

Министерство здравоохранения Украины
Харьковский Национальный Медицинский Университет
Кафедра медицинской генетики

ГОМОЦИСТИНУРИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

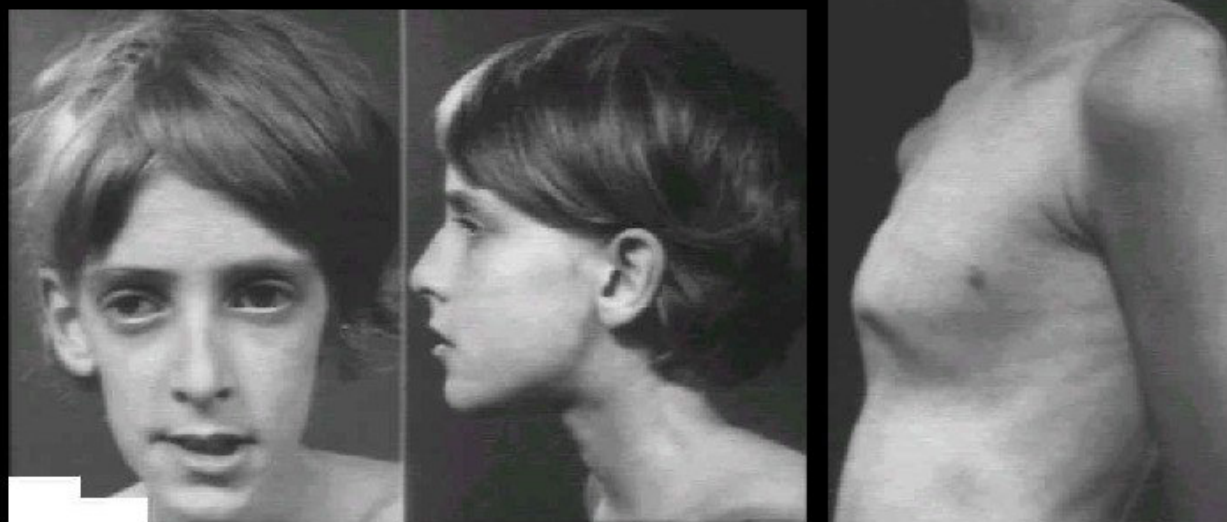
Выполнила
студентка 5 курса 4 группы
Галдава Марина

План

- Введение, понятие гомоцистинурии.
- Этиология возникновения заболевания
- Патогенез гомоцистинурии
- Классификация гомоцистинурии
- Клинические проявления и симптоматика
- Дифференциальная диагностика
- Диагностика и лечение гомоцистинурии
- Прогноз гомоцистинурии

