



РОПНИЗ
Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний



Азбука пациента



Нарушение обмена серосодержащих аминокислот (гомоцистинурия)

– это группа наследственных заболеваний, при которых повышается уровень гомоцистеина в крови. Гомоцистеин влияет на процессы свертываемости крови, сердечно-сосудистую систему, нервную систему, соединительную ткань.

Гомоцистинурия может быть вызвана: мутацией в нескольких разных генах. Все эти гены ответственны за синтез ферментов, которые участвуют в том, как наш организм использует и обрабатывает аминокислоты. Наиболее распространенной формой гомоцистинурии, является дефицит фермента цистатионин-бета-синтазы, который возникает при мутациях в гене CBS. Более редкие причины гомоцистинурии включают мутации в генах MTHFR, MTR, MTRR и MMADHC. Другие формы гомоцистинурии связаны с нарушением образования витамина B12 и кроме гомоцистинурии сопровождаются повышением метилмалоновой кислоты.

Наиболее распространенный тип генетической формой гомоцистинурии – **классическая гомоцистинурия**, вызван дефицитом фермента цистатионин-бета-синтаза.

Как проявляется классическая гомоцистинурия?

Дети с этим заболеванием не имеют особенностей при рождении. Первыми неспецифическими симптомами могут быть:

- Задержка психомоторного развития;
- Умственная отсталость;
- Скелетные деформации (вальгусная установка коленных суставов);
- Кифосколиозы;
- Воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки);
- Кардиоваскулярная патология;
- Частые переломы (у детей старшего возраста).

Характерна патология глазного аппарата:

- Сублюксация (люксация) хрусталиков, часто осложняющийся вторичной глаукомой, нередко имеющей злокачественное течение;
- Миопия;
- Атрофия зрительных нервов;
- Катаракта и отслойка сетчатки.





Азбука пациента

Нарушение обмена серосодержащих аминокислот

У пациентов подросткового и молодого возраста могут возникнуть тромбозы, которые являются главной причиной инфаркта миокарда или инсульта с формированием очаговой неврологической симптоматики возникают преимущественно у пациентов подросткового возраста.

Другие возможные симптомы включают заболевание костей (сколиоз), проблемы с психическим здоровьем и проблемы с поведением (например, синдром дефицита внимания и гиперактивность).

Как наследуется классическая гомоцистинурия?

Гомоцистинурия относится к наследственным заболеваниям и передается по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что болезнь проявляется только в том случае, если оба родителя являются носителями и, хотя сами они не болеют, передают ребенку два пораженных гена. Большинство семей, где есть ребенок с этим заболеванием, не сталкивались раньше с подобной проблемой. Риск повторного рождения больного ребенка в семье, где уже есть больные дети, составляет 25% на каждую беременность.

Все семьи с гомоцистинурией должны обязательно пройти медико-генетическое консультирование и получить полную информацию от врача-генетика о риске повторного проявления данного заболевания в семье, обсудить со специалистом все вопросы, связанные с наследованием заболевания.

В России медико-генетические консультации работают практически в каждом регионе.

Как устанавливают диагноз классической гомоцистинурии?

На основании клинических симптомов врач может заподозрить заболевание и далее отправить пациента на специализированное лабораторное исследование. При гомоцистинурии повышается в крови уровень свободного и общего гомоцистеина, а также уровень аминокислоты метионина. Исследование мочи на органические кислоты позволяет исключить формы гомоцистинурии с метилмалоновой ацидурией. Далее путем молекулярно-генетического анализа выявляют мутации в гене CBS. Очень важно провести этот анализ, поскольку уже по генотипу в некоторых случаях возможно определить будет ли чувствительность к терапии витамином B6 или нет.

Как лечат классическую гомоцистинурию?

Метионин является незаменимой аминокислотой (не синтезируется в организме, а поступает из вне), он необходим для нормального роста и синтеза белка в организме, и поэтому не может быть полностью исключен из рациона. Снижение метионина достигается путем ограничения белка в пище для поддержания уровня метионина и гомоцистеина в крови в пределах целевых показателей лечения (они немного отличаются от нормальных значений). Это потребует отказаться от белковых продуктов с высоким содержанием белка, включая мясо, рыбу, яйца, сыр и бобовые, поскольку они содержат большое количество метионина и, таким образом, разрешены при гомоцистинурии лишь в очень небольшом количестве. При этом, чтобы организм получал достаточное количество других аминокислот назначают дополнительно к низкобелковой диете специальные лечебные смеси, в которых ограничено содержание только метионина, а другие аминокислоты содержатся в достаточном количестве. Основные навыки, которые должны приобрести родители и сам пациент – рассчитывать диету таким образом, чтобы все аминокислоты и другие нутриенты поступали в достаточном количестве, а уровень метионина был ограничен.

