушения и усугубляет тяжесть клинических проявлений заболевания. Для диагностики наследственных болезней важен анализ неврологических симптомов, особенно на ранних стадиях развития, и разграничение их от фенкопий-заболеваний ненаследственной природы со сходной клинической картиной. Важное практическое значение имеет выявление гетерозиготных носителей мутантного гена при наследственных болезнях. Например, при частоте фенилкетонурии 1:10 000, мутантный ген встречается в популяции 1:50. Гетерозиготное состояние может клинически не обнаруживаться, поэтому выявление умеренно выраженных изменений метаболизма является единственным указанием на наличие мутантного гена.

Наследственные болезни обмена аминокислот

- Роль аминокислот для организма человека чрезвычайно велика. Аминокислоты являются основными структурными элементами белков, необходимы для синтеза иммуноглобулинов, гормонов, служат источником энергии. Каждый фермент или белок имеет специфические свойства и функции, которые определяют и регулируют сложные обменные процессы и развитие организма.
- Часть аминокислот не может синтезироваться в организме человека. Это незаменимые аминокислоты: триптофан, фенилаланин, метионин, лизин, лейцин, изолейцин, валин и треонин. В детском возрасте к их числу относится гистидин, т.к. организм ребенка не может синтезировать эту аминокислоту в необходимых для нормального роста количествах. Клетки растущих тканей содержат аминокислоты в высоких концентрациях, что является свидетельством высокой интенсивности процессов транспорта аминокислот

- Для обеспечения нормального роста и развития важно не только количество поступающих аминокислот, но и их соотношение. При избытке или недостатке аминокислот развиваются явления аминокислотного дисбаланса. Например, избыток лейцина в пище тормозит рост организма, метионина- вызывает токсическое поражение нервной системы, цистина- способствует развитию жировой инфильтрации печени.
- Таким образом, нарушения метаболизма аминокислот приводят к нарушению нормального функционирования организма человека.

Наследственные нарушения обмена аминокислот

- (Ю.И. Барашнев, Ю.Е. Вельтищев, 1978 г.)
- 1. Наследственные нарушения обмена аминокислот, сопровождающиеся увеличением их концентрации в крови и моче: фенилкетонурия, гистидинемия, триптофанурия, болезнь "кленового сиропа", орнитинемия, цитруллинемия и др. Наследование, в основном, по аутосомно-рецессивному типу. В основе развития заболеваний лежит нарушение синтеза или структуры тех или иных ферментов.
- 2. Наследственные нарушения обмена аминокислот, сопровождающиеся увеличением их выделения с мочой без изменения уровня в крови: гомоцистинурия, гипофосфатазия, аргиносукцинатацидурия и др. При данных энзимопатиях нарушено обратное всасывание в почках, что приводит к увеличению их содержания в моче.

- 3. Наследственные нарушения систем транспорта аминокислот: цистинурия, триптофанурия, болезнь Гартнепа и др. К этой группе относятся энзимопатии, развитие которых обусловлено снижением реабсорбции аминокислот в почках и кишечнике.
- 4. Вторичные гипераминоцидурии: синдром Фанкони, фруктоземия, галактоземия, болезнь Вильсона-Коновалова и др. При данных состояниях возникает вторичная генерализованная гипераминоацидурия в результате вторичных тубулярных нарушений.

Фенилкетонурия (ФКУ)

- Впервые описана в 1934 г. Folling под названием "фенилпировиноградная имбецильность". Тип наследования - аутосомнорецессивный. Частота заболевания составляет 1:10000 - 1:20000 новорожденных. Пренатальный диагноз возможен при использовании генетических зондов и биопсии ворсин хориона
- К развитию классической клинической картины при ФКУ приводит недостаточность фенилаланингидроксилазы и недостаточность редуктазы дигидроптерина- 2-го фермента, обеспечивающего гидроксилирование фенилаланина. Их недостаток приводит к накоплению фенилаланина (ФА) в жидких средах организма (схема 1). Как известно, ФА относится к незаменимым аминокислотам. Поступающий с продуктами питания и не используемый для синтеза белка, он распадается по тирозиновому пути. При ФКУ наблюдается ограничение превращения ФА в тирозин и, соответственно, ускорение его превращения в фенилпировиноградную кислоту и другие кетоновые кислоты.

Патофизиология

- Избыточно потребляемый фенилаланин (т.е. не используемый для синтеза белка), как правило, преобразуется в тирозин фенилаланингидроксилазой; тетрагидробиоптерин (BH₄) является необходимым кофактором в данной реакции. Когда одна из нескольких мутаций гена приводит к недостаточности или отсутствию фенилаланингидроксилазы, происходит накопление потребляемого фенилаланина; мозг является основным повреждаемым органом, возможно, из-за нарушения миелинизации.
- Некоторый избыток фенилаланина метаболизируется в фенилкетоны, которые выводятся из организма с мочой, что приводит к развитию фенилкетонурии. Степень дефицита фермента и, следовательно, тяжести гиперфенилаланинемии варьируется среди пациентов в зависимости от конкретной мутации.

