

HARTNUP KASALLIGINING ETIOLOGIK OMILLARI

Tursunboyev Muhammadali Erkinjonovich

Andijon Davlat Tibbiyot Instituti

Annotatsiya: Hartnup kasalligi aminokislota metabolizmining tug'ma xatosini o'z ichiga olgan noyob genetik kasallik. Buzilish o'ziga xos teri toshmasi bilan tavsiflanadi va bir nechta xabar qilingan bemorlarda nevrologik ishtirok epizodlari, shu jumladan ixtiyoriy harakatlarni muvofiqlashtira olmaslik (ataksiya), ko'rish muammolari va kognitiv kechikishlar bilan birga keladi. Ushbu buzuvchi bilan bog'liq alomatlar isitma, giyohvand moddalar yoki ta'sirlangan odam hissiy yoki jismoniy stress ostida bo'lgan holatlar, masalan, kasallik paytida paydo bo'lishi mumkin. Odatda, bunday epizodlarning chastotasi odatda yoshga qarab kamayadi. Hartnup kasalligi *slc6a19* genidagi o'zgarishlar (variantlar yoki mutatsiyalar) tufayli yuzaga keladi va autosomal retsessiv shaklda meros bo'lib o'tadi.

Kalit so'zlar: Hartnup, gen, ataksiya, diareya.

Hartnup kasalligi bu autosomal retsessiv metabolik buzilishning so'rilishiga ta'sir qiladi qutbsiz aminokislotalar (ayniqsa triptofan bu o'z navbatida serotonin, melatonin va niatsinga aylanishi mumkin). Niatsin nikotinamid uchun kash -shof bo'lib, nad+ning zarur komponentidir.

Slc6a19 qo'zg'atuvchi geni 5-xromosomada joylashgan. Bu Britaniya oila nomidagi bo'ladi, Hartnup, kim bu kasallik edi.

Hartnup kasalligi go'daklik davrida o'zgaruvchan klinik ko'rinish bilan namoyon bo'ladi: rivojlanmaslik, fotosensitivlik, intervalgacha ataksiya, nistagmus va tremor.

Nikotinamid buyrakda joylashgan proksimal buyrak kanalchalarida neytral aminokislota tashuvchisi ishlab chiqarish va ingichka ichakda joylashgan ichak shilliq qavatining hujayralari uchun zarurdir. Shuning uchun ushbu buzuvchidan kelib chiqadigan alomat siydikda aminokislotalar miqdorining ko'payishiga olib keladi. Pellagra, shunga o'xshash holat, shuningdek, past nikotinamiddan kelib chiqadi; bu buzuvchi dermatit, diareya va demansga olib keladi.

Hartnup kasalligi-bu ichak va buyraklardagi aminokislotalarni tashishning buzilishi; aks holda, ichak va buyraklar normal ishlaydi va kasallikning ta'siri asosan miya va terida sodir bo'ladi. Semptomlar go'daklik yoki erta bolalikdan boshlanishi mumkin, lekin ba'zida ular erta balog'at yoshida boshlanadi. Semptomlar quyosh nuri, isitma, giyohvand moddalar yoki hissiy yoki jismoniy stress tufayli yuzaga kelishi mumkin. Noto'g'ri ovqatlanish davri deyarli har doim hujumdan oldin bo'ladi. Hujumlar odatda yoshga qarab tobora kamroq bo'ladi. Aksariyat alomatlar vaqti-vaqti bilan yuzaga keladi va niatsinamid etishmasligidan kelib chiqadi. Tananing quyoshga ta'sir qiladigan qismlarida toshma paydo bo'ladi. Aqliy zaiflik, qisqa bo'y, bosh og'rig'i, beqaror yurish va yiqilish yoki hushidan ketish keng tarqalgan. Psixiatrik muammolar (tashvish, kayfiyatning tez o'zgarishi, aldanishlar va gallyutsinatsiyalar kabi) ham paydo bo'lishi mumkin.

