

Нарушения углеводного обмена

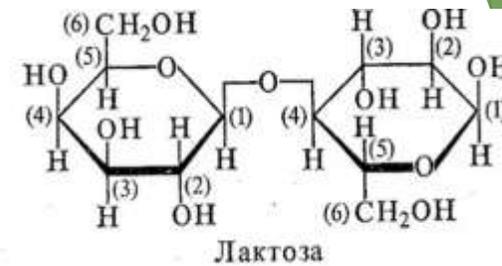
**Нарушение обмена моно-, ди- и
полисахаридов**

План лекции

Наиболее распространенные патологии углеводного обмена:

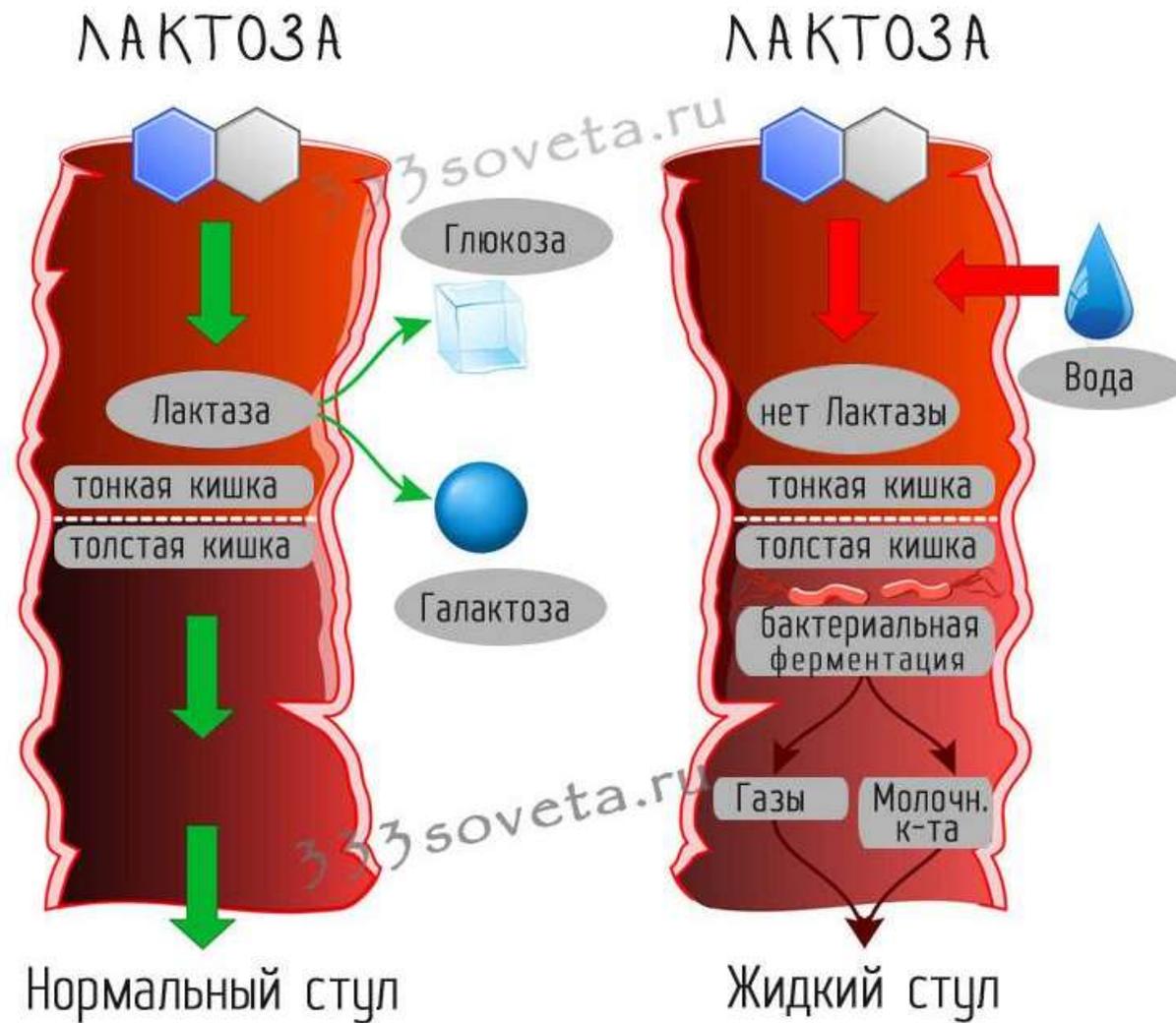
- ▶ **Непереносимость лактозы**
- ▶ **Галактоземия**
- ▶ **Фруктоземия**
- ▶ **Гликогенозы и агликогенозы**
- ▶ **Мукополисахаридозы.**