Варианты заболевания

- Хотя почти все случаи (98–99%) ФКУ развиваются в результате дефицита фенилаланингидроксилазы, фенилаланин также может накапливаться, если ВН4 не синтезируется из-за недостаточности дигидроптерин синтазы или не регенерируется из-за недостаточности дигидропиридин редуктазы. Кроме того, поскольку ВН4 также является кофактором тирозингидроксилазы, участвующей в синтезе дофамина и серотонина, дефицит ВН4 изменяет синтез медиаторов, вызывающих неврологические симптомы независимо от накопления фенилаланина.

Клинические проявления

- Большинство детей с фенилкетонурией при рождении нормальные, симптомы и признаки появляются постепенно, в течение нескольких месяцев, по мере накопления фенилаланина. Отличительная черта нелеченой ФКУ – тяжелая умственная отсталость. У детей также возникают крайняя гиперактивность, нарушение походки, психозы, часто возникает неприятный «мышинный» запах тела, обусловленный фенилуксусной кислотой (продукт распада фенилаланина) в моче и поте. Кроме того, дети, как правило, имеют более светлую кожу, волосы и цвет глаза, чем непоражённые члены семьи, и у некоторых из них болезнь может проявляться сыпью, похожей на младенческую экзему.

Диагностика

- Рутинный неонатальный скрининг
- Уровни фенилаланина
- В США и многих развитых странах, всех новорожденных обследуют на фенилкетонурию в течение 24-48 часов после рождения, проводя один из нескольких анализов крови; отклоняющиеся от нормы результаты подтверждают непосредственным измерением уровня фенилаланина. В классической ФКУ уровни фенилаланина у новорожденных часто составляют > 20 мг/дл (1,2 ммоль/л). Те, у кого есть частичный недостаток, как правило, имеют уровни $< 8-10$ мг/дл, в то время как на обычной диете уровни > 6 мг/дл уже требуют лечения; для отличия от классической ФКУ требуется анализ мутаций, идентифицирующий незначительные мутации гена или, реже, измерение активности фенилаланин-гидроксилазы печени, которое показывает уровень активности в 5–15% от нормального.
- Дефицит ВН4 отличается от других форм ФКУ повышенными концентрациями биоптерина или неоптерина в моче, крови, спинномозговой жидкости или во всех 3 жидкостях; также можно использовать генетическое тестирование. Распознавание важно, биоптериновый профиль мочи при первичной диагностике нужно определять регулярно, поскольку стандартное лечение ФКУ не предотвращает неврологические повреждения.
- Диагностику у детей в семьях с положительным семейным анамнезом можно проводить пренатально с помощью прямого исследования мутации после биопсии хориона или амниоцентеза.

Прогноз

- Адекватное лечение, начатое в первые дни жизни, предотвращает возникновение тяжелых проявлений заболевания. Тем не менее умеренный когнитивный дефицит и проблемы с психическим здоровьем все еще могут возникать даже при хорошем диетическом контроле. Лечение, начатое после 2–3 лет, может быть эффективно только в контроле крайней гиперактивности и не купируемых судорог.
- Дети, рожденные от матерей с плохо контролируемой ФКУ (т.е. имеющих высокий уровень фенилаланина), во время беременности имеют высокий риск микроцефалии и дефектов развития.

- Существование различных клинико-биохимических вариантов ФКУ объясняется тем, что фенилаланингидроксилаза является частью мультиферментной системы.

Различают следующие формы ФКУ:

- 1. Классическая
- 2. Скрытая.
- 3. Атипичная.

- Развитие атипичных и скрытых форм ФКУ связывают с недостаточностью фенилаланинтрансаминазы, тирозинтрансаминазы и оксидазы парагидроксифенилпировиноградной кислоты. Атипичная ФКУ обычно не сопровождается поражением нервной системы в результате позднего развития ферментативного дефекта.
- У женщин с фенилкетонурией возможно рождение детей с микроцефалией, задержкой умственного развития, нарушениями развития мочевыделительной системы, поэтому необходимо назначение диетотерапии во время беременности.

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

- нарушения обмена липидов (липидозы, лейкодистрофии)
- нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия, гомоцистеинурия, алкаптонурия - болезнь «кленового сиропа», альбинизм, лейциноз, гистидинемия и др.)
- **нарушения обмена углеводов (галактоземия, гликогенозы, мукополисахаридозы и др.)**
- болезни пуринов и пиримидинов (оротовая ацидурия)
- болезни биосинтеза кортикостероидов (адреногенитальный синдром, гипоальдостеронизм и др.)
- болезни порфиринового и билирубинового обмена (порфирии)
- болезни металлов (болезнь Вильсона-Вестфаля-Коновалова)
- болезнь Марфана

По типу наследования выделяют следующие варианты:

- Моногенные болезни с аутосомно-доминантным типом наследования (болезнь Марфана)
- Моногенные болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования, которые включают:
 - нарушения обмена аминокислот
 - **нарушения обмена углеводов**
- Наиболее распространенной группой являются болезни накопления или тезаурисмозы. Эта группа заболеваний обусловлена недостатком лизосомальных ферментов и проявляется прогрессирующим отложением веществ определенного типа в клетках различных тканей, особенно в лизосомах.

Спасибо за внимание!



СПАСИБО ЗА