Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Северо-Восточный федеральный университет им. М.К.Аммосова”

Институт искусственных наук Кафедры биохимии и биотехнологии

Реферат

на тему: «Алкаптонурия»

Выполнила: студентка 2 курса гр.

ЛД-205/2 Винокурова Аксинья

Проверил: Находкин Сергей Сергеевич

Якутск 2014г

Оглавление

Заболевание алкаптонурия

Причины алкаптонурии

Симптомы алкаптонурии

Диагностика алкаптонурии

Лечение алкаптонурии

Прогноз алкаптонурии

Заключение

Заболевание алкаптонурия

Это наследственное метаболическое нарушение описано в медицинской литературе еще в XVI в., оно было охарактеризовано в 1859 г. Болезнь представляет значительный исторический интерес, поскольку именно на основе ее изучения Гаррод выдвинул идею о наследственных метаболических нарушениях. Наиболее ярким клиническим проявлением этой болезни является потемнение мочи при условиях доступа воздуха. На более поздних стадиях заболевания наблюдается общая пигментация соединительной ткани (охроноз) и развивается артрит. Причиной болезни является недостаточность гомогентизатоксидазы . Субстрат фермента, гомогентизат , экскретируется с мочой ; при окислении на воздухе он образует темнокоричневый пигмент. Зарегистрировано свыше 600 случаев заболевания, частота заболевания оценивается в 2-5 случаев на миллион новорожденных.

Алкаптонурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В настоящее время не найдено диагностических методов выявления гетерозигот. Хотя механизм охроноза не установлен, полагают, что он обусловлен окислением гомогентизата полифенолоксидазой, приводящим к образованию бензохиноацетат а, который далее полимеризуется и связывается с макромолекулами соединительной ткани.

Алкаптонурия - генетически обусловленное нарушение метаболизма, характеризующееся врожденным дефицитом фермента гомогентизиназы и приводящее к неполному расщеплению гомогентизиновой кислоты, ее экскреции с мочой и отложению данного метаболита в тканях (коже, суставных хрящах, сухожилиях, склерах и др.). Признаки алкаптонурии появляются в детстве и включают выделение быстро темнеющей на воздухе мочи, пигментацию кожи и склер, остеоартроз, нефролитиаз, охриплость голоса, дисфагию и т. д. Диагноз алкаптонурии устанавливается с учетом клинических проявлений и лабораторных тестов (биохимического исследования мочи, анализа синовиальной жидкости), рентгенографии, артроскопии. Лечение алкаптонурии носит симптоматический характер (диетотерапия, витамин С, хондропротекторы, НПВС, бальнеофизиотерапия); при необходимости проводится протезирование суставов или клапанов сердца.

Алкаптонурия, охроноз, болезнь черной мочи - это врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, при котором повышено выделение с мочой гомогентизиновой кислоты (ГГК). Аутосомно-рецессивное наследование заболеваний - это вариант наследования, при котором болезнь проявляется только в том случае, если «дефектный» ген был унаследован от обоих родителей. Мальчики и девочки болеют алкаптонурией с одинаковой частотой. Алкаптонурия встречается редко, с частотой 1:250 тыс.-1:1 млн. людей в мире. В большей степени патология распространена среди мужского населения Доминиканской республики, Германии, Чехии, Словакии, Индии, США.

При дефекте гена, обеспечивающего синтез фермента оксидазы гомогентизиновой кислоты (алкаптонирия), ее метаболизм в малеилацетоуксусную блокируется и ГГК не метаболизирует, а стремительно повышается в тканях. При алкаптонурии содержание ГГК в крови и моче повышается в сотни раз. При стоянии такой мочи на воздухе она постепенно окисляется с образованием продукта окисления черного цвета - алкаптона. Именно поэтому заболевание называется алкаптонурия (алкаптон в моче). Так как алкаптонурия - врожденное заболевание, то первым проявлением алкаптонурии у младенца являются черные пятна на пеленках и подгузниках.

ГГК - токсическое соединение. Хотя ГГК выделяется с мочой и потом (он тоже черный), большое количество ее накапливается в тканях; при алкаптонурии образование ГГК в 2000 раз превышает нормальную скорость.

Накопление ГГК проявляется в разной степени выраженнной черной пигментацией. Черная пигментация при алкаптонурии наиболее часто встречается в четырех местах: суставы, сердечно-сосудистая система, почки и кожа. Накопление ГГК приводит к тяжелым изнурительным проблемам со здоровьем.