Непереносимость лактозы



- ▶ **Непереносимость лактозы (или гиполактазия) — термин для описания патологических состояний, вызванных снижением уровня лактазы — фермента, необходимого для переваривания лактозы, дисахарида, содержащегося в молочных продуктах.**
- ▶ **Непереносимость лактозы может быть обусловлена генетической предрасположенностью или влиянием факторов среды. Лактоза, как дисахарид не может непосредственно всасываться через стенку тонкой кишки в кровь, и при отсутствии лактазы молекулы этого сахара проходят без ферментативного расщепления в толстый кишечник. Бактерии в толстой кишке могут метаболизировать лактозу и выделяют при этом смесь газов (водорода, углекислого газа и метана), что приводит к различным кишечным расстройствам. Непоглощенные углеводы и продукты ферментации также увеличивают осмотическое давление, что приводит к притоку воды в полость кишечника и, как следствие, к диарее.**

Непереносимость лактозы



Питание при гиполактазии

Людам с непереносимостью лактозы обычно рекомендуют соблюдать безлактозную диету, чтобы уменьшить проявления симптомов. Основной риск, связанный с полным исключением молочных продуктов из рациона, заключается в развитии дефицита кальция и ухудшении состояния костей. Однако сегодня пациентам с непереносимостью лактозы не рекомендуется полностью отказываться от всех молочных продуктов, поскольку большинство пациентов с непереносимостью лактозы могут переносить до 5 г лактозы за один приём - что эквивалентно 100 мл молока. Лечение лактазной недостаточности в основном заключается в сокращении или исключении лактозы из рациона до тех пор, пока симптомы не исчезнут, а также в приёме лактазы и адаптации микробиома кишечника с помощью пробиотиков. Рациональное питание людей с непереносимостью лактозы, позволяет избежать симптомов и дефицита питательных веществ. Использование специальной маркировки поможет пациентам выбрать более безопасный продукт на рынке.

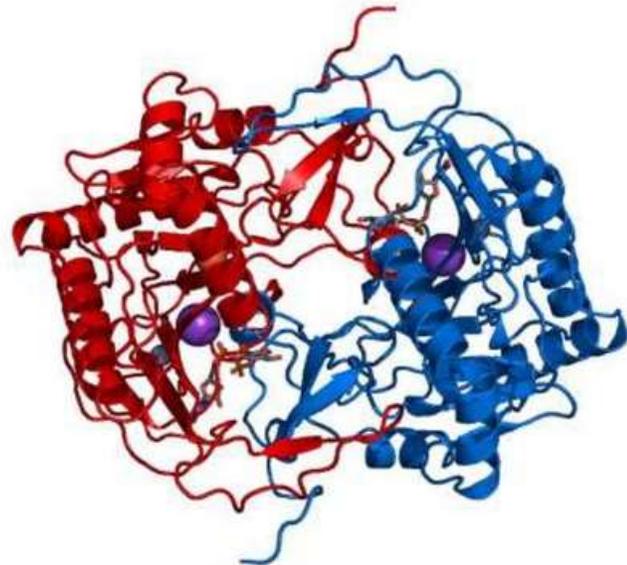
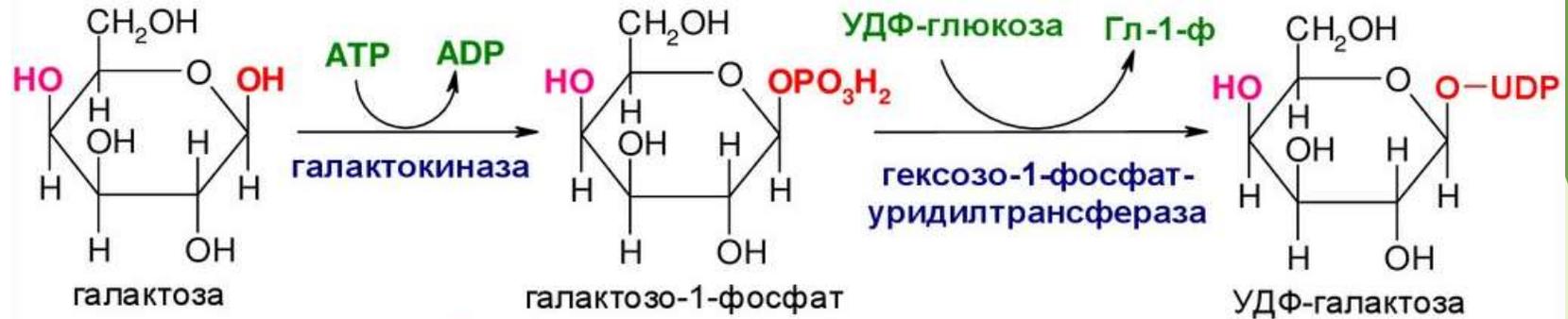
Галактоземия