Xartnup kasalligi autosomal retsessiv xususiyat sifatida meros qilib olinadi. Heterozigotlar normaldir. Qarindoshlik keng tarqalgan. Aminokislota transportining muvaffaqiyatsizligi 1960 yilda kasallikning umumiy aminoatsiduriyasining bir qismi sifatida bemorlarning siydigida indollar (triptofanning bakterial metabolitlari) va triptofanning ko'payganligi haqida xabar berilgan. Malabsorbtsiyadan triptofanning haddan tashqari yo'qolishi pellagraning alomatlari kabi sabab bo'ldi. Triptofanni iste'mol qilish bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, aminokislotalarni tashish bilan bog'liq umumiy muammo bor edi. 2004 yilda *slc6a19* qo'zg'atuvchisi geni 5p15.33 diapazonida joylashgan edi. *SLC6A19* asosan buyraklar va ichakda ifodalangan natriyga bog'liq va xloriddan mustaqil neytral aminokislota tashuvchisi. Buzuvchi gen ba'zi aminokislotalarning ichakdan so'rilishini va buyraklardagi bu aminokislotalarning reabsorbtsiyasini nazorat qiladi. Binobarin, Xartnup

kasalligi bo'lgan odam aminokislotalarni ichakdan to'g'ri singdira olmaydi va ularni buyraklardagi tubulalardan to'g'ri singdira olmaydi. Triptofan kabi ortiqcha miqdordagi aminokislotalar siydik bilan chiqariladi. Shunday qilib, tanada oqsillarning qurilish bloklari bo'lgan etarli miqdordagi aminokislotalar qoladi. Qonda triptofan juda oz bo'lsa, organizm b kompleks vitamin niatsinamidni etarli miqdorda ishlab chiqara olmaydi, ayniqsa ko'proq vitaminlar kerak bo'lganda stress ostida.

Hartnup kasalligida prolin, gidroksiprolin va argininning siydik bilan chiqarilishi o'zgarishsiz qoladi va uni Fankoni sindromi kabi umumiy aminoatsiduriyaning boshqa sabablaridan ajratib turadi. Siydik xromatografiyasi bilan siydikda neytral aminokislotalar (masalan, glutamin, valin, fenilalanin, leysin, asparagin, sitrulin, izoleysin, treonin, alanin, serin, histidin, tirozin, triptofan) va indican darajasi oshadi. Siydik Indicanining ko'payishi Obermeyer testi bilan tekshirilishi mumkin.

Yuqori proteinli parhez ko'pchilik bemorlarda neytral aminokislotalarning etishmasligi transportini engishi mumkin. Noto'g'ri ovqatlanish kasallikning tez-tez va og'ir hujumlariga olib keladi, aks holda asemptomatikdir. Semptomatik bo'lgan barcha bemorlarga quyosh nurlaridan fizikaviy va kimyoviy himoya vositalaridan foydalanish tavsiya etiladi: quyosh nuriga haddan tashqari ta'sir qilishdan saqlanib, himoya kiyim kiyib va SPF 15 va undan yuqori bo'lgan kimyoviy quyosh kremlaridan foydalanib. Bemorlar, shuningdek, iloji boricha fotosensibilizatsiya qiluvchi dorilar kabi boshqa og'irlashtiruvchi omillardan qochishlari kerak. Niatsin etishmovchiligi va simptomatik kasalligi bo'lgan bemorlarda nikotinik kislota yoki nikotinamid bilan kunlik qo'shimchalar hujumlar sonini ham, og'irligini ham kamaytiradi. Markaziy asab tizimining og'ir ishtiroki bo'lgan bemorlarda nevrologik va psixiatrik davolash zarur.

Hartnup kasalligining belgilari bir kishidan boshqasiga juda farq qiladi. Ko'pgina ta'sirlangan odamlarda aniq alomatlar yo'q (asemptomatik). Semptomlar rivojlanganda, ular ko'pincha 3-9 yoshda paydo bo'ladi. Kamdan kam hollarda alomatlar birinchi navbatda balog'at yoshida paydo bo'ladi.

Eng ko'p uchraydigan alomatlar-yuz, qo'llar, ekstremitalar va terining boshqa ochiq joylarida qizil, pulli nurga sezgir (fotosensitiv) toshmalar.

