

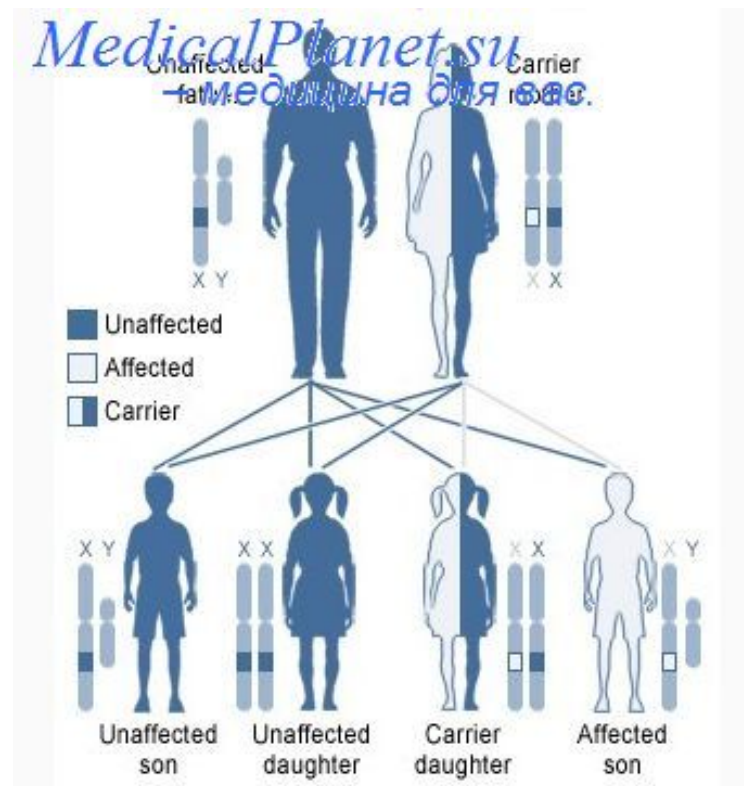
# Синдром Гомоцистинурия

Студентка 5 курса ,  
1 мед факультета, 8 дес.  
Музыка Любовь Геннадьевна

- **Гомоцистинурия** – генетически обусловленная энзимопатия, обусловленная дефектом  $\beta$ -цистатинсинтазы, характеризующаяся нарушением обмена незаменимой аминокислоты метионина, повышением уровня гомоцистина в биологических жидкостях и тканях, приводящим к повреждению органов и систем.



- Впервые гемоцистинурия описана в 1962 г. Карсен и Нейлом.
- По данным массового скрининга в разных странах частота гемоцистинурии составляет от 1 на 58 000 до 1 на 350 000 новорождённых.



# ЭТИОЛОГИЯ

- Заболевание связано с генетически детерминированным дефектом  $\beta$ -цистатионинсинтазы, катализирующей образование цистатионина из серина и гомоцистеина.
- Тип наследования — аутосомно-рецессивный.
- Ген CBS локализован на длинном плече хромосомы 21, в регионе 21q22.3.

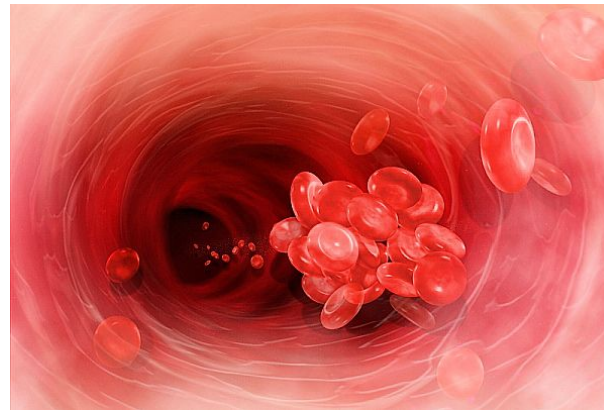


- Гомоцистеин является промежуточным продуктом распада метионина и в норме не содержится в плазме и моче, но дефекты на трех разных этапах ферментации могут привести к гомоцистинемии и гомоцистинурии.
- В крови и тканях накапливается промежуточный продукт обмена метионина – гомоцистин, который экскретируется с мочой; при этом также уменьшается содержание цистатионина и цистина.

- В основе заболевания лежит отсутствие или снижение активности фермента цистатионинсинтетазы, ему в качестве кофактора нужен витамин В12, а в качестве субстрата - фолиевая кислота.
- 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.

# Разновидности заболевания

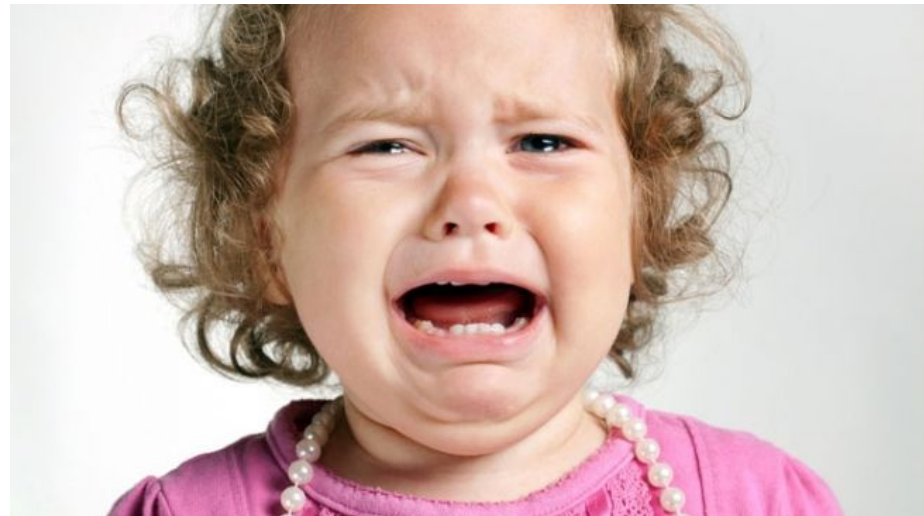
- **В6-зависимая** (пиридоксинчувствительная),
- **В6-резистентная** (пиридоксинрезистентная), обусловленной дефектом  $\beta$ -цистатионинсинтазы.



# Клинические проявления

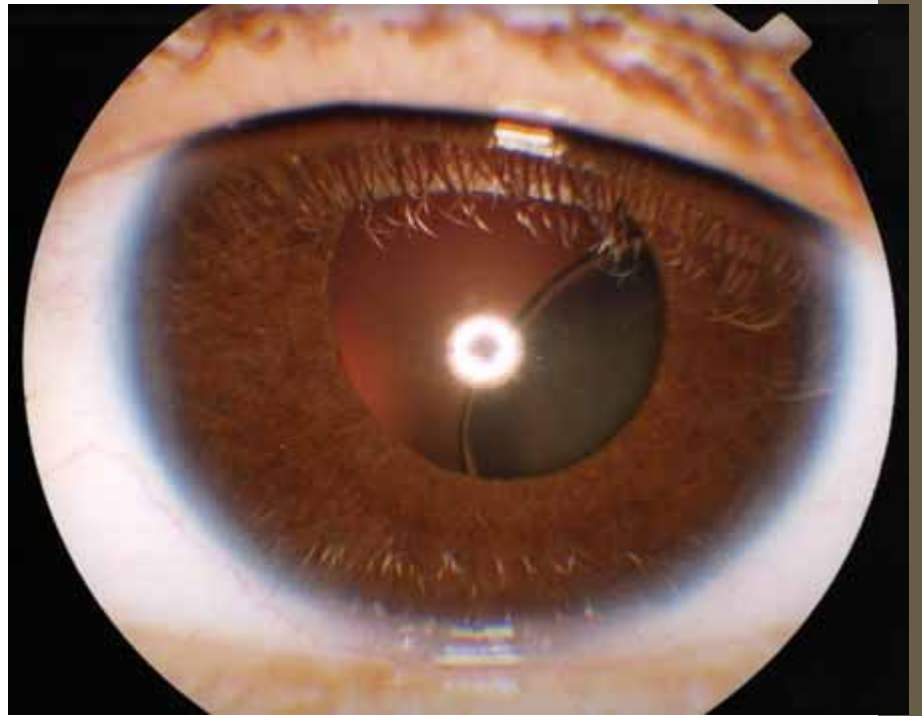
- Проявления гомоцистинурии нарастают постепенно. Такие дети при рождении выглядят здоровыми, без каких-либо специфических отклонений.
- В течение первого года жизни развивается умеренно выраженная гипотрофия.
- Диагноз устанавливают в возрасте 3-х лет, когда обнаруживают подвывих хрусталика, но в большинстве случаев яркая клиника развивается до 10 лет.