- ▶ **Галактоземия** – наследственное нарушение обмена углеводов, в основе которого лежит нарушение обмена веществ на пути преобразования галактозы в глюкозу. При этом в организме накапливается избыток галактозы и ее метаболитов (галактозо-1-фосфата и галактитола), что обуславливает клиническую картину заболевания и формирование отсроченных осложнений.
- ▶ **Галактоземия наследуется по аутосомно-рецессивному типу**, то есть болезнь развивается только в случае, если оба родителя являются носителями рецессивного гена.

Метаболизм галактозы

- ▶ Превращение галактозы в глюкозу происходит в организме человека для дальнейшего использования глюкозы в реакциях метаболизма.
- ▶ Превращение галактозы в глюкозу осуществляется тремя основными ферментами по механизму, известному как путь Лелуара. Ферменты: галактокиназа (GALK), галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза (GALT) и UDP-галактозо-4'-эпимераза (GALE).
- ▶ Процесс начинается с фосфорилирования галактозы по 1-му атому углерода. Отличительной особенностью является превращение в глюкозу не напрямую, а через синтез УДФ-галактозы из галактозо-1-фосфата.
- ▶ Далее УДФ-галактоза изомеризуется в УДФ-глюкозу. Дальнейшая судьба образовавшейся глюкозы может быть разной: она может участвовать в реакции переноса УМФ на галактозо-1-фосфат, превращаться в свободную глюкозу и выходить в кровь, отправляться на синтез гликогена.