Turli xil nevrologik anormalliklar paydo bo'lishi mumkin, shu jumladan to'satdan epizodlar buzilgan mushaklarni muvofiqlashtirish (ataksiya), beqaror yurish (yurish), buzilgan artikulyatsiya nutq (dizartriya), vaqti-vaqti bilan qo'llar va tilning titrashi va spastisit, bu holat mushaklarning kuchayishi bilan belgilanadi ohang va mushaklarning qattiqligi, ayniqsa oyoqlari. Ba'zi bolalarda kognitiv rivojlanishning kechikishi va kamdan-kam hollarda engil intellektual nogironlik haqida xabarlar mavjud. Biroq, bu alomatlar Hartnup kasalligi bilan bog'liqmi yoki tasodifan bir xil odamda paydo bo'lganmi va Shuning uchun Hartnup kasalligi bilan bog'liqmi, aniq emas. Xuddi shunday, soqchilik, hushidan ketish, titroq, mushak tonusining etishmasligi (gipotoniya), bosh og'rig'i, bosh aylanishi va/yoki vertigo va vosita rivojlanishidagi kechikishlar kuzatilgan, ammo ular bilan bog'liq bo'lmagan bo'lishi mumkin. Ba'zi ta'sirlangan shaxslar psixiatrik muammolarga duch kelishlari mumkin, shu jumladan kayfiyatning tez o'zgarishi, depressiya, chalkashlik, tashvish, aldanishlar va/yoki gallyutsinatsiyalar kabi hissiy beqarorlik.

Ba'zi bolalar o'sishda kechikishlarga duch kelishadi va yoshi va jinsiga (bo'yi past) qarab kutilganidan qisqaroq bo'lishi mumkin. Ba'zi odamlarda ko'zlar ta'sir qilishi mumkin va odamlarda ikki tomonlama ko'rish (diplopiya), ko'zlarning beixtiyor ritmik harakatlari (nistagmus) va osilgan yuqori ko'z qovoqlari (ptozis) paydo bo'lishi mumkin.

Diareya ushbu buzuqlik epizodidan oldin yoki undan keyin bo'lishi mumkin. Hartnup kasalligi bo'lgan ba'zi kattalar haqida xabar berilgan, ularning dastlabki alomati kattalar davrida soqchilik boshlanishi bo'lgan. Oshqozon yonishi buzilishi bo'lgan kattalarda qayd etilgan.

SABABLARI

Hartnup kasalligi SLC6A19 genidagi kasallik qo'zg'atuvchi variantlardan kelib chiqadi. Genlar tananing ko'p funksiyalarida hal qiluvchi rol o'ynaydigan oqsillarni yaratish bo'yicha ko'rsatmalar beradi. Gen mutatsiyasi sodir bo'lganda, oqsil mahsuloti noto'g'ri, samarasiz yoki yo'q bo'lishi mumkin. Protein funksiyalariga qarab, bu tananing ko'plab organ tizimlariga ta'sir qilishi mumkin.

SLC6A19 geni tanadagi o'ziga xos aminokislotalarning harakatlanishiga (yoki tashilishiga) yordam beradigan aminokislota tashuvchisi sifatida tanilgan oqsilni ishlab chiqaradi. Ushbu protein ayniqsa buyraklar va ichaklarda faoldir, ammo bu organlar boshqacha ta'sir qilmaydi va normal ishlaydi. Ta'sir qilingan aminokislotalarga triptofan, alanin, asparagin, glutamin, histidin, izoleysin, leysin, fenilalanin, serin, treonin, tirozin va valin kiradi.

Aminokislotalar oqsillarning kimyoviy qurilish bloklari bo'lib, to'g'ri o'sishi va rivojlanishi uchun zarurdir. Hartnup kasalligidagi SLC6A19 gen varianti tufayli ichaklar aminokislotalarni to'g'ri singdira olmaydi va buyrak ularni to'g'ri singdira olmaydi, bu esa siydik o'tishi orqali ortiqcha miqdordagi aminokislotalarni yo'qotishiga olib keladi. Bu oqsillarni qurilish bloklari bo'lib xizmat qilish uchun tanani kam miqdordagi aminokislotalar bilan qoldiradi. Triptofan aminokislotalarining etishmasligi Hartnup kasalligi bilan bog'liq alomatlarni hisobga oladi deb ishoniladi. Triptofan nikotinamidni yaratish (sintez qilish) uchun juda muhimdir, u vitamin (B3 vitamini deb ham ataladi) sifatida ovqatlanish orqali to'ldiriladi.

Ushbu etishmovchilik kasallik yoki stress paytida eng muammoli hisoblanadi. Hartnup kasalligining o'tkir epizodlarini keltirib chiqaradigan omillar orasida yomon ovqatlanish, isitma, quyosh nuriga ta'sir qilish, sulfanilamid preparatlari, kasallik va/yoki psixologik stress davri bo'lishi mumkin.

Hartnup kasalligi autosomal retsessiv shaklda meros qilib olinadi. Retsessiv genetik kasalliklar har bir ota-onadan mutatsiyaga uchragan genni meros qilib olganda sodir bo'ladi. Agar biror kishi kasallik uchun bitta normal gen va bitta mutatsiyaga uchragan genni olsa, odam kasallik tashuvchisi bo'ladi, lekin odatda simptomlarni ko'rsatmaydi. Ikki tashuvchi ota-onaning mutatsiyaga uchragan gendan o'tishi va ta'sirlangan bolaga ega bo'lish xavfi har homiladorlik bilan 25% ni tashkil qiladi. Ota-onalar kabi tashuvchi bo'lgan bolaga ega bo'lish xavfi har homiladorlik bilan 50% ni tashkil qiladi. Bolaning ikkala ota-onadan normal genlarni olish imkoniyati 25% ni tashkil qiladi. Xavf erkaklar va ayollar uchun bir xil.

TA'SIR QILINGAN AHOLI

Hartnup kasalligi erkaklar va ayollarga teng miqdorda ta'sir qiladi. Buzilish odatda bolalikdan boshlanadi va balog'at yoshida davom etadi. Hartnup kasalligidan aziyat chekadiganlar soni noma'lum. Qo'shma Shtatlar va Avstraliyada yangi tug'ilgan chaqaloqlarni skrining natijalariga ko'ra, taxminan 30,000 kishidan birining chastotasida sodir bo'lishi taxmin qilinmoqda.

SHUNGA O'XSHASH ALOMATLAR BILAN BUZILISHLAR

Quyidagi kasalliklarning belgilari Hartnup kasalligiga o'xshash bo'lishi mumkin. Taqqoslashlar differentsial diagnostika uchun foydali bo'lishi mumkin:

Hartnup kasalligiga juda o'xshash alomatlari bo'lgan ikkita bemorda buyrakda SLC6A19 ni tashish va faollashtirish uchun zarur bo'lgan kollektiv yo'qolishi qayd etilgan. Ikkalasi ham autistik xususiyatlar, tashvish, depressiya, majburlash va motorli tiklar kabi neyropsikiyatrik alomatlar bilan ta'minlangan. Siydikda paydo bo'lgan aminokislotalar tufayli ikkalasiga ham dastlab hartnup kasalligi tashxisi qo'yilgan.

Pellagra-bu nikotinik kislota va vaqti-vaqti bilan triptofan etishmasligidan kelib chiqadigan kasallik. Ushbu buzuqlik ishtahaning etishmasligi, zaiflik, noqulaylik, hissiy beqarorlik, uyqusizlik, diareya yoki ich qotishi, terining yonishi yoki qichishi (ayniqsa, quyosh ta'siridan keyin) va og'iz og'rig'i bilan tavsiflanadi. Teri qizil-jigarrang, po'stloq va qo'pol bo'lishi mumkin. Ushbu buzuqlik odatda makkajo'xori yoki makkajo'xori asosiy oziq-ovqat bo'lgan mamlakatlarda paydo bo'ladigan parhez etishmasligidan kelib chiqadi. Qo'shma Shtatlarda bu juda kam uchraydi.

Pellagradan tashqari, Hartnup kasalligi bilan bog'liq teri toshmasi qizil yuguruk, infantil atopik dermatit, seboreik dermatit, karsinoid sindrom, xeroderma pigmentozum va boshqa turli xil metabolik kasalliklarda, shu jumladan fenilketonuriya va ko'k bezi sindromida uchraydigan bezgak toshmalariga o'xshash bo'lishi mumkin. Hartnup kasalligining nevrologik belgilari boshqa metabolik kasalliklar va ataksiya-telangiektaziya va ataksiyaning boshqa shakllarida kuzatilganlarga o'xshash bo'lishi mumkin.

TASHXIS

Semptomlarning o'zgaruvchanligi tufayli tashxisni faqat yuqori aminokislotalarni xromatografiya va massa spektroskopiyasi yordamida aniqlash uchun siydik tahlili orqali aniqlash mumkin.

Molekulyar genetik tekshiruv ba'zi bemorlarda Hartnup kasalligi tashxisini tasdiqlashi mumkin. Molekulyar genetik tekshiruv SLC6A19 genidagi buzilishni keltirib chiqaradigan variantlarni aniqlashi mumkin, ammo odatda tashxis qo'yish kerak emas. Agar SLC6A19 da kasallik keltirib chiqaradigan variantlar aniqlanmasa, CLTRN genidagi variantlarni tekshirish ko'rib chiqilishi mumkin.

STANDART TERAPIYA

Davolash

Hartnup kasalligi bilan og'rigan, alomatlari rivojlanmagan shaxslar odatda davolanishni talab qilmaydi. Kam proteinli dietalar (vegan yoki shunga o'xshash) simptomatik epizodlarni keltirib chiqarishi mumkin, bu yaxshi ovqatlanishni, shu jumladan yuqori proteinli dietani saqlash, ortiqcha quyosh ta'siridan qochish va sulfanamid preparatlari kabi ba'zi dorilardan qochish orqali kamayishi yoki oldini olish mumkin. Ratsionni nikotinamid yoki niatsin bilan to'ldirish Hartnup kasalligi epizodlarining oldini olishga yordam beradi.

Ba'zi hollarda simptomatik epizod paytida nikotinamid bilan davolash tavsiya etilishi mumkin.

Tibbiy adabiyotlarga ko'ra, kamida bitta odam zardobda ham, miya omurilik suyuqligida ham triptofan darajasini tiklagan l-triptofan etil ester birikmasi bilan davolashdan keyin simptomlarning yaxshilanishini ko'rsatdi. Hartnup kasalligida Di - va tripeptidlarning ichakda so'rilishi saqlanib qolganligi sababli, sotuvda mavjud bo'lgan oqsil gidrolizatlari ham foydali bo'lishi kerak. Boshqa davolash simptomatik va qo'llab-quvvatlaydi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Broer S. erigan tashuvchi 6 oilasining (SLC6) umumiy aminokislota tashuvchilari bilan bog'liq kasalliklar. *Curr Mol Pharmacol.* 2013;6:74-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876153>
 2. Cheon CK, Li BH, ko JM, Kim HJ, yoo Qi. SLC6A19-dagi Roman mutatsiyasi Hartnup buzilishida kech boshlangan tutilishlarni keltirib chiqaradi. *Pediatr Neurol.* 2010;42:369-371. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399395>
 3. Azmanov DN, Kovalczuk S, Rojers H va boshq. Hartnup buzilishida allel heterojenligi uchun qo'shimcha dalillar. *Xum Mutat.* 2008;29:1217-1221. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484095>
 4. HF, Broer S, Broer A, va boshq. Hartnup kasalligi tabiiy aminokislota tashuvchisi SLC6A19 ni kodlovchi gendagi mutatsiyalar tufayli yuzaga keladi. *Nat Genet.* 2004;36:1003-1007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15286788>
 5. Kleta R, Romeo E, Ristic Z, va boshq. Mutatsiyalar SLC6A19, kodlash B0AT1, sabab Hartnup buzilishi. *Nat Genet.* 2004;36:999-1002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15286787>
- INTERNET McKusick VA, ed. Insondagi onlayn Mendelian merosi (OMIM). Baltimor. MD: Jons Xopkins universiteti; kirish raqami: 234500; oxirgi yangilanish: 06/03/2020. Mavjud: <http://omim.org/entry/234500> kirish oktyabr 25, 2023.

6. Vendel U. Xartnup Kasalligi. Etimet Entsiklopediyasi. Oxirgi yangilanish: 2019 yil iyul. Mavjud: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2116 kirish oktyabr 25, 2023
7. Sekulovich LK, Karadaglic D, Stojanov L. Xartnup kasalligi. Medscape. Yangilangan: Nov 12, 2021. Mavjud: <http://emedicine.medscape.com/article/1115549-overview> kirish oktyabr 25, 2023.