

# Наследуемые патологии нарушения обмена углеводов.

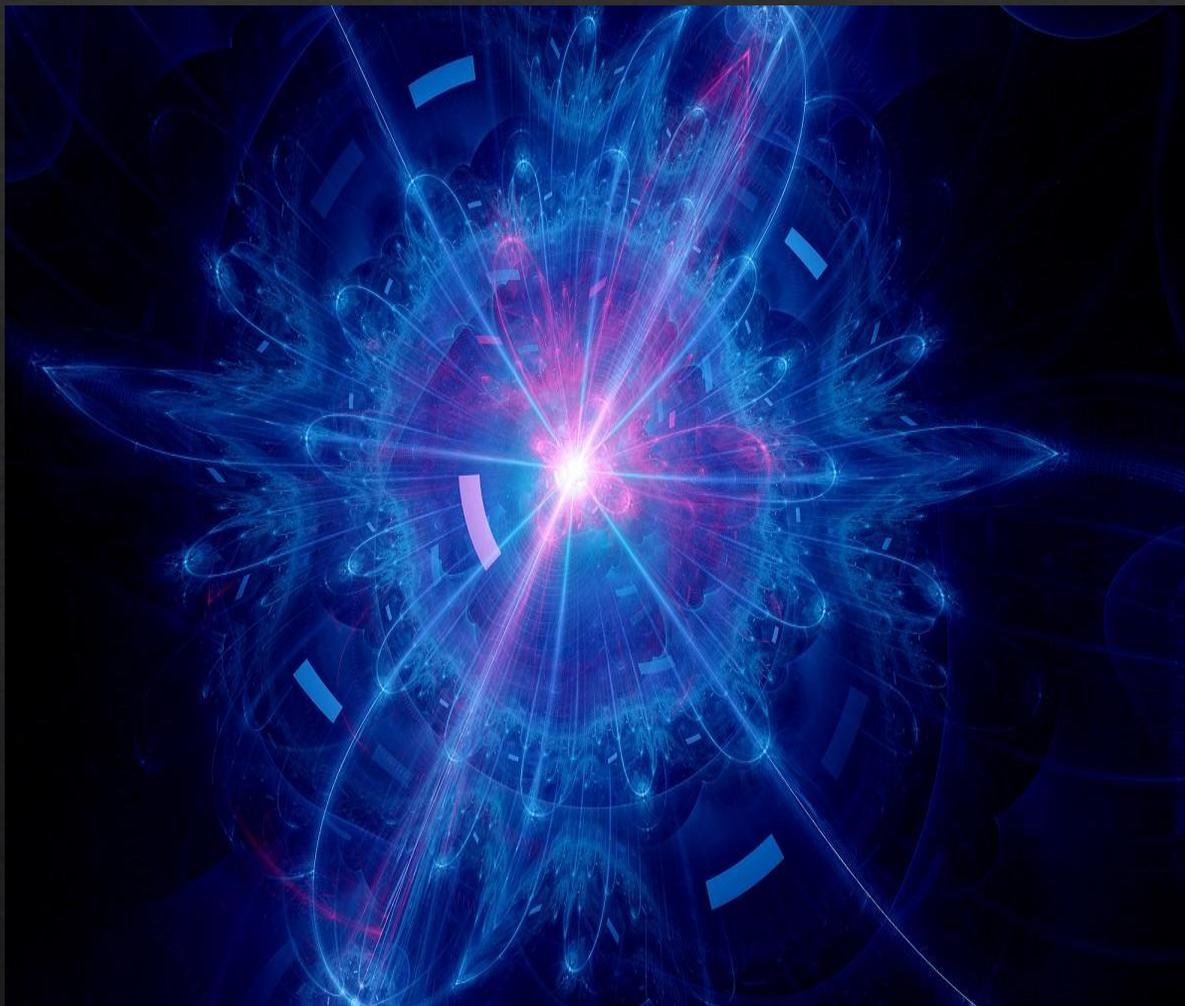
Выполнила: студентка  
лечебного факультета 205  
группы Турбина В.А

# Наследственные нарушения обмена веществ

Наследственные нарушения обмена веществ наследуются аутосомно-рецессивно, аутосомно-доминантно либо рецессивно, сцеплено с полом.

Чаще всего встречаются заболевания, наследуемые аутосомно-рецессивно.