Превращение галактозы в глюкозу



Галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза

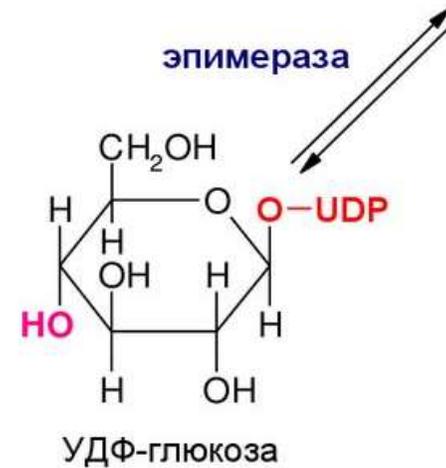
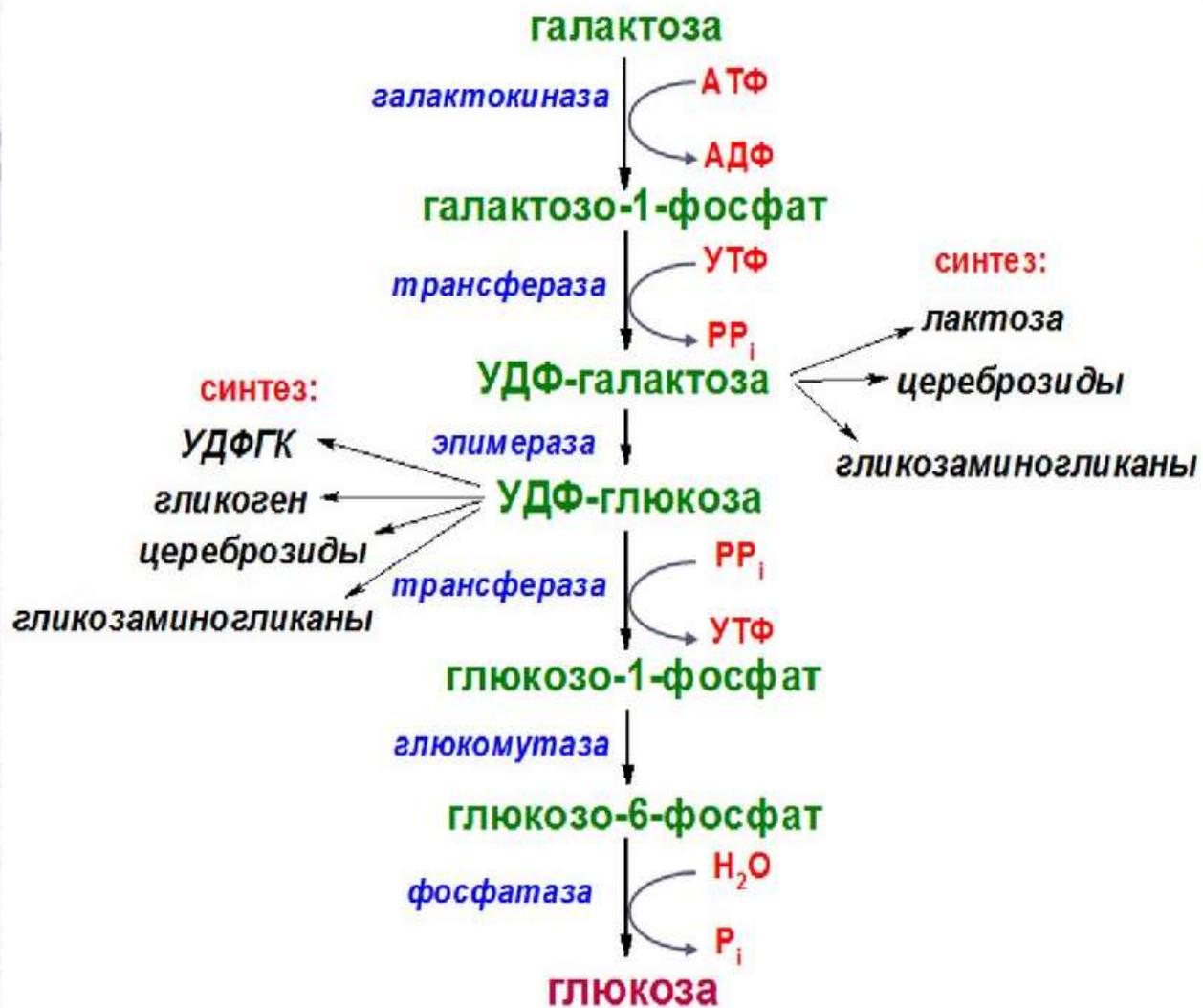
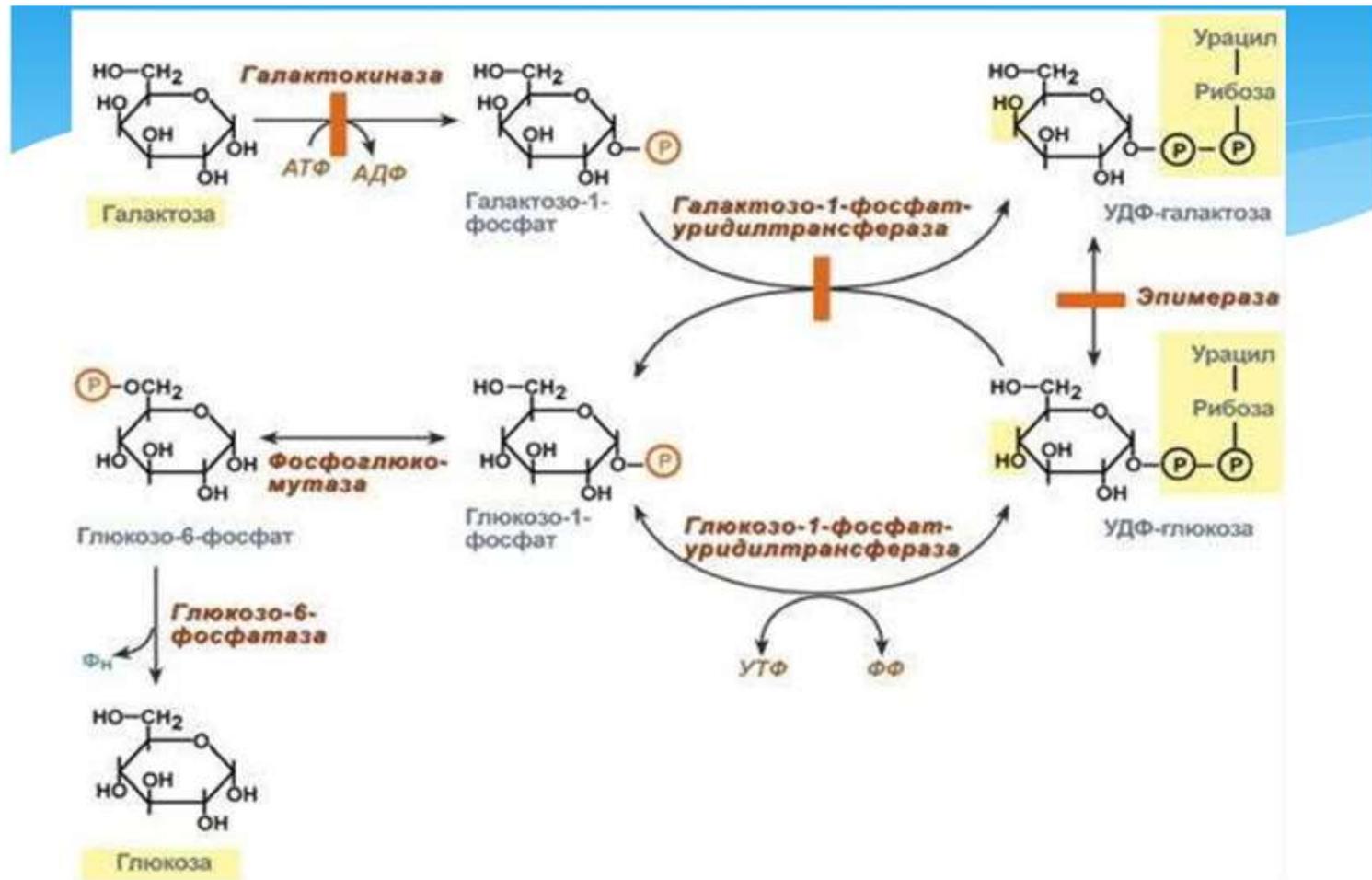