Генная патология

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



Черепно-лицевые и костно-мышечные дизморфии

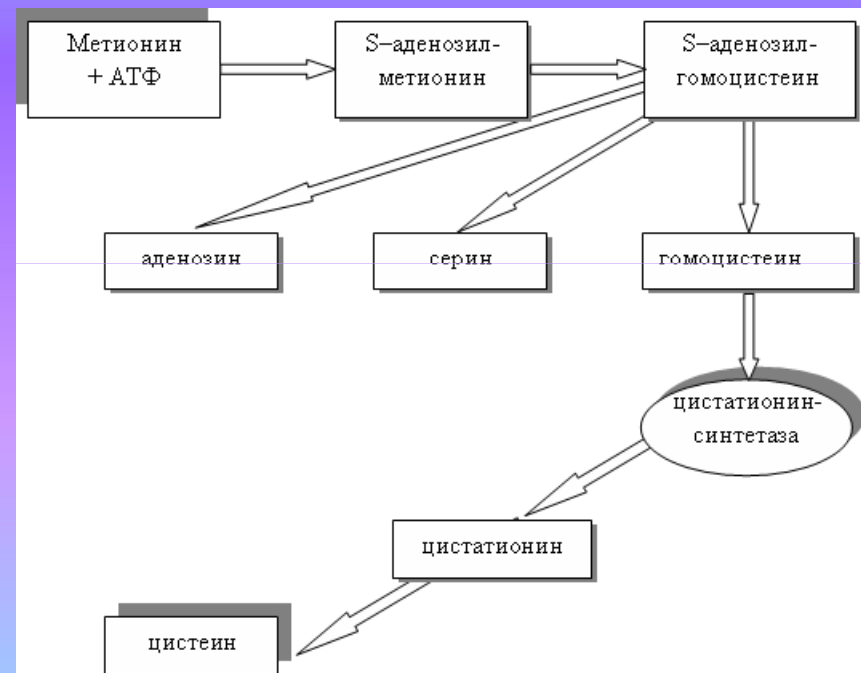
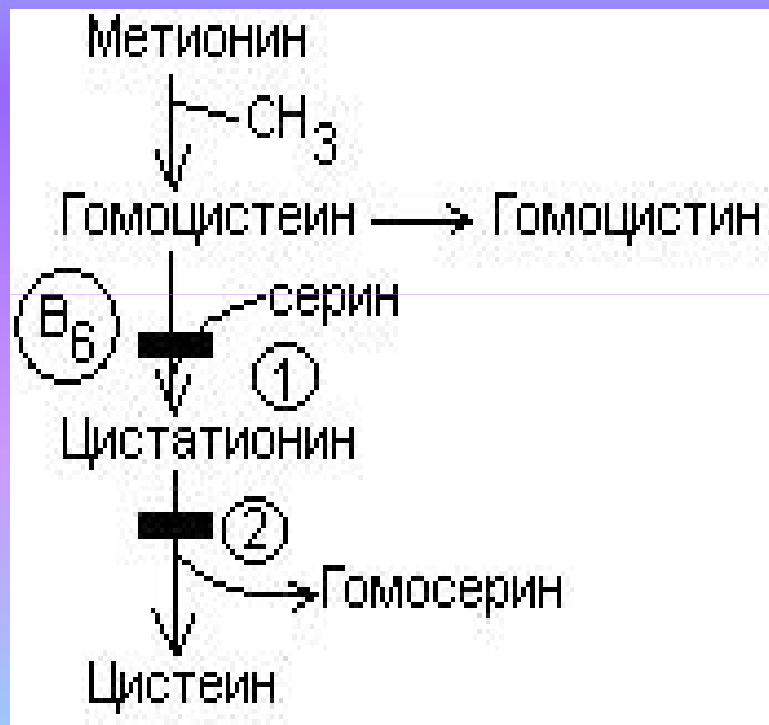
- Наследственное заболевание человека с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное нарушением обмена метионина с выделением в повышенном количестве гомоцистина. Впервые гомоцистинурия была описана в 1962 году Карсен и Нейлом.
- Частота встречаемости в популяции новорожденных – 1:50000- 1:160000. Распространенность среди мальчиков и девочек – 1:1.



Причины гомоцистинурии

- На сегодняшний день известны 4 типа метаболических нарушений, которые могут лежать в основе патологии, в связи с чем выделяют следующие биохимические варианты заболевания:
- Гомоцистинурия I – обусловлена отсутствием или снижением активности фермента цистатионин-бета-синтазы (классическая гомоцистинурия).
- Гомоцистинурия II – обусловлена отсутствием или снижением активности фермента N5, N10-метилентетрагидрофолат-редуктазы.
- Гомоцистинурия III – обусловлена низкой активностью фермента N5-метилентетрагидрофолата.
- Гомоцистинурия IV – обусловлена отсутствием или снижением активности фермента гомоцистеин трансметилазы, вызванным дефектом синтеза метилкобаламина.