Стремительный прогресс молекулярной биологии открыл новые возможности диагностики и лечения наследственных нарушений обмена веществ — метод выявления генетических дефектов путем ПЦР и последующая гибридизация со специфическими олигонуклеотидными зондами. Некоторые болезни (фенилкетонурию, галактоземию, болезнь кленового сиропа и др.) выявляют при массовом обследовании новорожденных. Заподозрить нарушение метаболизма следует при наличии даже одного, не говоря уже о нескольких, анамнестического, клинического и биохимического признака.

# Признаки наследственных нарушений обмена веществ

## 1. Клинические проявления:

- тяжелое, угрожающее жизни состояние новорожденного;
- задержка физического развития;
- задержка психического развития;
- желудочно-кишечные нарушения;
- одышка;
- неврологические и поведенческие отклонения;
- необычные запахи;
- спланхномегалия;
- отсутствие прибавки в весе;
- глазные симптомы;
- изменения кожи;
- периодичность появления симптомов

## 2. Лабораторные данные:

- моча: кетоновые тела, восстанавливающие моносахариды;
- кровь: панцитопения, ацидоз, гипогликемия, кетонемия.

## 3. Семейный анамнез:

- близкородственный брак;
- сходные наследственные заболевания.

Разные наследственные болезни могут проявляться сходными биохимическими нарушениями. Кроме того, многие клинические проявления наследственных нарушений метаболизма у новорожденных сходны с клиническими проявлениями заболеваний другой этиологии. Детальное обследование проводят в следующих случаях: — если на фоне лечения сохраняется один или несколько симптомов; — при обнаружении необычного сочетания нескольких симптомов, не обусловленных сопутствующим заболеванием.



# При подозрении на наследственное нарушение обмена веществ назначают следующие лабораторные исследования:

## 1. Общедоступные:

- глюкоза в крови или плазме;
- кетоновые тела в плазме и моче;
- рН крови, бикарбонат;
- лактат и пируват в плазме;
- аммиак в плазме.

## 2. Специальные:

- метаболиты в моче;
- аминокислоты в моче;
- аминокислоты в плазме;
- органические кислоты в моче;
- картинин в плазме.

# Принципы коррекции наследственных нарушений обмена веществ:

## 1. Коррекция метаболитов:

- ограничение субстрата;
- восполнение продукта;
- направление субстрата на другой путь метаболизма

## 2. Коррекция ферментов:

- восполнение кофермента (витамина);
- стимуляция фермента;
- восполнение фермента;
- трансплантация;
- введение фермента;
- генотерапия.

# НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ФРУКТОЗЫ

У человека известны три наследственных нарушения метаболизма фруктозы:

1. Фруктозурия (недостаточность фруктокиназы) — бессимптомное состояние, связанное с повышенным содержанием фруктозы в моче. Частота гомозигот составляет 1 : 130 000;
2. Наследственная непереносимость фруктозы — недостаточность альдолазы В. Частота заболевания (в том числе включая легкие формы у взрослых) составляет 1 на 40 000, в Англии — 1 : 18 000, в Германии — 1 : 29 600 живых новорожденных;
3. Недостаточность фруктозо-1,6-бисфосфатазы, которую также относят к дефектам глюконеогенеза — редкое наследственное нарушение метаболизма



# Фруктозурия

## Этиология.

- Заболевание наследуется по аутосомнорецессивному типу. Ген кетогексокиназы (КНК) картирован на хромосоме 2p23.3-23.2.

## Патогенез.

- Только 10–20 % нерасщепленной фруктозы экскретируется с мочой в неизмененном виде, большая часть превращается в фруктозо-6- фосфат альтернативным метаболическим путем. Эта реакция катализируется кетогеноксиназой (фруктокиназа).

## Клиника.

- Фруктозурия не имеет клинических проявлений.

## Диагностика.

- Фруктозурия, как правило, выявляется случайно при проведении стандартного мочевого скрининга на присутствие сахаров и при тонкослойной хроматографии моносахаров.

## Дифференциальная диагностика.

- Фруктозурия дифференцируется с наследственной непереносимостью фруктозы. Лечение и прогноз. Прогноз благоприятный, лечение не требуется.

# Наследственная непереносимость фруктозы

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена альдолазы В. Описано около 30 различных мутаций, наиболее распространенные — миссенс-мутации A150P, A175D и N335K, которые в совокупности составляют около 80 % мутантных аллелей. Ген альдолазы В (ALDOB) картирован на хромосоме 9q22.3.