Следует помнить, что толерантность к метионину (безопасный уровень) различается у пациентов. Как правило она может быть в диапазоне от 80-160 мг/день, чтобы уровень общего гомоцистеина (tHcy) был <100 мкмоль/л. Важно вместе с врачами и на основании лабораторных анализов по определению метионина и гомоцистеина определить безопасный уровень метионина индивидуально. Для управления нормой метионина человека применяют либо таблицы с содержанием метионина в каждом из продуктов. Если содержание метионина недоступно, то примерно рассчитывают исходя из того что 20 мг метионина содержится примерно в 1 г белка.

Кроме диетотерапии назначают витамины, среди которых наиболее важным является В6 (пиридоксин). Этот витамин необходим ферменту цистатионин-бета-синтазе (CBS) для нормальной работы. Примерно в половине всех случаев классической гомоцистинурии наблюдается чувствительность к лечению витамином В6. Для этого проводят специальную пробу с витамином, определяют биохимические показатели крови. Если показатели метионина и гомоцистеина снижаются, то устанавливают диагноз В6-чувствительная форма гомоцистинурии и многие из этих пациентов не нуждаются в диетотерапии, а им необходим только прием витамина В6. Важно четко следовать дозировкам препарата, которые назначит врач для получения максимального эффекта лечения и предотвращения побочных явлений. Если не наблюдается ответа на витамин В6, врачи рекомендуют придерживаться строгой диеты и как правило назначают еще одну биологическую активную добавку – бетаин. Это соединение способно помогать «нейтрализовать» гомоцистеин в результате запуска особой ферментной реакции.

- При необходимости проведения хирургического вмешательства обязательно проконсультироваться с лечащим врачом, провести исследование на гомоцистеин крови, предпринять меры профилактики тромбозов, указанные в данных рекомендациях.

Какой нужно проводить мониторинг для пациентов?

Необходим мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с гомоцистинурией специалистами разных профилей с целью обеспечения комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости. Для пациентов с гомоцистинурией необходимы регулярные обследования, которые назначает врач.

Как пациенты получают лечение в Российской Федерации?

Гомоцистинурия относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ и входит в перечень редких (орфанных) заболеваний, лечение которых проводится за счет средств регионального бюджета. После установление диагноза необходимо включение пациента в региональный сегмент регистра по жизнеугрожающим редким (орфанным) заболеваниям, с целью дальнейшего обеспечения необходимым лечебным питанием и лекарственными препаратами. В разных регионах за ведение регистра отвечают разные специалисты, но чаще всего это врачи-генетики, поэтому после установления диагноза обязательно нужно обратиться к региональному врачу генетику.



Как могут помочь родные и близкие?

Не забывайте – от семьи также зависит успех лечения. Нужно соблюдать рекомендации, ни при каких условиях не допускать «срывов» в диетотерапии, следует уделять внимание реабилитации и плановым обследованиям. Все члены семьи должны знать, что ребенок нуждается в особом питании и близкие родственники должны освоить навыки расчета диеты.

Родители пациента с гомоцистинурией, а в дальнейшем и сам пациент должны быть обучены правилам организации терапии.

Гомоцистинурия, связанная с дефицитом МТНFR

Что такое гиперхолестеринемия?

Гомоцистинурия – это группа наследственных заболеваний, при которых повышается уровень гомоцистеина в крови. Гомоцистеин влияет на процессы свертываемости крови, сердечно-сосудистую систему, нервную систему, соединительную ткань.

Гомоцистинурия может быть вызвана: мутации в нескольких разных гены. Все эти гены ответственны за синтез ферментов, которые участвуют в том, как наш организм использует и обрабатывает аминокислоты. Наиболее распространенной формой гомоцистинурии, является дефицит фермента цистатионин-бета-синтазы, который возникает при мутациях в гене CBS. Более редкие причины гомоцистинурии включают мутации в генах МТНFR, МTR, МTRR и ММАДНС. Другие формы гомоцистинурии связаны с нарушением образования витамина В12 и кроме гомоцистинурии сопровождаются повышением метилмалоновой кислоты.

Гомоцистинурия, связанная с дефицитом МТНFR – это генетическое заболевание, которое возникает из-за нарушения работы фермента метилентетрагидрофолат редуктазы. Этот фермент кодируется геном, который также называется МТНFR. МТНFR важен для химической реакции в организме с участием витамина В6 и фолиевой кислоты.



Как проявляется гомоцистинурия?

Гомоцистинурия у новорожденного ребенка обычно не проявляется. При отсутствии лечения у детей в младенчестве появляются признаки и симптомы тяжелой гомоцистинурии. Гомоцистинурия, вызванная вариантами МТНFR, может быть легкой и проявляться в более позднем детстве или во взрослом возрасте. Симптомы могут включать нарушение свертывание крови (повышенное тромбообразование), отставание в развитии, судороги, атаксию, полинейропатию, интеллектуальные нарушения, и микроцефалия.



Как наследуется гомоцистинурия, связанная с дефицитом МТНFR?