Схема превращение галактозы в глюкозу



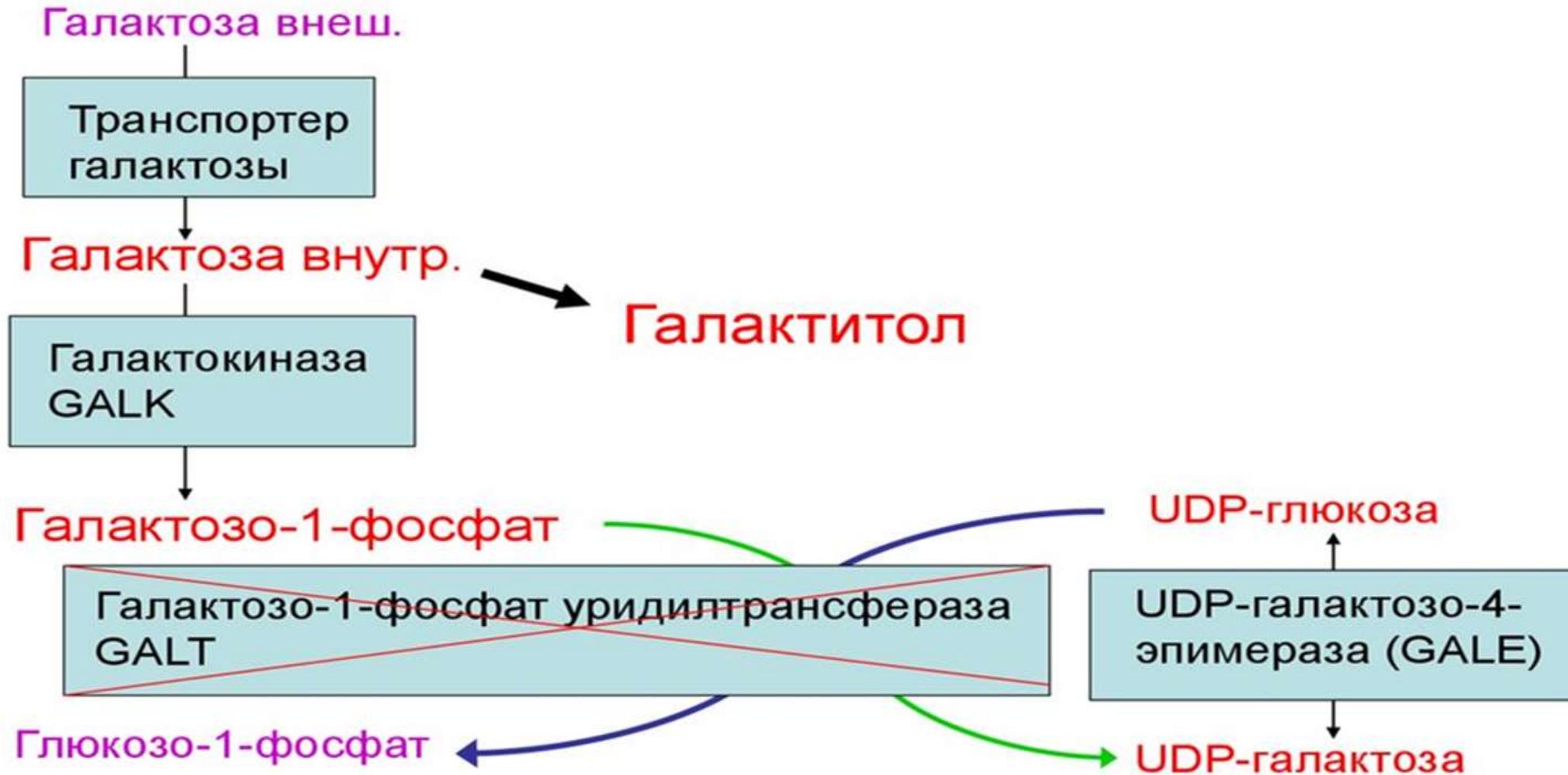
Метаболические блоки на пути превращения галактозы в глюкозу



Галактоземия может быть нескольких типов

- тип I (ГАЛ I) – первая описанная и наиболее частая форма заболевания, вызванная мутациями в гене **GALT**, расположенном на хромосоме 9p13.3, что приводит к дефициту галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ);
- тип II (ГАЛ II) – менее частая форма и более благоприятная, обусловлена мутациями в гене **GALK1**, расположенном на хромосоме 17q25.1, что вызывает дефицит галактокиназы (ГАЛК);
- тип III (ГАЛ III) – редкая форма болезни, связанная с мутациями в гене **GALE**, расположенном на хромосоме 1p36.11, что приводит к дефициту уридин-дифосфат (УДФ)-галактозо-4-эпимеразы (ГАЛЭ).

Метаболизм галактозы при галактоземии



Некоторые симптомы галактоземии

- в первые дни и недели жизни — выраженная желтуха, увеличение печени и селезёнки, рвота, отказ от еды, снижение массы тела.
- неврологическая симптоматика (судороги, нистагм — непроизвольное движение глазных яблок), гипотония мышц.
- в дальнейшем — отставание в физическом и нервно-психическом развитии, умственная отсталость, катаракта.



Диагностика галактоземии

- ▶ В настоящее время проводится массовое обследование новорожденных на галактоземию. Определяется уровень тотальной (общей) галактозы в пятнах высушенной крови флуоресцентным методом. При выявлении повышенного уровня общей галактозы проводится подтверждающая диагностика определением уровня активности ферментов: галактокиназы (GALK), галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT) и UDP-галактозо-4'-эпимеразы (GALE).
- ▶ Тяжёлые формы заканчиваются летально в первые недели жизни, при затяжном течении на первый план могут выступать явления хронической недостаточности печени или поражения центральной нервной системы.

Лечение галактоземии

- ▶ **Лечение** заключается в исключении пищевых продуктов, содержащих галактозу, прежде всего грудного молока и других молочных смесей. Их могут заменить специальными смесями, приготовленными на основе сои, которые не содержат галактозу.
- ▶ **Полностью вылечить галактоземию нельзя**, но можно остановить негативное влияние на организм путём соблюдения диеты на протяжении всей жизни.