## Патогенез.

- Наследственная непереносимость фруктозы связана с недостаточностью второго фермента, участвующего в метаболизме фруктозы, — альдолазы В. Его дефект приводит к накоплению фруктозо-1-фосфата, который ингибирует продукцию глюкозы (глюконеогенез и гликогенолиз) и вызывает гипогликемию. Поступление фруктозы приводит к увеличению концентрации лактата, ингибирующей почечно-канальцевую секрецию уратов, что приводит к гиперурикемии, усугубляемой истощением внутрипеченочного фосфата и ускоренной деградацией адениновых нуклеотидов.

## Клиника.

- Врожденная непереносимость фруктозы, или фруктоземия, связана с отсутствием в печени двух основных ферментов: фруктозо-1-фосфатаальдолазы и фруктозо-1,6-бифосфатазы. В результате отсутствия 14 фруктозо-1-фосфатаальдолазы в тканях, главным образом в печени, а также в корковом веществе почек и эпителии кишечника, происходит накопление в этих органах неметаболизированных фруктозы и фруктозо-1-фосфата, являющихся токсичными для организма. Отсутствие второго фермента — фруктозо-1,6-бифосфатазы — ведет к нарушению глюконеогенеза. Первые клинические проявления болезни у грудных детей возникают после приема подслащенной воды, сока или искусственной смеси и выражаются упорной рвотой, потерей аппетита, гепатомегалией, гипогликемией, развитием судорог. Без лечения младенцы погибают на 2—6-м месяце жизни вследствие печеночной недостаточности, дегидратации, кахексии. У детей имеется стойкое увеличение печени, у отдельных больных пальпируется край селезенки. При тяжелом течении заболевания может наблюдаться геморрагический синдром, желтуха, отеки, гипотрофия и т.д.

# Наследственная непереносимость фруктозы

## Диагностика.

- Наследственная непереносимость фруктозы диагностируется при стандартных биохимических исследованиях — выявляют повышение уровня печеночных трансаминаз и билирубина в крови, генерализованную аминокацидурию и метаболический ацидоз. Нагрузочные тесты с фруктозой проводить не рекомендовано, поскольку они могут привести к тяжелым осложнениям. Основным методом подтверждения диагноза — ДНКдиагностика.

## Дифференциальная диагностика.

- Дифференциацию наследственной непереносимости фруктозы следует проводить с наследственными болезнями обмена, сопровождающимися ранним поражением ЖКТ и/или печени (тирозинемия, недостаточность  $\alpha$ -антитрипсина, недостаточность фруктозо-1,6-бифосфатазы, гликогенозы Ia, Ib типа), органическими ацидуриями, сопровождающимися лактатацидозом, а также пилоростенозом, гастроэзо-15 фагальным рефлюксом, в старшем возрасте — с болезнью Вильсона— Коновалова.

## Лечение и прогноз.

- Если заподозрена наследственная непереносимость фруктозы, следует немедленно исключить все продукты, содержащие фруктозу, сахарозу и сорбитол. Необходимо помнить, что сорбитол и фруктоза могут присутствовать в некоторых лекарственных препаратах (жаропонижающие сиропы, растворы иммуноглобулинов и др.). Сахарозу следует заменить на глюкозу, мальтозу или кукурузный крахмал. После перевода ребенка на диету все проявления заболевания быстро исчезают, за исключением гепатомегалии, которая может сохраняться несколько месяцев или лет после начала лечения. При соблюдении диеты прогноз благоприятный.

# Недостаточность фруктозо-1,6-бифосфатазы

## Этиология.

- ▢ Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена фруктозо-1,6- бифосфатазы. Данный ген картирован на хромосоме. Описано более 20 различных мутаций. Мутация с высокой частотой встречается в Японии (46 % мутантных аллелей).