- Непосредственные патогенетические механизмы патологии связаны с нарушением метаболизма незаменимой аминокислоты метионина. В основе заболевания лежит отсутствие или снижение активности фермента цистатионинсинтетазы, которому в качестве кофактора необходим витамин В-12, а в качестве субстрата – фолиевая кислота.
- При инаktivации данного процесса происходит энзиматический блок: в крови и тканях накапливается промежуточный продукт обмена метионина – гомоцистин, который экскретируется с мочой; при этом также уменьшается содержание цистатионина и цистина. Возможной причиной нарушения метаболического пути также может служить [гиповитаминоз](#) В6 и В12, а также фолиевой кислоты.
- Высокие концентрации метионина и гомоцистина оказывают повреждающее действие на внутреннюю стенку артерий, что сопровождается усилением агрегации тромбоцитов и созданием условий для тромбообразования. Кроме этого, отмечается токсическое действие гомоцистина на нервную, соединительную и другие ткани.



Поражение органов при гомоцистинурии

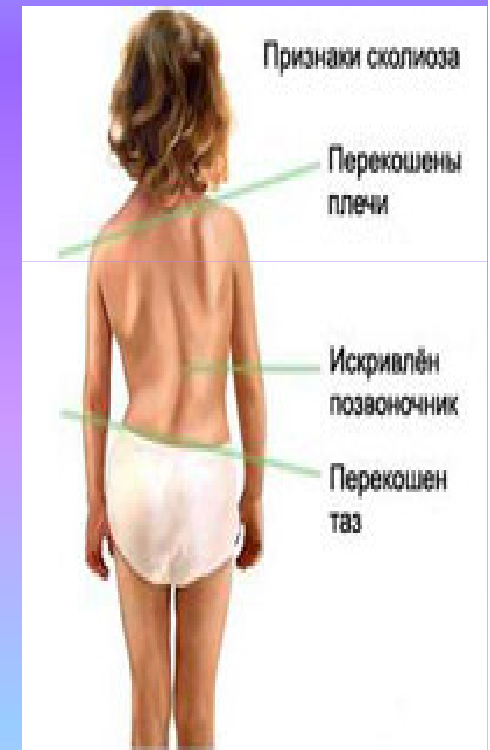
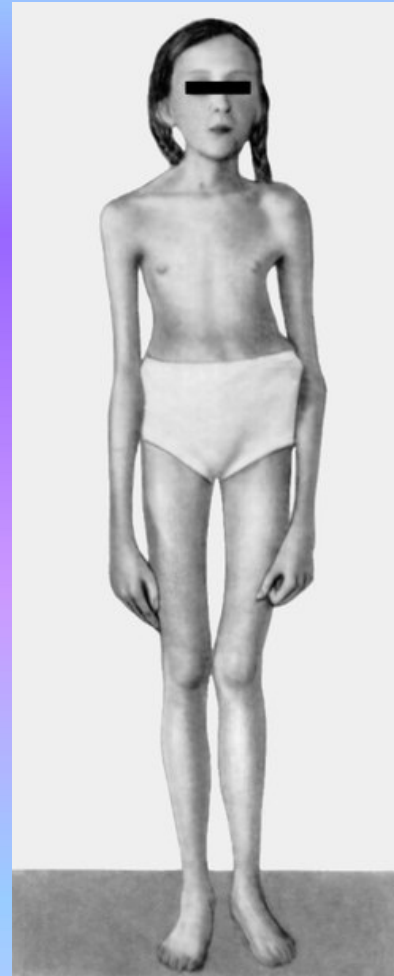