- У ребенка наблюдается отставание в наборе массы тела и росте. Введение корректирующих добавок и прикормов только усугубляет процесс.
- Характерны раздражительность, плаксивость, нарушение сна, отставание в умственном развитии;
- позднее закрытие родничков;



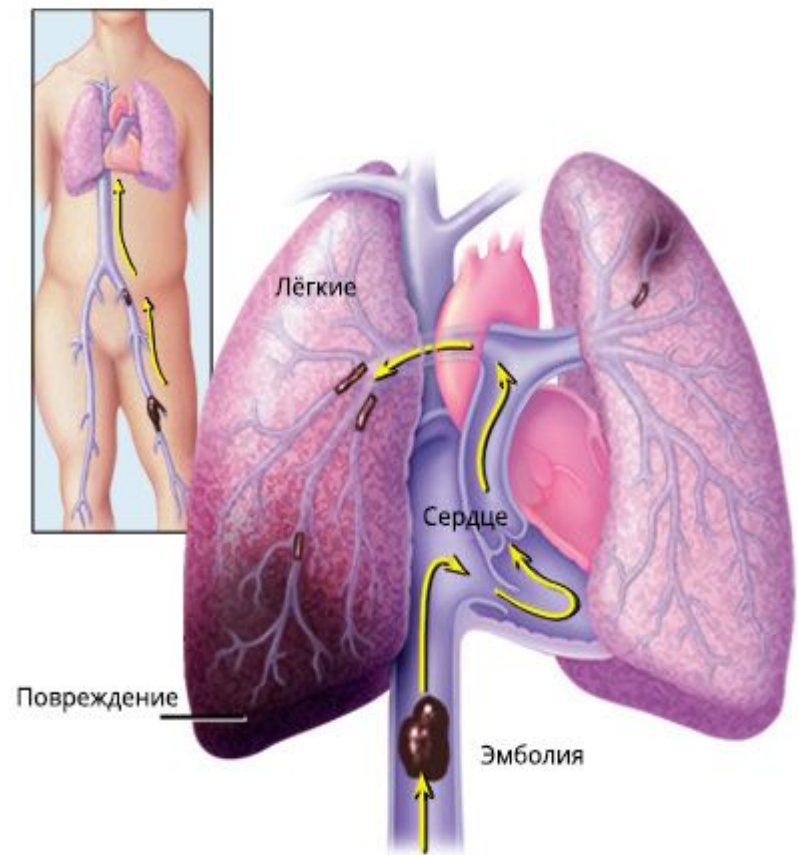
- **Поражение глаз** проявляется весьма специфичным для гомоцистинурии подвывихом хрусталика, а также резким снижением остроты зрения (выраженной близорукостью), дрожанием радужки (цветной части глаза вокруг зрачка).
- Постепенно формируется астигматизм, катаракта, повышается внутриглазное давление, развивается атрофия зрительных нервов и, как следствие, слепота. Возможна отслойка сетчатки.

- **Поражение опорно-двигательного аппарата:** выявляются аномалии строения тела.
- Возможны непропорционально длинные конечности и пальцы (арахнодактилия), плоскостопие или полая стопа, избыточная подвижность суставов, килевидная («куриная» грудь) или воронкообразная грудная клетка, искривление позвоночника и голеней, высокое (готическое) небо.
- Рано развивается остеопороз, в связи с чем часто наблюдаются многочисленные патологические переломы костей при незначительных





- **Поражение сосудистой системы связано с множественным тромбозом.**
- Тромбы образуются и в артериальных, и в венозных сосудах любой локализации:
- в легких (тромбоэмболия легочной артерии),
- в сердце (инфаркты),
- в почках, в конечностях (тромбофлебиты),
- в ГОЛОВНОМ МОЗГЕ



- **Поражение нервной системы:** в большинстве случаев это связано с прогрессирующим тромбозом мелких сосудов.
- Проявляется нарушением интеллектуального развития, мышечного тонуса, появлением непроизвольных движений в конечностях, эпилептическими припадками, психическими расстройствами.
- Формирование тромбоза в крупных сосудах чревато возникновением ишемических инсультов с развитием парезов в конечностях, нарушением речи, координации, глотания, нарушением чувствительности.

- **Поражение кожи:** появляются красноватые пятна в области скул на лице («горящие» скулы), на конечностях, телеангиэктазии (сосудистые «звездочки»).
- Существуют внешние особенности (фенотипические) больных гемоцистинурией: это высокие худощавые люди со светлыми редкими волосами и голубыми глазами (иногда даже альбиносы).





# Диагностика

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- В крови и моче больных повышен уровень метионина и гомоцистина при сниженном уровне цистина. Изменения становятся более выраженными после нагрузки метионином.
- Диагноз может быть подтверждён молекулярно-генетическим исследованием гена CBS.

- **Цианид-нитропруссидный тест (тест Бранда)** направлен на выявление дефектов обмена серосодержащих аминокислот (для качественного определения цистина и гомоцистина в моче).
- К 0,5 мл мочи добавляется 200 мкл 5 % цианида натрия. Через 10 мин прибавляют несколько капель 5 % раствора нитропруссида натрия.
- Реакция считается положительной при появлении различной степени зеленого окрашивания. Положительный тест наблюдается при гомоцистинурии, цистинурии, гипераммониемии.

- **Количественное определение гомоцистина в моче**, а также метионина и гомоцистина в плазме может быть выполнено с помощью колоночной хроматографии на аминокислотном анализаторе.
- Этот анализ предусматривает установление уровня гомоцистина, гомоцистеина, метионина, цистатионина, цистина и дисульфидов гомоцистеин-цистеин.

- **Определение активности цистатионинсинтетазы в печени по методу Mudd и соавт. (1964)**
- Экстракт кусочка печени, полученной при прижизненной биопсии, инкубируют с буферным раствором (рН 8,3), в состав которого входит пиридоксальфосфат, L-гомоцистеин, L-серин-3С и L-цистатионин.
- После инкубации при соответствующих условиях серии и цистатионин разделяют методом колоночной хроматографии и определяют радиоактивность цистатионина.
- В экстракте печени больных гомоцистинурией отсутствует энзиматическая активность, а у гетерозиготных носителей обнаруживают около 40 % активности цистатионинсинтетазы по сравнению с контролем.

# ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

- Рентгенологическое исследование трубчатых костей и позвоночника обнаруживает системный остеопороз.
- На ЭЭГ регистрируются нарушения биоэлектрической активности головного мозга, иногда пароксизмального характера.
- Консультация офтальмолога позволяет подтвердить характерные для гомоцистинурии нарушения со стороны зрительной системы.
- Наблюдения и оценке развития со стороны педиатра невролога ортопеда

# Лечение

- Лечебная тактика зависит от формы заболевания (В6-зависимой или В6-резистентной)
- **В6-зависимой форма** поддается использованию больших доз витамина В6 (50-600 мг/сутки). Одновременно рекомендуют принимать фолиевую кислоту 1 мг/сутки.
- В таких случаях удается «заставить» фермент работать нормально и избежать токсического действия гомоцистина и метионина.





- Для лечения **В6-резистентной формы** заболевания используют диетотерапию, основанную на ограничении приёма белка (до 1–1,2 г/кг в сутки) и метионина до минимальной суточной потребности (10–25 мг/кг в зависимости от возраста).
- В рационе детей преобладают продукты растительного происхождения, бедные метионином.

- Коррекцию питания осуществляют назначением специального полусинтетического диетического продукта (ХМЕТ Analog, ХМЕТ Махатаид, ХМЕТ Махатум, ХМЕТ Homidon), содержащего незаменимые аминокислоты, но лишённого метионина.



- Таким образом количество поступающего в организм белка доводят до 2,5–3 г на 1 кг массы тела в сутки на 1-м году жизни и до 2 г/кг в более старшем возрасте.



- С целью снижения уровня гомоцистина в биологических жидкостях детям назначают фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сут и бетаин в дозе 50 мг/кг дважды в день.
- Для минимизации риска тромбозов показан постоянный прием ацетилсалициловой кислоты в низкой дозировке ( 0,002 г/кг).
- По показаниям больным назначаются гепатопротекторы, ноотропы, препараты кальция, железа;
- проводятся курсы массажа, лазерно акупунктуры и рефлексотерапии, ЛФК.

# ПРОФИЛАКТИКА

- Профилактику заболевания в семьях повышенного риска (при наличии больных родственников) осуществляют путём пренатальной диагностики. Для этого используют определение активности  $\beta$ -цистатинсинтазы, выявление мутаций гена CBS в клетках хориона.
- **СКРИНИНГ** не проводят.

# Прогноз гемоцистинурии

- Раннее начало лечения позволяет отсрочить появление подвывиха хрусталика, предотвратить тромбоэмболии или минимизировать их последствия.
- А также другие осложнения: интеллектуальные нарушения, параличи, атрофию зрительных нервов, легочное сердце, тяжелую артериальную гипертонию, инсульты, инфаркты внутренних органов и др.

# Источники информации:

- <http://www.krasotaimedicina.ru/diseases/rheumatology/homocystinuria>
- [http://vse-pro-geny.ru/ru\\_disease\\_type\\_Hvorobu-obminy-bilk\\_iv\\_1\\_Homocustunyria\\_Гомоцистинурия.html](http://vse-pro-geny.ru/ru_disease_type_Hvorobu-obminy-bilk_iv_1_Homocustunyria_Гомоцистинурия.html)
- <http://doctor-neurologist.ru/gomocistinuriya-simptomy-i-lechenie>
- <http://prizvanie.su/?p=3564>

СПАСИБО ЗА