## Патогенез.

- ▢ Недостаточность фруктозо-1,6-бифосфатазы — ключевого фермента глюконеогенеза — нарушает образование глюкозы из предшественников, в том числе и из фруктозы, поэтому нормальный уровень глюкозы в плазме крови при данной патологии зависит от прямого поступления глюкозы, галактозы и расщепления гликогена печени. Гипогликемия в неонатальный период связана с высокой потребностью в глюконеогенезе, поскольку уровень гликогена у новорожденных низкий. Вторичные биохимические изменения — повышение концентрации лактата, пирувата, аланина и глицерина в крови

# Недостаточность фруктозо-1,6-бифосфатазы

## Клиника.

Примерно у 1/2 больных заболевание манифестирует в первые 5 суток жизни гипервентиляционным синдромом и тяжелым метаболическим ацидозом в результате повышения уровня лактата и гипогликемии. Смерть может наступить в первые дни жизни от апноэ на фоне тяжелого метаболического ацидоза. Приступы метаболического кетоацидоза сопровождаются отказом от пищи, рвотой, диареей, эпизодами сомнолентности, нарушениями ритма дыхания, тахикардией и мышечной гипотонией, происходит увеличение размеров печени. Во время приступов повышается концентрация лактата, снижается уровень рН, повышаются соотношение лактат/пируват и содержание аланина; наблюдают гипогликемию, иногда гиперкетонемию

## Диагностика.

Основной метод подтверждения диагноза — ДНКдиагностика. Также возможно определение активности фермента в биоптате печени. Дифференциальная диагностика. Недостаточность фруктозо-1,6- бифосфатазы дифференцируют с нарушениями обмена пирувата, дефектами -окисления жирных кислот, протекающими как синдром Рейе, дефектами дыхательной цепи митохондрий, печеночными формами гликогенозов.

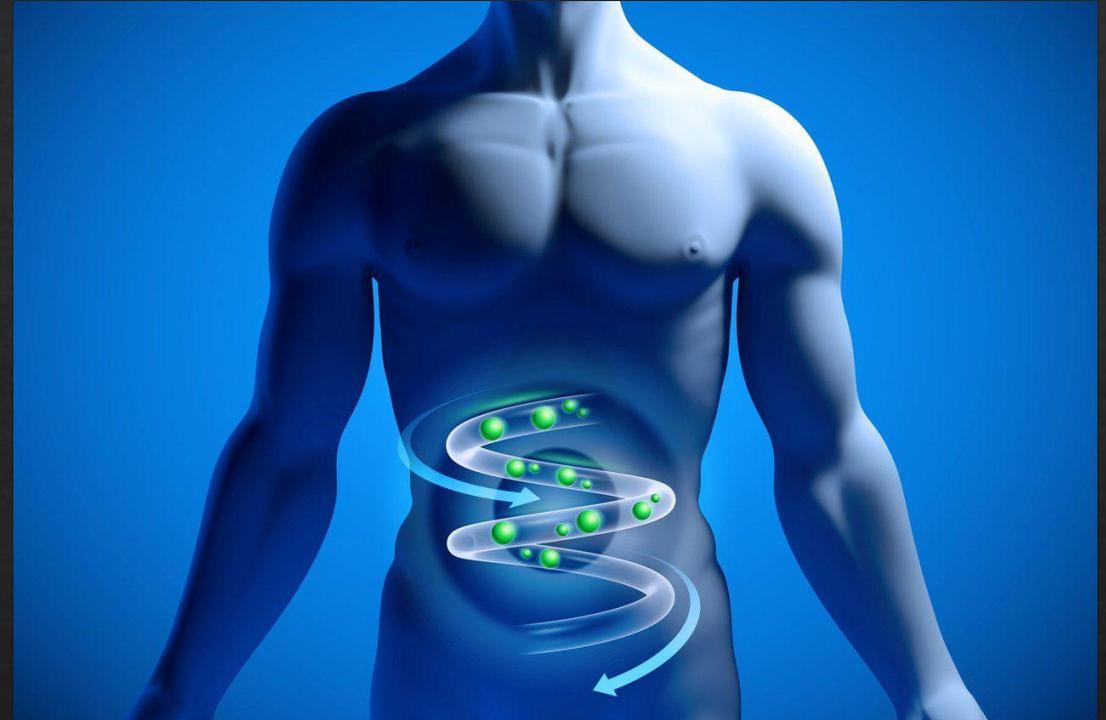
## Лечение.

Для лечения недостаточности фруктозо-1,6-бифосфатазы в период острой метаболической декомпенсации необходимо внутривенное введение 20%-ной глюкозы и натрия бикарбоната для контроля метаболического ацидоза и гипогликемии. Вне кризов рекомендовано избегать голодания и придерживаться диеты с ограничением фруктозы/сахарозы, заменять часть диетарных жиров углеводами и ограничивать белок. Во время интеркуррентных инфекций рекомендованы частые кормления медленно всасываемыми углеводами (сырой крахмал). При отсутствии стрессовых факторов, приводящих к метаболической компенсации, у пациентов не наблюдают выраженных клинических нарушений. Толерантность к голоданию увеличивается с возрастом. Многие пациенты в старшем возрасте страдают избыточной массой тела, поскольку с детства привыкли к определенному режиму питания. Прогноз благоприятный.

# Гликогенозы

Гликогенозы - наследственные или врожденные нарушения углеводного обмена, связанные с накоплением избытка гликогена в клетках и расстройством их функций.

Гликогенозы развиваются вследствие мутаций генов, кодирующих синтез ферментов расщепления или образования гликогена. При всех типах гликогеновой болезни мишенью поражения бывает несколько органов, но больше всего страдает печень.



# Гликогеноз 0 типа (агликеноз)

Характеризуется резким снижением запасов гликогена в печени, наблюдается состояние вплоть до развития комы (гипогликемический синдром). Кома может возникать после рождения при позднем прикладывании ребенка к материнской груди, а позднее — утром натощак и в перерывах между кормлениями. При отсутствии лечения у ребенка наступает нарушение психомоторного развития.

# Гликогеноз I типа (болезнь Гирке)

Наследуется по аутосомнорецессивному типу и характеризуется нарушением одновременно двух патогенетических процессов: гликогенолиза (расщепление гликогена) и глюконеогенеза, что обуславливает наиболее тяжелое течение заболевания. В отсутствие глюкозо-6-фосфатазы гликоген печени превращается не в глюкозу, как у здорового человека, а в молочную кислоту и накапливается в больших количествах в гепатоцитах, крови, моче, в результате чего развивается состояние хронического ацидоза. Повышение количества молочной кислоты, активизирующей гликогенсинтетазу, приводит к увеличению запасов гликогена в печени до 14–17 %, тогда как в норме его содержится около 4 %. Низкое содержание глюкозы в крови ведет к усилению мобилизации жирных кислот в периферической жировой ткани. В печени накапливается большое количество жирных кислот, которое она не в состоянии окислить, развивается гиперлипидемия, возрастает содержание холестерина. Гликогеноз I типа делится на три подтипа. Подтип Ia отражает отсутствие или недостаточность активности фермента и встречается примерно у 80 % пациентов среди всех больных гликогенозом I типа. Частота встречаемости гликогеновой болезни Ia типа в общей популяции составляет 1 на 100 000–300 000. Среди евреев ашкенази частота возрастает до 1 : 20 000, что в 5 раз выше, чем в общей популяции лиц европеоидной расы. При Ib и Ic подтипах активность фермента в пределах нормы, но имеется дефект транспортных белков. Особенностью пациентов Ib подтипа является нейтропения, септические очаги. В связи с резкой гипогликемией больные вынуждены постоянно принимать пищу

# Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)

Наследуется по аутосомнорецессивному типу.

Первые симптомы проявляются в первые недели жизни (до 6 месяцев после рождения). Дефект фермента найден в печени, почках, селезенке, мышцах, нервной ткани, лейкоцитах. Наблюдается расстройство дыхания, беспокойство или адинамия. Отмечается отсутствие аппетита, задержка роста, мышечная гипотония. Увеличиваются размеры сердца, печени, почек, селезенки. Сердце приобретает шаровидную форму, в связи с гипертрофией миокарда появляются изменения на ЭКГ. Часто возникают гипостатические пневмонии, бронхиты, ателектазы легких, наблюдаются миодистрофия, гипорефлексия, спастические параличи. Мышечная форма гликогеноза II типа возникает только в мышцах при дефиците кислой  $\alpha$ -1,4- глюкозидазы. Болезнь проявляется в более поздние сроки и по клинической картине напоминает миопатию.

# Гликогеноз III типа (болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз)

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Молекула гликогена имеет укороченные наружные ветви, которые могут подвергаться лишь частичному расщеплению фосфорилаз, а главные цепи для фосфорилаз не доступны. В результате продукция глюкозы снижается, а в печени накапливается гликоген аномальной структуры, напоминающий лимитдекстрин. Гликогеноз III типа имеет два подтипа: IIIa, протекающий с поражением печени и мышечной системы, и IIIb, характеризующийся изолированным поражением печени. Дефект фермента найден в печени, мышцах, лейкоцитах, эритроцитах. С первых месяцев жизни у ребенка наблюдаются гепатомегалия, мышечная гипотония, гипертрофия отдельных групп мышц. В некоторых случаях у больных отмечаются нарушение сердечной проводимости и кровообращения, гипертрофия миокарда. Развитие болезни замедляется после 5-летнего возраста или в пубертатном периоде.