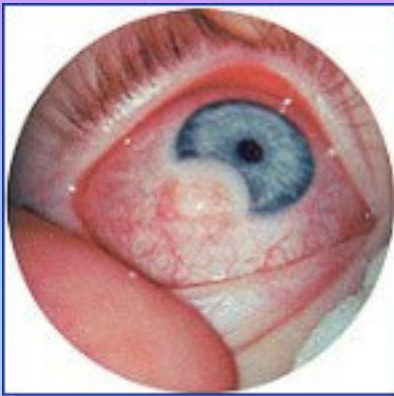
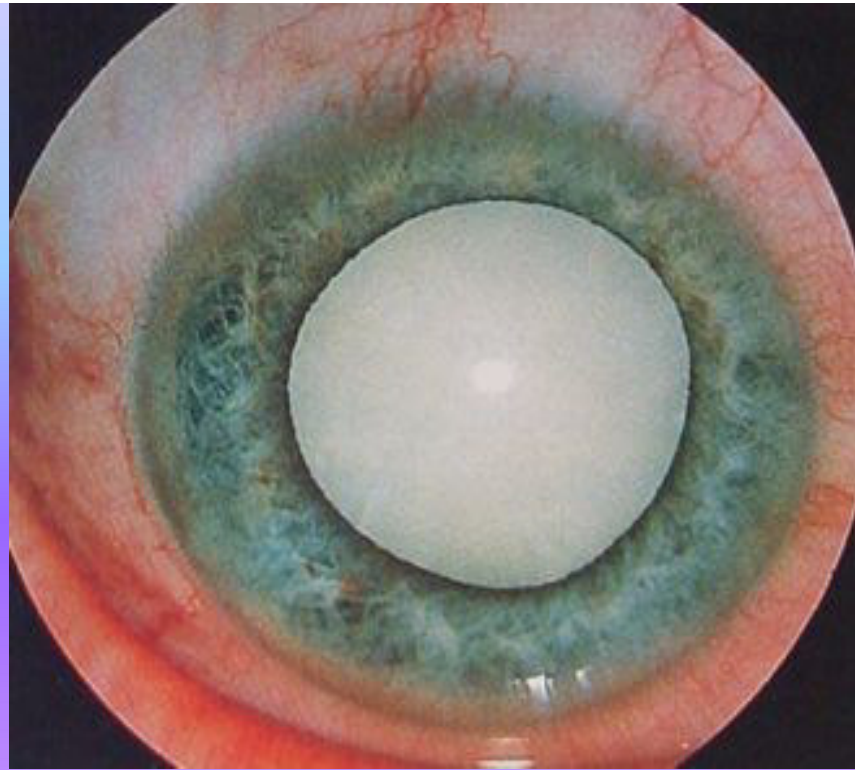
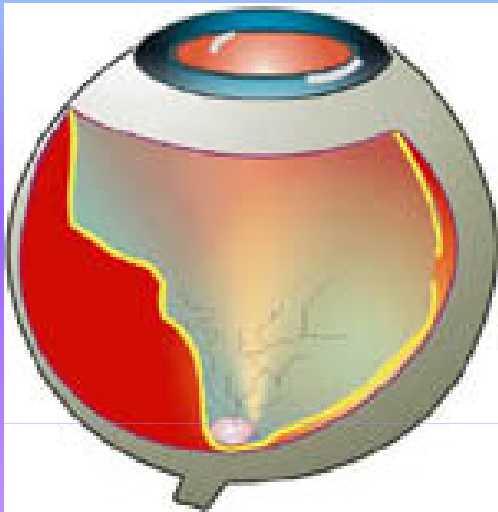
Классификация гомоцистинурии

- В зависимости от особенностей патогенеза различают две формы гомоцистинурии – пиридоксинзависимую (витамин В6-чувствительную, более мягкую) и пиридоксинрезистентную (витамин В6-нечувствительную, тяжелую форму), что определяет выбор метода лечебного воздействия на организм. Обе эти формы встречаются с равной частотой в пораженной популяции.

Клинические проявления

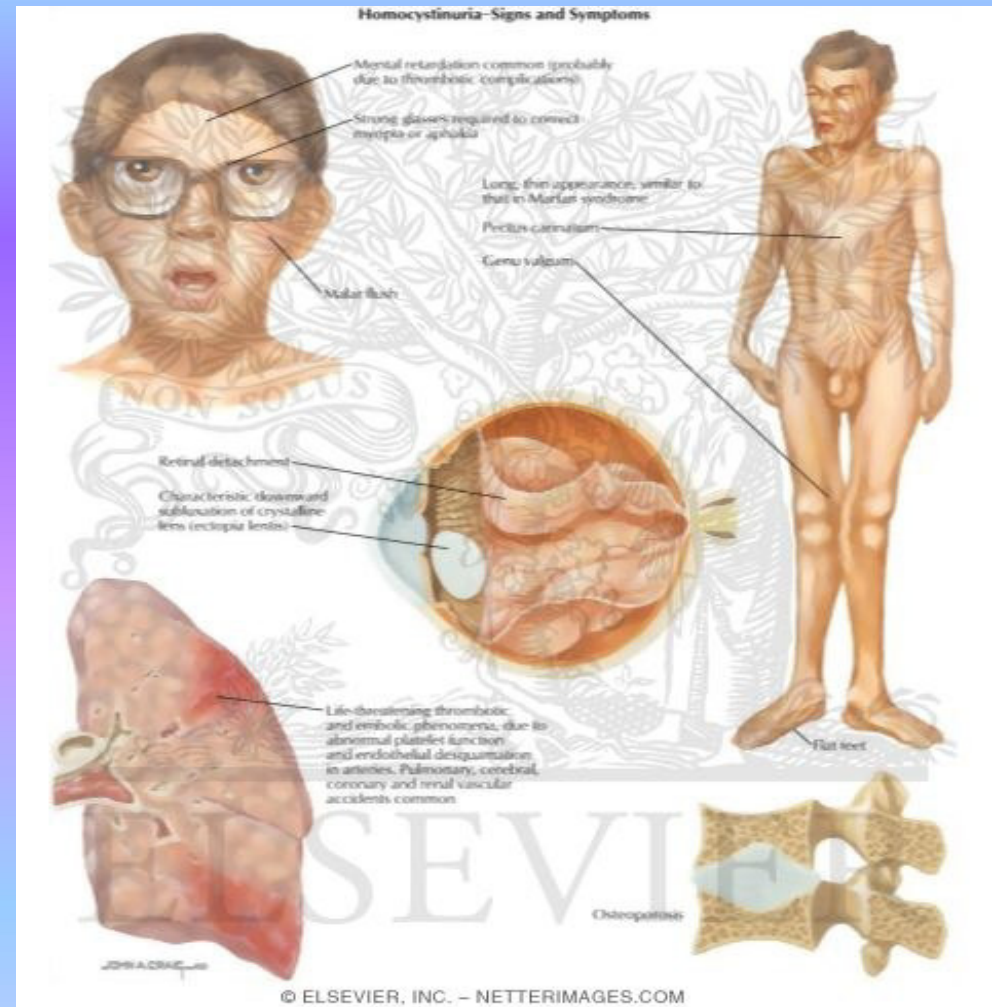
- Проявления гомоцистинурии нарастают постепенно. Дети рождаются без каких-либо специфических отклонений. В течение первого года жизни развивается умеренно выраженная **гипотрофия**. Попытки устранить отставание в весе и росте за счет дополнительного введения в рацион белка в виде кефира или творога лишь усугубляют течение заболевания: нарастает дефицит массы тела, нарушается сон, ребенок становится раздражительным и плаксивым, отмечается позднее закрытие родничков, **деформация 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. К этому времени у ребенка появляются высокоспецифичные глазные симптомы: **подвывих хрусталиков, выраженная близоркость, дрожание радужки (иридодонез)**. Несколько позднее присоединяются **астигматизм, глаукома, катаракта, отслойка сетчатки, атрофия зрительных нервов**. Часто гомоцистинурии сопутствуют умственная отсталость, нарушения мышечного тонуса (спастичность, реже гипотония), гиперкинезы, **судорожный синдром**, поведенческие нарушения.





Практически половина пациентов с гомоцистинурией сталкивается с артериальными тромбозами (окклюзией церебральных, коронарных, почечных и периферических сосудов), а также венозными тромбозами (ТЭЛА). Тромбоэмболии, как правило, возникают в молодом возрасте (до 30 лет) и заканчиваются летальным исходом. Наличием тромбов в сосудистом русле объясняется также появление симптомов поражения нервной системы (параличи и парезы) и умственной отсталости.

- Лица, страдающие гомоцистинурией, имеют определенные фенотипические черты: высокий рост, диспропорциональное телосложение (тонкие удлинненные конечности и укороченное туловище), голубые глаза, редкие светлые волосы. У них часто встречаются эритематозные пятна в области скуловых дуг, телеангиэктазии. В веществе мозга определяются очаги некроза и глиоза, иногда спонтанная дегенерация. В некоторых случаях также находят жировое перерождение печени.
- Поражение опорно-двигательного аппарата имеет характерный Марфаноподобный синдром: арахнодактилия, длинные конечности, костно-суставные нарушения (кифосколиозы, деформации грудной клетки, в частности килевидная грудная клетка; плоскостопие, склонность к переломам и анкилозированию суставов, остеопороз). Однако для синдрома Марфана не характерно снижение интеллекта и ряд других проявлений.



Дифференциальная диагностика

Гомоцистинурию следует дифференцировать от синдрома Марфана, последствий внутриутробной асфиксии и нейроинфекций, родовой травмы, других нарушений объема аминокислот.



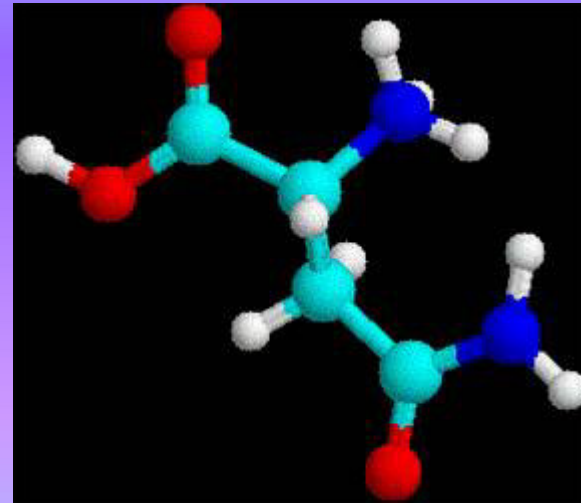
Симптомы ФКУ, гомоцистинурии, галактоземии и гистидинемии

ФКУ	Гомоцистинурия	Галактоземия	Гистидинемия
<p><i>I. Общие симптомы:</i> Умственная отсталость, неврологические расстройства, судорожные состояния</p> <p><i>II. Специфические симптомы:</i></p>			
<p>Экзема Моча с запахом плесени</p>	<p>Подвывих хрусталика Костные деформации</p>	<p>Катаракта Непереносимость материнского молока</p>	<p>—</p> <p>meduniver.com</p>
<p><i>III. Патогенетические механизмы разные:</i> Отсутствие или недостаточность фермента</p>			
<p>Фенилаланин- гидроксилазы</p>	<p>Цистатионин- синтетазы</p>	<p>Галактозо-1- фосфатури- дилтрансферазы</p>	<p>Гистидазы</p>



Диагностика

- Основана на данных о наличии аналогичного заболевания у братьев при отсутствии признаков заболевания у родителей больного человека, на совокупности симптомов (подвывих хрусталиков, вторичная глаукома, изменения опорно-двигательного аппарата, снижение интеллекта, гемипарезы). Неоценимую помощь в распознавании болезни оказывают методы лабораторной диагностики (биохимические, ферментные, рентгено-функциональные), выявление гомоцистина в моче. Проводят пробу с нитропруссидом, а также бумажную хроматографию аминокислот. Определяют содержание аминокислот в плазме.
- Диагностическими тестами могут служить также отсутствие повышения содержания неорганического фосфата в моче при нагрузке метионином и его нормальное повышение при нагрузке цистином



Пренатальная диагностика

- Заключается в определении активности фермента в ворсинах хориона. Проводится на 10 -11неделе. • В большинстве программ используют бактериальный тест Гатри на метионин. К несчастью В6 - зависимая форма не определяется при неонатальном скрининге, и похоже что и дети с В6 - независимой формой также пропускаются.

