

# ПРЕЗЕНТАЦИЯ

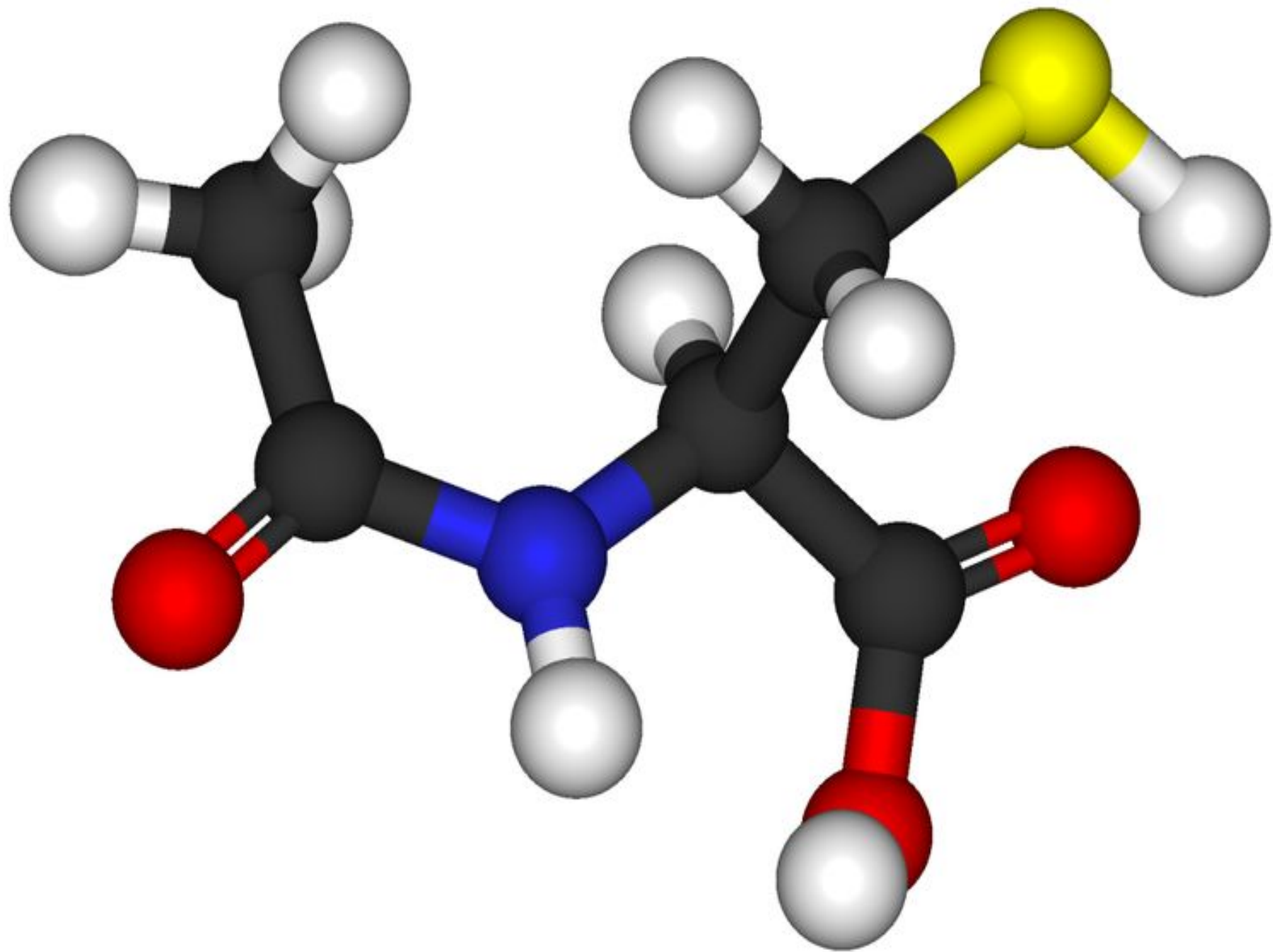
НА ТЕМУ:

«НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ  
ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ»

# 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 произошедшие 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 фенокопий- 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 через клеточную мембрану.

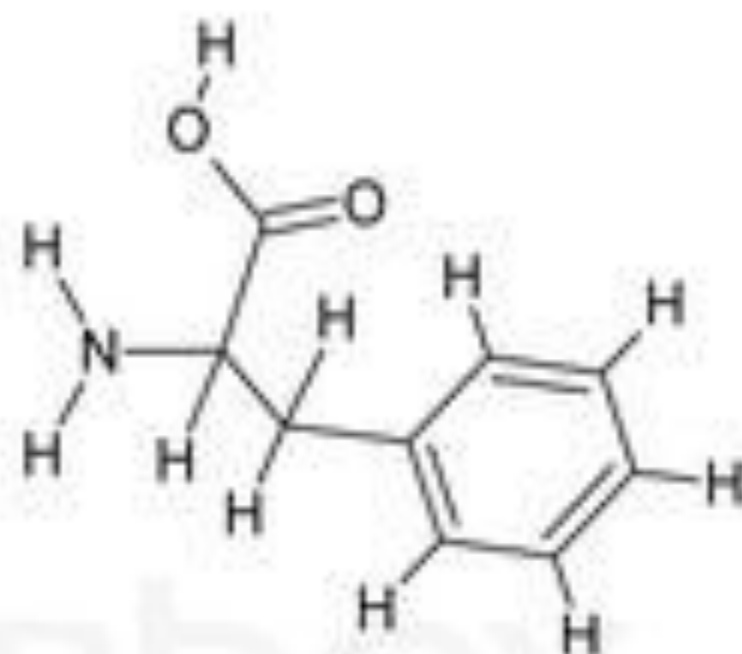
- Для обеспечения нормального роста и развития важно не только количество поступающих аминокислот, но и их соотношение. При избытке или недостатке аминокислот развиваются явления аминокислотного дисбаланса. Например, избыток лейцина в пище тормозит рост организма, метионина вызывает токсическое поражение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

# Наследственные нарушения обмена аминокислот

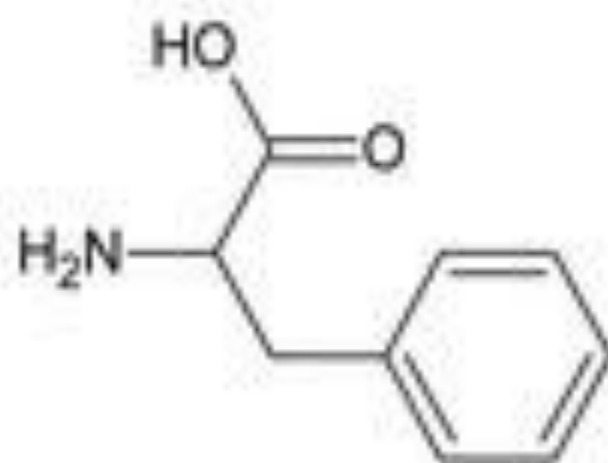
- (Ю.И. Барашнев, Ю.Е. Вельтищев, 1978 г.)
- 1. Наследственные нарушения обмена аминокислот, сопровождающиеся увеличением их концентрации в крови и моче: фенилкетонурия, гистицинемия, триптофанурия, болезнь "кленового сиропа", орнитинемия, цитруллинемия и др. Наследование, в основном, по аутосомно-рецессивному 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.





Phenylalanine



# 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 кетонные кислоты.

- 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)

# 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 тезауризмозы. Эта группа заболеваний обусловлена недостатком лизосомальных ферментов и проявляется прогрессирующим отложением веществ определенного типа в клетках различных тканей, особенно в лизосомах.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**