Гомоцистинурия относится к наследственным заболеваниям и передается по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что болезнь проявляется только в том случае, если оба родителя являются носителями и, хотя сами они не болеют, передают ребенку два пораженных гена. Большинство семей, где есть ребенок с этим заболеванием, не сталкивались раньше с подобной проблемой. Риск повторного рождения больного ребенка в семье, где уже есть больные дети, составляет 25% на каждую беременность.

Все семьи с гомоцистинурией должны обязательно пройти медико-генетическое консультирование и получить полную информацию от врача-генетика о риске повторного проявления данного заболевания в семье, обсудить со специалистом все вопросы, связанные с наследованием заболевания. В России медико-генетические консультации работают практически в каждом регионе.

Гомоцистинурия из-за дефицита метилентетрагидрофолат редуктазы связана с мутациями в МТНFR гене. Мутации в гене МТНFR приводят к ферменту, который работает не так, как должно, вызывая накопление гомоцистеина в организме.

Как устанавливают диагноз гомоцистинурии связанной с дефицитом МТНFR?

На основании клинических симптомов врач может заподозрить заболевание и далее отправить пациента на специализированное лабораторное исследование. При этой форме гомоцистинурии повышается в крови уровень свободного и общего гомоцистеина, и снижается уровень аминокислоты метионина. Иногда концентрация метионина может быть и в норме. Исследование мочи на органические кислоты позволяет исключить формы гомоцистинурии с метилмалоновой ацидурией. Далее путем молекулярно-генетического анализа выявляют мутации в гене МТНFR. Очень важно провести этот анализ, поскольку уже по генотипу в некоторых случаях возможно определить будет ли чувствительность к терапии витамином В6 или нет.

Как лечат гомоцистинурию связанную с дефицитом МТНFR?

При этой форме гомоцистинурии пациенты не нуждаются в диетотерапии. Лечение дефицита МТНFR включает прием биологически активной добавки - бетаина, а также фолиевой кислоты, витаминов В6 и В12, метионина. Если диагноз установлен на ранней стадии и сразу же начинается лечение бетаином, эффективность терапии очень высокая. Лечение, начатое позже, не устраняет симптомов, но может вызвать улучшение состояния. Лечение в каждом конкретном случае назначает врач. Точное выполнение назначений врача позволяет добиться максимального эффекта от лечения.

При необходимости проведения хирургического вмешательства обязательно проконсультироваться с лечащим врачом, провести исследование на гомоцистеин крови, предпринять меры профилактики тромбозов, указанные в данных рекомендациях.

При гомоцистинурии, обусловленной тяжелым дефицитом МТНFR, выявляется высокий риск развития тромбозов и тромбоэмболических нарушений у женщин, как на протяжении всей беременности, так и в послеродовой период. К ним относятся множественные артериальные тромбозы, илеофemorальный тромбофлебит, тромбозы верхнего сагиттального синуса и кортикальных вен. Есть данные о развитии преэклампсии у матерей, с гомоцистинурией. Однако большинство беременностей у матерей с классической гомоцистинурией протекали без акушерских осложнений.

При дефиците МТНFR у матери возможны поражения нервной системы у ребенка. Поэтому пациентам с дефицитом МТНFR получающим бетаин (биологически активная добавка) необходимо продолжить данную терапию во время беременности с целью поддержания целевого уровня гомоцистеина в крови и, соответственно, предупреждения осложнений.

Какой нужно проводить мониторинг для пациентов?

Необходим мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с гомоцистинурией специалистами разных профилей с целью обеспечения комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости. Для пациентов с гомоцистинурией необходимы регулярные обследования, которые назначает врач.

Как пациенты получают лечение в Российской Федерации?

Гомоцистинурия относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ и входит в перечень редких (орфанных) заболеваний, лечение которых проводится за счет средств регионального бюджета. После установление диагноза необходимо включение пациента в региональный сегмент регистра по жизнеугрожающим редким (орфанным) заболеваниям, с целью дальнейшего обеспечения необходимым лечебным питанием и лекарственными препаратами. В разных регионах за ведение регистра отвечают разные специалисты, но чаще всего это врачи-генетики, поэтому после установления диагноза обязательно нужно обратиться к региональному врачу генетику.

Как могут помочь родные и близкие?

Не забывайте – от семьи также зависит успех лечения. Нужно соблюдать рекомендации, ни при каких условиях не допускать «срывов» в диетотерапии, следует уделять внимание реабилитации и плановым обследованиям. Все члены семьи должны знать, что ребенок нуждается в особом питании и близкие родственники должны освоить навыки расчета диеты.



Родители пациента с гомоцистинурией, а в дальнейшем и сам пациент должны быть обучены правилам организации терапии.

Источник:

Клинические рекомендации «Нарушение обмена серосодержащих аминокислот (гомоцистинурия)». Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E72.1

Год утверждения (частота пересмотра): 2022

Возрастная категория: Взрослые, Дети

Год окончания действия: 2024

ID: 483

Разработчик клинической рекомендации:

- Союз педиатров России
- Ассоциация медицинских генетиков
- Национальная ассоциация детских реабилитологов

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации