

# Болезни углеводного обмена

- Нарушения обмена галактозы
- Нарушения обмена фруктозы
- Гликогенозы

# Наследственная галактоземия

- Галактоземия тип I  
(недостаточность галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы)
- Галактоземия тип II  
(недостаточность галактокиназы)
- Галактоземия тип III  
(недостаточность УДФ-галактозо-4 эпимеразы)

# Галактоземия 1 типа

- Манифестирует в неонатальном периоде. Через несколько дней после первого приема молока появляется рвота, диаррея. В течение первых недель нарастает желтуха, гепатоспленомегалия. Гипотрофия до кахексии. Выявляется катаракта, нарастает задержка психомоторного развития.

# НАСЛЕДСТВЕННАЯ ГАЛАКТОЗЕМИЯ ТИП I

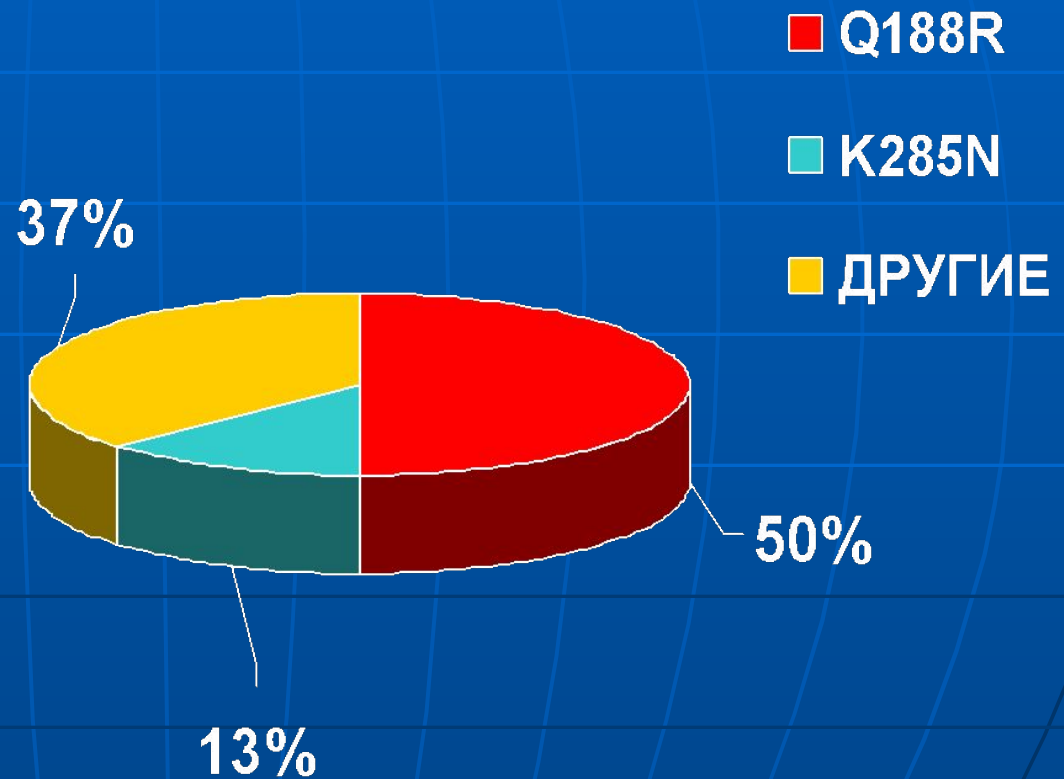
- Галактоземия I типа – наследственное заболевание, обусловленное недостаточностью галактозо-1-фосфат уридил трансферазы, фермента, участвующего в метаболизме галактозы.
- Галактоземия тип I является тяжелой, требующей неотложной коррекции патологией. Массовый скрининг новорожденных, проводимый во многих странах, направлен на выявление именно этой формы галактоземии.

# ДИАГНОСТИКА ГАЛАКТОЗЕМИИ ТИП I

1. определение концентрации галактозы, галактозо-фосфата в крови
2. измерение уровня активности фермента галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы в эритроцитах.
3. ДНК-анализ . На сегодняшний день в гене галактозо-1 фосфат уридилтрансферазы (*GALT*) описано более 180 различных мутаций. Наиболее распространенными являются мутации Q188R и K285N, в совокупности, они составляют в европейских популяциях более 70% от всех мутантных аллелей и обуславливают развитие классической формы галактоземии.

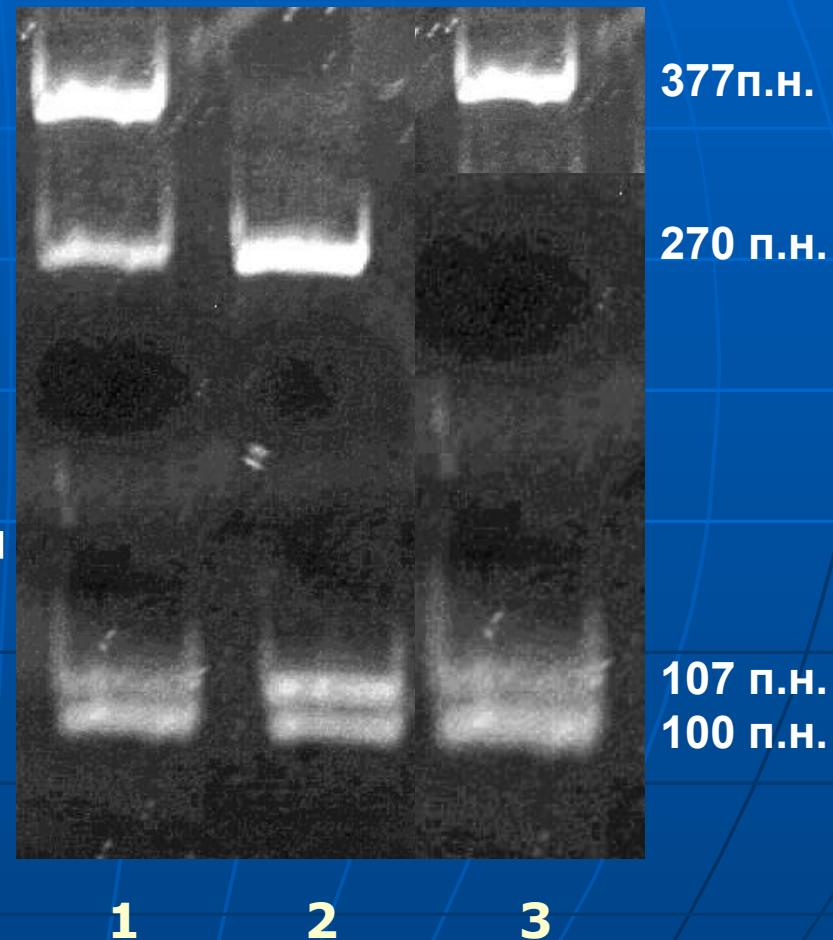
# РЕЗУЛЬТАТЫ МУТАЦИОННОГО АНАЛИЗА ПАЦИЕНТОВ С ГАЛАКТОЗЕМИЕЙ ТИП I, ПОЛУЧЕННЫЕ В ЛАБОРАТОРИИ НБО МГНЦ РАМН

- 23 пациента с галактоземией тип I
- Скрининг на частые мутации Q188R и K285N
- Поиск редких аллелей: обнаружено 8 мутаций (две из них – новые)
- 9 мутаций еще не обнаружены



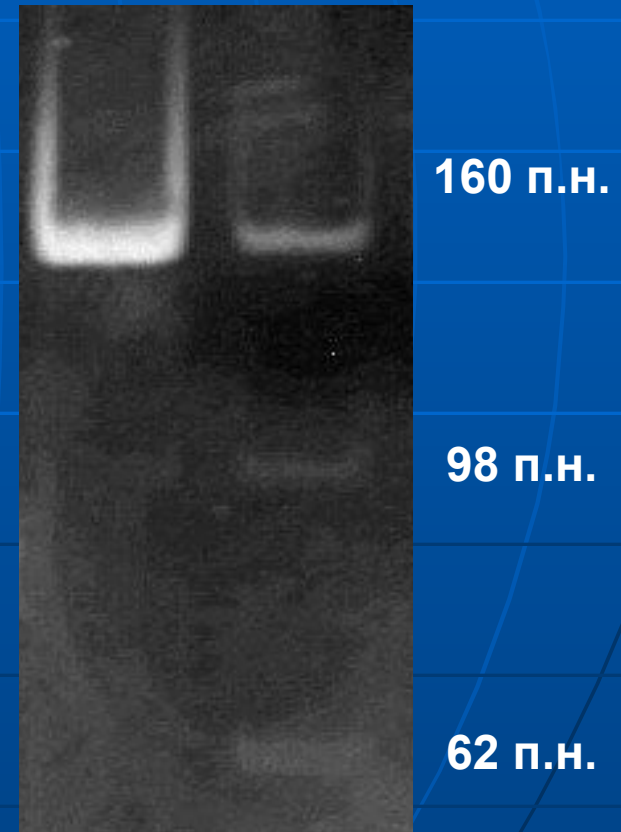
# ДЕТЕКЦИЯ МУТАЦИИ Q188R

1. ПЦР экзонов 5-6 гена *GALT* – фрагмент размером 477 п.н.
2. Рестрикционный анализ с использованием фермента рестрикции *Bst*2U I (CC<sup>^</sup>WGG)
3. При мутации Q188R исчезает сайт рестрикции для *Bst*2U I и появляется фрагмент размером 377 п.н.
4. На рисунке справа:
  - 1 – Q188R в гетерозиготном состоянии
  - 2 – норма
  - 3 - Q188R в гомозиготном состоянии



# ДЕТЕКЦИЯ МУТАЦИИ K285N

1. ПЦР экзона 9 гена *GALT* – фрагмент размером 160 п.н.
2. Рестрикционный анализ с использованием фермента рестрикции *Sse9 I* (^AATT)
3. При мутации K285N возникает сайт рестрикции для *Sse9 I* и появляются фрагменты размером 98 п.н. И 62 п.н.
4. На рисунке справа:  
1– Норма  
2 – K285N в гетерозиготном состоянии





# НАСЛЕДСТВЕННАЯ ФРУКТОЗЕМИЯ (АЛЬДОЛАЗЫ В НЕДОСТАТОЧНОСТЬ)

Фруктоземия – наследственное заболевание обмена веществ, обусловленное недостаточностью фермента – альдолазы *B*, участвующего в процессе утилизации фруктозы. В результате недостаточности альдолазы *B* фруктозо-1-фосфат накапливается в организме, ингибируя процессы гликогенолиза и глюконеогенеза.

# Наследственная непереносимость фруктозы

- Инфантильная форма- начало сразу после первого приема пищи: гипогликемия, гипергидроз, тошнота, рвота, апатия, вялость, сонливость, тремор, судороги, прогрессирует печеночная недостаточность, гептотомегалия, желтуха. Гибель на 1 году жизни.
- Позднеинфантильная форма- манифестирует до 3 лет плаксивостью, гипервозбудимостью в сочетании с апатией, рвота, диарея, гептотомегалия, желтуха, гипотрофия, миоклонии, прогрессирующая почечная недостаточность. При своевременном диагнозе и назначении диеты без фруктозы и сахарозы прогноз благоприятный.

# ДИАГНОСТИКА ФРУКТОЗЕМИИ

- измерение активности альдолазы *B* в биоптате печени.
- снижение глюкозы в крови через час после введения фруктозы в определенной дозе и определение фруктозы в моче и плазме методом ТСХ (подобный тест должен проходить под строгим врачебным контролем, что не всегда возможно в лабораторных условиях).
- ДНК-анализ

# ДНК-АНАЛИЗ ФРУКТОЗЕМИИ

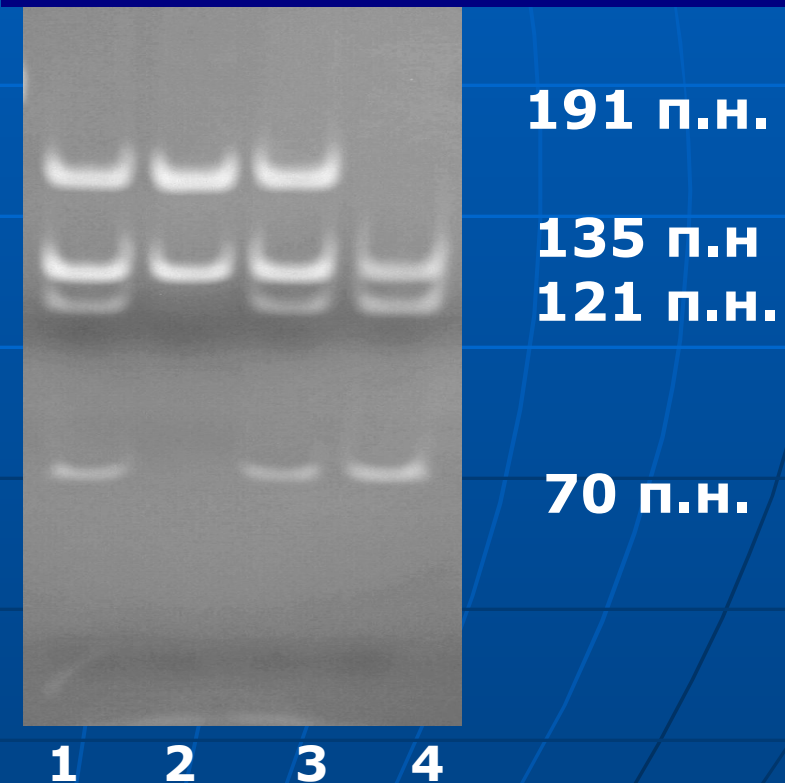
- Ген *ALDOB* локализован на длинном плече хромосомы 9 (локус 9q22.3)
- Молекулярно-генетический анализ фруктоземии в мировой практике был начат в конце 80-х годов прошлого столетия
- На сегодняшний день известно около 20 различных мутаций в гене альдозазы *B*.
- Описаны две частые мутации **A149P** и **A174D** в экзоне 5 гена *ALDOB*.
- Мутация **A149P** широко распространена в Европе и чаще встречается среди жителей северной Европы. По некоторым оценкам частота встречаемости мутации **A149P** составляет около 60%
- Частота встречаемости мутации **A174D** составляет в совокупности 16% в популяциях Италии, Швейцарии и Югославии

Результат рестрикционного анализа ПЦР-фрагмента экзона 5 гена *ALDOB* ферментом *BstC8 I* в норме и при частых мутациях A149P, A174D.



# ДЕТЕКЦИЯ МУТАЦИЙ А149Р В СЕМЬЕ Т.

- ПЦР экзона 5 гена *ALDOB*
- Рестрикционный анализ с использованием фермента рестрикции *BstC8 I* ( $GCN^{\wedge}NGC$ )
- **На рисунке справа:**
  - 1 – гетерозигота по мутации А149Р (отец)
  - 2 – гомозигота по мутации А149Р (пробанд)
  - 3 – гетерозигота по мутации А149Р (мать)
  - 4 – норма (контроль)



# РЕЗУЛЬТАТЫ МУТАЦИОННОГО АНАЛИЗА ПАЦИЕНТОВ С ФРУКТОЗЕМИЕЙ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ЛАБОРАТОРИИ НБО МГНЦ РАМН

пациент	Аллель 1	Аллель 2
Т-в	A149P	A149P
З-ва	A149P	A149P
К-ва	A149P	A174D
С-ов	A149P	A149P
Д-ев	A149P	A149P
Ц-ов	A174D	A174D
К-ла	A174D	A174D
Т-ва	A149P	?
Т-ов	A149P	A149P

# Гликогенозы

Гликогенозы — заболевания, обусловленные наследственными дефектами ферментов, участвующих в синтезе или расщеплении гликогена, а также в транспорте глюкозы и ее производных. В результате происходит накопление гликогена в разных тканях, преимущественно в печени и мышцах



# Классификация гликогенозов

- Гликогеноз 0 типа (недостаточность гликогенсинтетазы)
- Гликогеноз I типа (болезнь Гирке)
- Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)
- Гликогеноз III типа (болезнь Форбса)
- Гликогеноз IV типа (болезнь Андерсена)
- Гликогеноз V типа (болезнь МакАрдля)
- Гликогеноз VI типа (болезнь Герса)
- Гликогеноз VII типа (болезнь Таруи)
- Гликогеноз IXa типа (недостаточность киназы фосфорилазы)
- Гликогеноз IXb типа (дефект  $\alpha$ -субъединицы киназы фосфорилазы)
- Гликогеноз XI типа (синдром Фанкони-Бикеля)

# Дифференциально- диагностические маркеры

- Ранняя гепатомегалия с дисфункцией печени
- « кукольное лицо»
- Лактат ацидоз
- Гипогликемия
- При болезни Гирке-рекурентные инфекции, язвы в полости рта и слизистой кишечника, нейтропения.
- При болезни Помпе- кардиомегалия, прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность, прогрессирующая мышечная слабость

# Лабораторная диагностика гликогенозов

## *Обязательные исследования:*

- Определение концентрации глюкозы, лактата и кетоновых тел натощак и после еды

## *Провокационные пробы:*

- введение глюкагона натощак и после еды

## *Биохимическая диагностика:*

- измерение активности ферментов в печени, мышцах, эритроцитах, лейкоцитах, фибробластов

## *ДНК-диагностика*

# ДНК-диагностика гликогенозов в лаборатории НБО МГНЦ РАМН

Тип	Мутации
Гликогеноз Ib типа	fsAla347(348-49delCT) [3] fsGly111(del335-56)* [1] Ala259Pro(775G>C)* [1] Thr323Ileu(968C>T)* [1]
Гликогеноз III типа	IVS32-12a>g [1]
Гликогеноз IV типа	Arg191Gly(569A>G)*[2]
Гликогеноз V типа	Arg49Stop(145C>T) [1]
Гликогеноз XI типа	IVS 7-1g>a* [1] Gly20Asp(59G>A) [1]

\* - новая мутация

# Терапия

- Частые кормления в течение дня с ночными назогастральными введениями глюкозы 8-10 мг\кг\мин или 5-7 мг\кг\мин у детей старше 3 лет.
- Распределение калорий в дневное время: углеводы 65-70%, белки- 10-15%, жиры 20-25%. Прием сырого крахмала 1,6 г\кг каждые 4 часа у младенцев , у старших детей 1,75-2,5 г\кг каждые 6 часов.
- Аллопуринол для коррекции гиперурикемии.( концентрация мочевой кислоты не должна превышать 6,4 мг\дл.