Лечение

- Существует две формы данного заболевания, одна из которых поддается лечению большими дозами (50—500 мг в сутки) витамина B6, а другая требует диетического питания. Диета должна быть малобелковой с низким содержанием метионина и дополнительным введением кальция, железа и витаминов.

- Лечение В6 - независимой формы включает ограничение метионина в пище наряду с добавками L-цистеина. Бетаин, донор метильных групп, который стимулирует метилирование гомоцистеина в метионин, в то же время уменьшая уровень гомоцистина, часто используют или вместе с диетой или вместо диеты. Витамин В6 - зависимая форма лечится фармакологическими дозами витамина В6 в сочетании с фолиевой кислотой.



- После применения относительно невысоких доз витамина В6 на четвертый день лечения исчезают характерные для гомоцистинурии расстройства обмена веществ: гомоцистин не определяется в сыворотке крови и моче, содержание аминокислоты метионина снижается до нормы, повышается уровень аминокислоты цистина. Но далеко не всегда при лечении такой формы гомоцистинурии удается ограничиться применением относительно небольших доз витамина В6. Нередко приходится прибегать к большим дозам препарата, а прием продолжать в течение нескольких недель. При устойчивой к такому методу лечения форме гомоцистинурии основным методом является диета, содержащая минимальное количество аминокислоты метионина. Допустимое содержание метионина - 29-45 мг на 1 кг массы 1 раз в сутки. В основном это достигается за счет значительного ограничения белков животного происхождения

Диета

- Предпочтение отдается продуктам с низким содержанием метионина, к которым относятся коровье, козье и женское молоко, рис, апельсины, мандарины, морковь, свекла, картофель, зеленый горошек, помидоры, бананы, апельсиновый сок. • Исключаются продукты с высоким содержанием метионина: творог, сыр, яйцо куриное, мясо говяжье, мясо кролика, мясо куриное, сельдь, треска, печень говяжья, почки говяжьи, соя, горох, мука пшеничная.



- При лечении гемоцистинурии постоянно применяются также небольшие дозы мягкодействующих препаратов, препятствующих свертыванию крови. К таким препаратам относится всем известная ацетилсалициловая кислота (аспирин), которая принимается ежедневно в низкой дозировке, определяемой врачом. • Проводится также лечение, направленное на профилактику развития глаукомы или на ее устранение. Кроме того, при необходимости используются препараты, снижающие артериальное давление, оказывающие противовоспалительное действие, улучшающие деятельность головного мозга (ноотропы), а также гепатопротекторы.
- По показаниям назначаются повторные курсы массажа и лечебной физкультуры, лазерная акупунктура и рефлексотерапия. Большое внимание уделяется лечению хронических очагов инфекции, решению вопросов о сроках оперативного лечения, а также санаторно-курортному лечению.

Прогноз гомоцистинурии

- Выявление заболевания на доклинической стадии, раннее начало лечения и соблюдение лечебной диеты позволяют отсрочить или предотвратить инвалидизирующие осложнения (интеллектуальные нарушения, параличи, атрофию зрительных нервов, [легочное сердце](#), тяжелую [артериальную гипертонию](#), [инсульты](#), инфаркты внутренних органов и др.). В семьях, где есть носители гена гомоцистинурии, необходимо проведение [инвазивной пренатальной диагностики](#) с определением активности фермента в культуре клеток [ворсин хориона](#) или [амниотической жидкости](#). В отношении детей с гомоцистинурией актуальны вопросы специализированного обучения, профессиональной ориентации, социальной адаптации, диспансерного наблюдения специалистов.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



Список литературы

- Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. „Клиническая генетика”.
- О.Я. Гречаніна, Р.В. Богатирьова, О.П. Волосовець „ Медична Генетика”
- Бочков Н.П „ Наследственные заболевания. Национальное руководство”
- <http://lookmedbook.ru>