Пациенты, страдающие алкаптонурией, уже рождаются с алкаптонурией. Тем не менее, за исключением черной мочи, ни один из симптомов, характерных для алкаптонурии не проявляется, пока пациент не достигнет 20 лет. Причины такого течения алкаптонурии неясны. Предполагают, что при алкаптонурии ГГК накапливается в детстве и только к 20 -30 годам ее содержание достигает порогового уровня. Тот факт, что у женщин сиптомы алкаптонурии проявляются на 5 - 10 лет позже, чем у мужчин и особенно усиливаются после менопаузы, свидетельствует о роли эстрогенов в формировании и проявлении клинических форм алкаптонурии.

Причины алкаптонурии

Алкаптонурия относится к числу генетически обусловленных энзимопатий, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, т. е. для развития клинических проявлений заболевания ребенок должен получить от каждого из родителей по одной копии мутантного гена. При алкаптонурии мутации затрагивают ген оксидазы гомогентизиновой кислоты (HGD), локализованный на длинном плече 3 хромосомы (3q 21-23). В результате нарушается воспроизводство фермента гомогентизиназы (гомогентизиновой оксидазы), который участвует в расщеплении тирозина и фенилаланина.

В норме гомогентизиновая кислота, являющаяся промежуточным метаболитом обмена тирозина и фенилаланина, под действием гомогентизиназы трансформируется в малеилацетоуксусную кислоту и далее расщепляется до ацетоуксусной и фумаровой кислот, которые затем участвуют в последующих биохимических циклах. При алкаптонурии, в условиях врожденного дефицита фермента, гомогентизиновая кислота не подвергается дальнейшему метаболизму, а превращается в хиноновые полифенолы (пигмент алкаптон), которые накапливаются в соединительных тканях и в больших количествах экскретируются с мочой (до 4-8 г в сутки).

Симптомы алкаптонурии

Алкаптонурия характеризуется следующими основными симптомокомплексами: гомогентизиновой ацидурией, охронозом и артропатией. Эти признаки возникают в разное время: окрашивание мочи существует с рождения, пигментация тканей становится выраженной к 30 годам, поражение суставов развивается на четвертом десятилетии жизни.

Ранние признаки алкаптонурии можно заметить еще в раннем детском возрасте: на мокрых пеленках ребенка остаются темные разводы от мочи, которые невозможно отстирать. Из-за большого количества гомогентизиновой кислоты собранная моча при отстаивании также быстро приобретает темно-бурый цвет. В дальнейшем со стороны мочеполовых органов нередко развиваются пиелонефрит, мочекаменная болезнь, калькулезный простатит.

Кожный синдром при алкаптонурии характеризуется появлением серо-коричневой пигментации на лице (в области спинки носа, вокруг губ и глаз), на шее, ладонях, животе, подмышечной и паховой области. Типичным признаком алкаптонурии служит уплотнение и серо-голубое окрашивание ушных раковин, пигментация склеры и конъюнктивы. Диффузное отложение пигмента отмечается в хрящах гортани, что сопровождается охриплостью голоса, одышкой, дисфагией и болью при глотании. Со временем развивается кальцификация аорты и клапанов сердца, следствием чего являются атеросклероз, приобретенные аортальный и митральный пороки. При тяжелых формах алкаптонурии отложение пигмента может встречаться в щитовидной железе, надпочечниках, яичках, поджелудочной железе, селезенке.

Поражение опорно-двигательной системы при алкаптонурии, затрагивает, главным образом, крупные суставы нижних конечностей и позвоночник. Раньше всего изменения по типу деформирующего спондилеза развиваются в поясничном, затем в грудном отделе позвоночника. При этом постепенно нарастает сглаженность поясничного лордоза, боли и скованность при движениях, вплоть до полной потери подвижности в пораженных отделах позвоночника. Вслед за поражением позвоночника появляются признаки деформирующего остеоартроза коленных, плечевых и тазобедренных суставов. Характерны артралгии, припухлость суставов (реактивный синовит), крепитация, подвижность, развитие сгибательных контрактур. Нередко при алкаптонурии поражаются крестцово-подвздошные суставы и лонное сочленение.

Диагностика алкаптонурии

Чаще всего алкаптонурия диагностируется еще в раннем детском возрасте, однако в ряде случаев может выявляться только по мере развития полного симптомокомплекса. Важное значение имеют указания на выделение мочи, темнеющей на воздухе; наличие пигментации и уплотнения кожи; прогрессирующее поражение позвоночника и суставов. Правильной постановке диагноза способствует инструментальное (рентгенологическое, ультразвуковое, эндоскопическое) и лабораторное обследование. С целью оценки сопутствующих алкаптонурии нарушений пациенты нуждаются в консультации ревматолога, ортопеда, дерматолога, уролога, нефролога, кардиолога, офтальмолога.

При проведении рентгенографии позвоночника выявляются признаки хондрокальциноза межпозвонковых дисков и остеосклероза тел позвонков, сужение межпозвонковых щелей. Данные УЗИ и рентгенографии крупных суставов характеризуются сужением суставных щелей, остеосклерозом, наличием остеофитов и свободных внутрисуставных тел, оссификацией хрящей и периартикулярных тканей. Диагностическая артроскопия коленных и тазобедренных суставов при алкаптонурии позволяет обнаружить характерную пигментацию хряща. Камни в почках и простате выявляются в ходе пиелографии, УЗИ почек и предстательной железы. Состояние клапанов сердца и сосудов уточняется при проведении ЭхоКГ, УЗДГ аорты

Патогенетическая диагностика алкаптонурии предусматривает биохимическое исследование мочи с помощью метода ферментативной спектрофотометрии или жидкостной хроматографии и определение в ней гомогентизиновой и бензохиноуксусной кислот. Оценка цвета мочи позволяет заметить ее значительное потемнение при нахождении на воздухе, подогревании и подщелачивании. Определенную помощь может оказать исследование синовиальной жидкости, в которой отсутствуют признаки воспаления, но содержатся частицы охронотического пигмента. Специфические для алкаптонурии изменения обнаруживаются в синовиальной оболочке, полученной с помощью биопсии сустава.

Дифференциальную диагностику алкаптонурии необходимо проводить с остеохондрозом, болезнью Бехтерева, порфирией, амилоидозом, аргирией, липопротеинозом и др. Генетическую форму заболевания следует отличать от симптоматической алкаптонурии, обусловленной гиповитаминозом С - последняя исчезает после назначения больших доз аскорбиновой кислоты

Лечение алкаптонурии

Этиопатогенетическая терапия генетической алкаптонурии на сегодняшний день не разработана. Для предотвращения избыточного образования гомогентизиновой кислоты некоторые авторы указывают на целесообразность соблюдения низкобелковой диеты. С целью улучшения метаболизма тирозина при алкаптонурии показан прием витамина С (в ежедневной дозе до 3000 мг и выше). В основном же медикаментозная терапия алкаптонурии носит симптоматический характер и включает прием нестероидных противовоспалительных средств, спазмолитиков, хондропротекторов; внутрисуставное введение гидрокортизона, гиалуроновой кислоты. Положительным эффектом обладают бальнеофизиотерапевтические процедуры (радоновые ванны, грязелечение, парафиновые аппликации), массаж, лечебная физкультура.

При значительной деформации суставов решается вопрос о проведении ортопедохирургической коррекции - эндопротезирования коленных, тазобедренных или плечевых суставов. В случае развития гемодинамически значимого поражения клапанов сердца проводится протезирование митрального или аортального клапана.

Прогноз алкаптонурии

Прогноз на излечение алкаптонурии неблагоприятный. Заболевание имеет хроническое прогрессирующее течение с развитием необратимых изменений в организме. Исходом алкаптонурии является стойкая инвалидизация больного. Генетический характер патологии не позволяет говорить о возможности специфической профилактики. Для прогноза развития алкаптонурии у потомства рекомендуется консультация генетика.

Заключение

Алкаптонурия представляет собой редкое нарушение катаболизма тирозина. Недостаточность фермента оксидазы гомогентизиновой кислоты приводит к экскреции больших количеств этой кислоты с мочой и накоплению пигмента (окисленная гомогентизиновая кислота) в соединительной ткани (охроноз). Через много лет охроноз обусловливает развитие особой формы дегенеративного артрита.

Этой болезни характерно выделение с мочой большого количества гомогентизиновой кислоты, которая, окисляясь кислородом воздуха, образует тёмные пигменты алкаптоны. Это метаболическое нарушение было описано ещё в XVI веке, а само заболевание охарактеризовано в 1859 г. Клиническими проявлениями болезни, кроме потемнения мочи на воздухе, являются пигментация соединительной ткани (охроноз) и артрит. Частота - 2-5 случаев на 1 млн новорождённых. Заболевание наследуется по аутосомнорецессивному типу. Диагностических методов выявления гетерозиготных носителей дефектного гена к настоящему времени не найдено. алкатонурия нарушение метаболизм гомогентизиназа