# Особенностью гликогеноза IV типа (болезнь Андерсена, амилопектиноз, диффузный гликогеноз с циррозом печени)

Является отсутствие повышенного уровня гликогена в печени, но структура его изменена. Гликоген содержит удлиненные боковые цепи, характеризующиеся меньшим количеством точек ветвления, чем в норме. Накопление такого амилоподобного (растительного) гликогена ведет к прогрессированию фиброза и развитию цирроза печени в раннем возрасте. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Дефект фермента найден в почках, печени, мышцах, лейкоцитах. Болезнь наблюдается с первых месяцев жизни и характеризуется гепатоспленомегалией, развитием цирроза печени, желтухой, гипогликемией.

# Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардла, миофосфоорилазная недостаточность)

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Дефект фермента найден в мышцах. В связи с гликогенной инфильтрацией скелетные мышцы увеличиваются в объеме, становятся очень плотными. Мышечная слабость, мышечные спазмы, тахикардия при физической нагрузке появляются в первые 10 лет жизни и прогрессируют. Наблюдается транзиторная миоглобинурия. Концентрация лактата в крови после физической нагрузки уменьшается. Чаще (в 5 раз) болеют лица мужского пола.

# Гликогеноз VI типа (болезнь Герса, гепатофосфорилазная недостаточность)

Характеризуется образованием гликогена нормальной структуры в достаточном количестве, который не может метаболизироваться из-за ферментного дефекта. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Дефект фермента найден в печени, лейкоцитах. Проявляется обычно на первом году жизни. Характерны значительное увеличение печени в результате гликогенной инфильтрации гепатоцитов, задержка роста, кукольное лицо, гиперлипемия, гипергликемия.

# Гликогеноз VII типа (болезнь Таруи, миофосфофруктокиназная недостаточность)

По симптоматике сходен с гликогенозом V типа. Дефект фермента найден в мышцах, эритроцитах. Также характерны мышечная слабость, утомляемость и отсутствие гиперлактацемии после физической нагрузки.

# Гликогеноз VIII типа (болезнь Томпсона)

Встречается редко, наследование не установлено. Дефект фермента найден в печени, головном мозге. После рождения увеличиваются размеры печени, появляется нистагм («танцующие глаза») и атаксия. Неврологическая симптоматика прогрессирует

# Гликогеноз IX типа (болезнь Хага)

Наблюдается в виде двух подтипов. Один из них характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования с поражением печени, второй сцеплен с полом, наследуется по рецессивному типу, передается от матери к сыну с X-хромосомой. Второй подтип является генерализованным заболеванием. В связи с выраженной гепатомегалией относится к печеночной форме гликогеноза. Дефект фермента найден в печени. У больных наблюдается гепатомегалия.

# Гликогеноз X типа

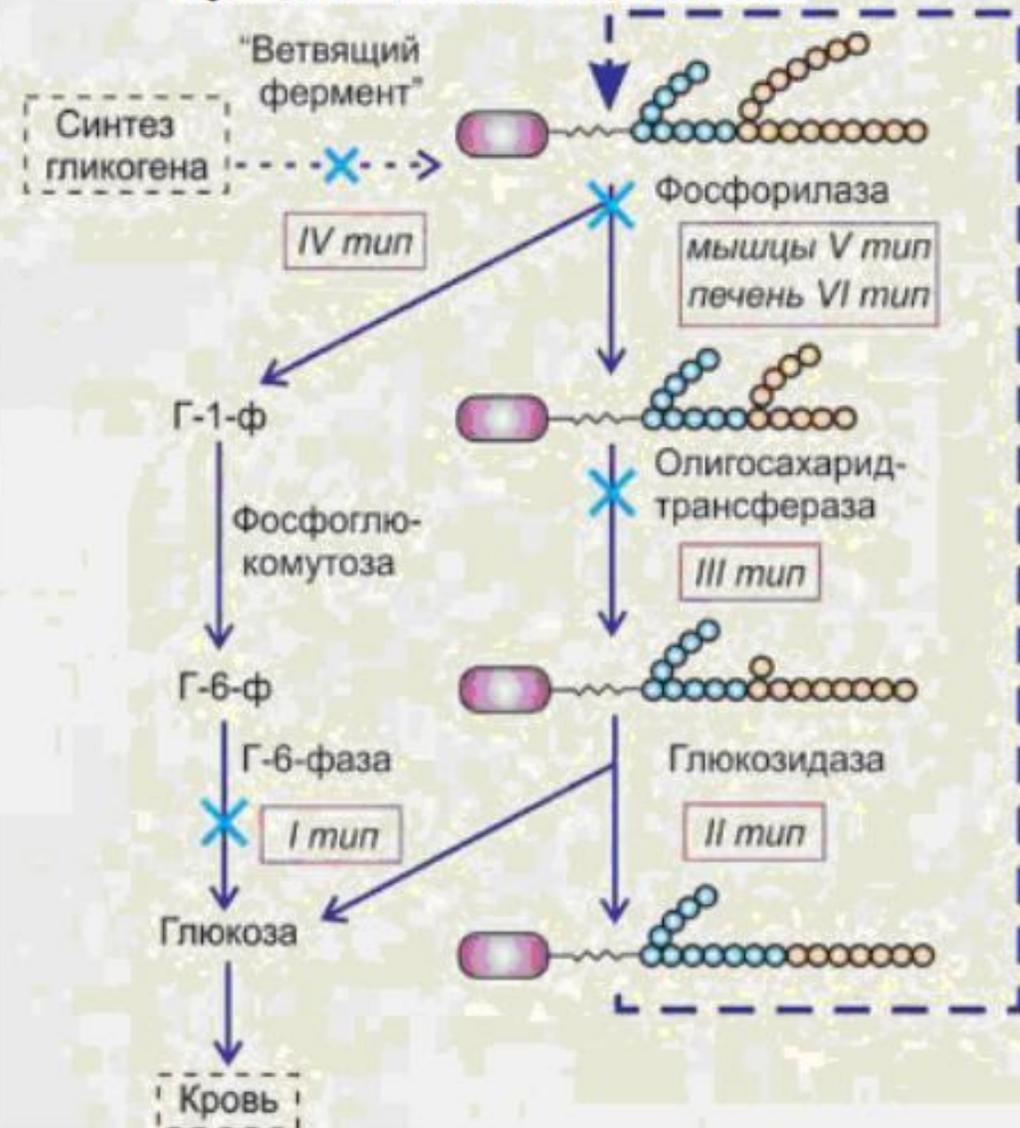
Самый редкий — известен один случай у единственного больного. Наследование не установлено. Дефект фермента найден в печени, мышцах. Наблюдалась гепатомегалия, через 6 лет после начала заболевания появились мышечные боли и спазмы мышц после физических упражнений.

Гликогеноз XI типа характеризуется значительным увеличением печени и резкой задержкой роста.

Наблюдаются симптомы гипофосфатемического рахита. Наследование не установлено. Дефект фермента найден в печени, почках. В пубертатном периоде возможны уменьшение размеров печени, ускорение роста, нормализация уровня фосфора в крови.



## Дефекты ферментов метаболизма гликогена, приводящие к гликогенозам



# МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Согласно ферментативным дефектам и тяжести клинической симптоматики, выделяют 10 типов МПС.

Фенотипически выделяют следующие типы:

1) МПС I: – МПС I H — синдром Гурлер;

– МПС I H/S — синдром Гурлер–Шейе;

– МПС I S — синдром Шейе;

2) МПС II — синдром Хантера, умеренная и тяжелая формы;

3) МПС III — синдром Санфилиппо:

– МПС III A;

– МПС III B;

– МПС III C;

– МПС III D;

– МПС III E;

4) МПС IV — синдром Моркио:

– МПС IV A — синдром Моркио A;

– МПС IV B — синдром Моркио B;

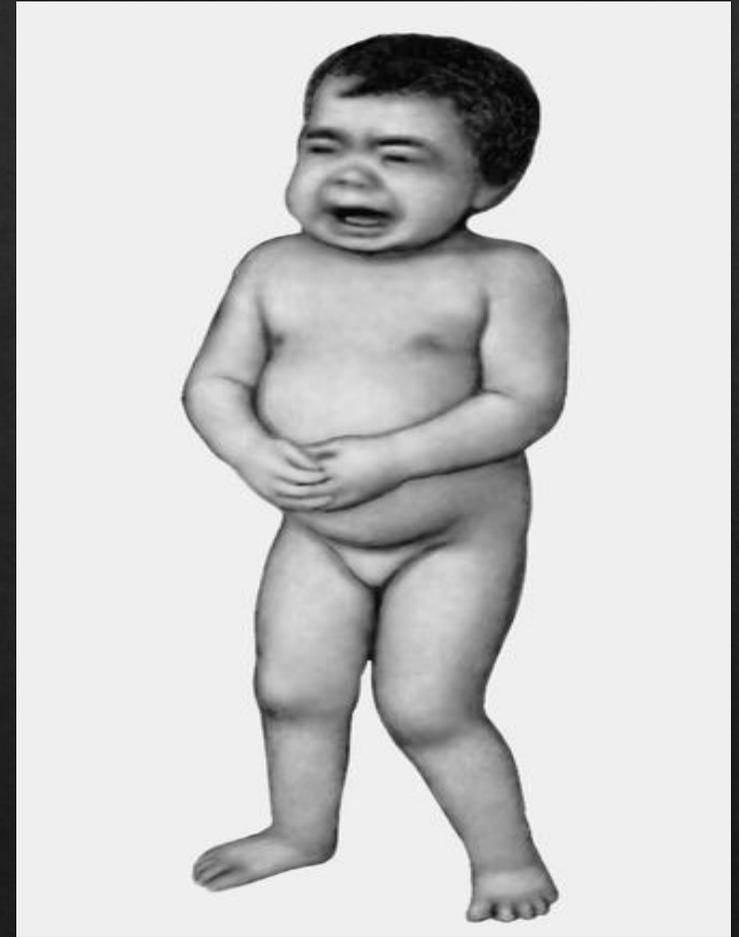
5) МПС VI — синдром Марото–Лами, умеренная и тяжелая формы;

6) МПС VII — синдром Слая;

7) МПС IX.

Все типы наследуются по аутосомно-рецессивному типу за исключением синдром Хантера (тип наследования рецессивный, сцепленный с X-хромосомой).

# Мукополисахаридоз



# НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ГАЛАКТОЗЫ

Галактоземии — наследственные заболевания, обусловленные нарушениями метаболизма галактозы.

Скрининг. Метод для массового неонатального скрининга впервые был предложен Гатри в 1946 г. В настоящее время самым распространенным для массового скрининга является метаболический тест (с использованием универсального анализатора типа Victor) — определение галактозы и галактозо-1-фосфата в плазме крови.

Тест проводится на 4-е сутки жизни у доношенных и на 7-е — у недоношенных новорожденных, вскармливаемых материнским молоком или молочной смесью.

Среди галактоземий тип I — самая тяжелая, требующая неотложной коррекции патология. Массовый скрининг новорожденных, проводимый во многих странах, направлен на выявление именно этой формы галактоземии.

# Классификация

В настоящее время известно три наследственных заболевания, обусловленных недостаточностью ферментов, участвующих в метаболизме галактозы:

- галактоземия I типа (недостаточность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, классическая галактоземия);
- галактоземия II типа (недостаточность галактокиназы);
- галактоземия III типа (недостаточность галактозо-4-эпимеразы).

Клинические формы:

1. Типичная (классическая) галактоземия.
2. Вариант галактоземии Дюарте.
3. Негритянский тип болезни.
4. Швейцарский (легкий) вариант.

Течение заболевания бывает трех видов: тяжелое, средней тяжести и легкое.

# Профилактика

В мероприятиях по предотвращению галактоземий выделяют два направления.

## **Первичная профилактика:**

- раннее выявление беременных в семьях высокого риска и антенатальная профилактика, состоящая в исключении молока из диеты беременных — метод высокоэффективен;
- учет семей риска — позволяет рано, т. е. еще в доклинической стадии, подвергнуть специальному обследованию новорожденного и при положительных результатах перевести его на безлактозное вскармливание;
- специальные скрининг-программы массового обследования новорожденных — для раннего выявления заболевания.

## **Вторичная профилактика:**

- тщательно контролируемая диетотерапия;
- курсы противорецидивного лечения;
- щадящий общий режим, лечение интеркуррентных заболеваний.

# Галактоземия



Спасибо за внимание!