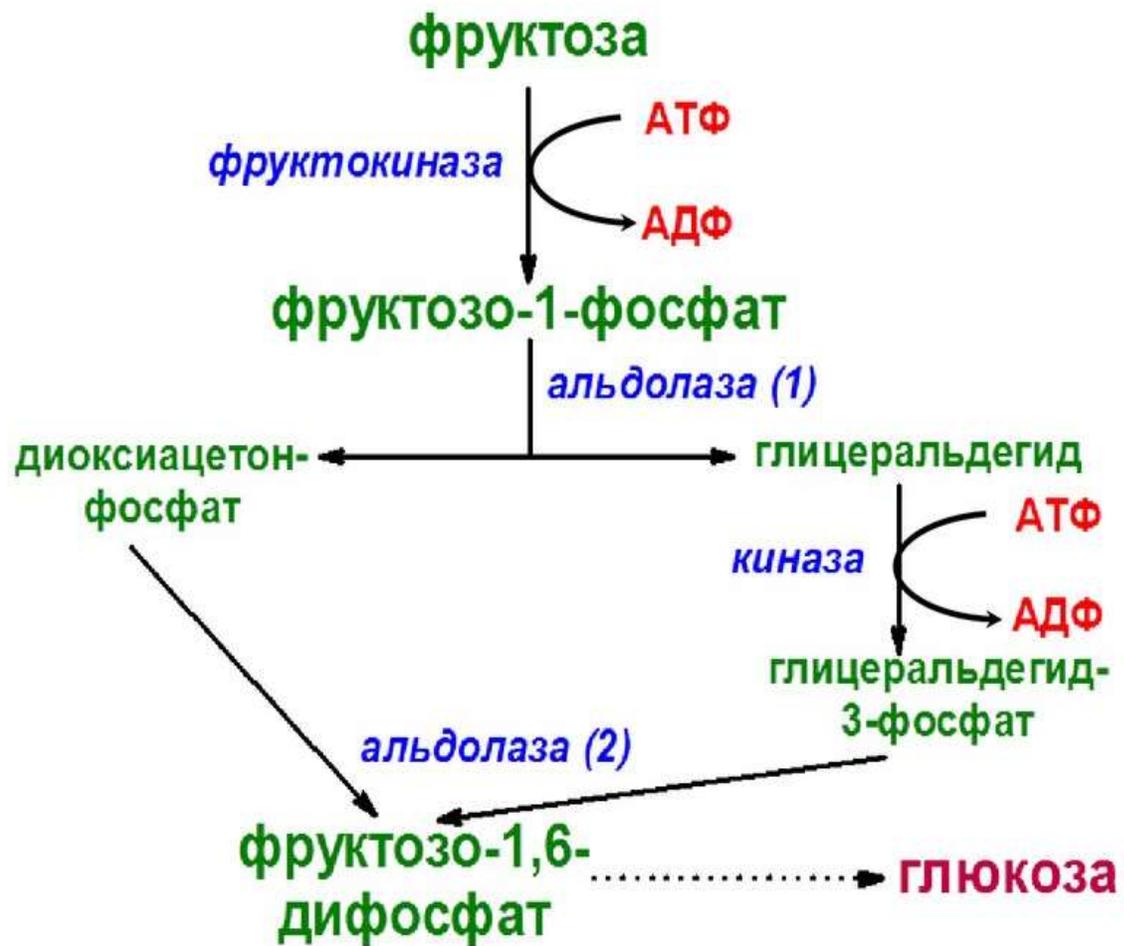


Метаболизм фруктозы

Фруктоза метаболизируется в организме путём фосфорилирования под действием фруктокиназы до фруктозо-1-фосфата, который далее, под действием фруктозо-1-фосфатальдолазы превращается в дигидроксиацетонфосфат и D-глицериновый альдегид. Триозокиназа превращает последний в глицеральдегид-3-фосфат. Таким образом, при метаболизме фруктозы образуются промежуточные продукты гликолиза.



Метаболизм фруктозы



Фруктоземия

Метаболизм фруктозы в клетках печени



В гликолитический этап окисления

Нарушения:

* эссенциальная фруктозурия

** наследственная непереносимость фруктозы

Нарушения метаболизма фруктозы

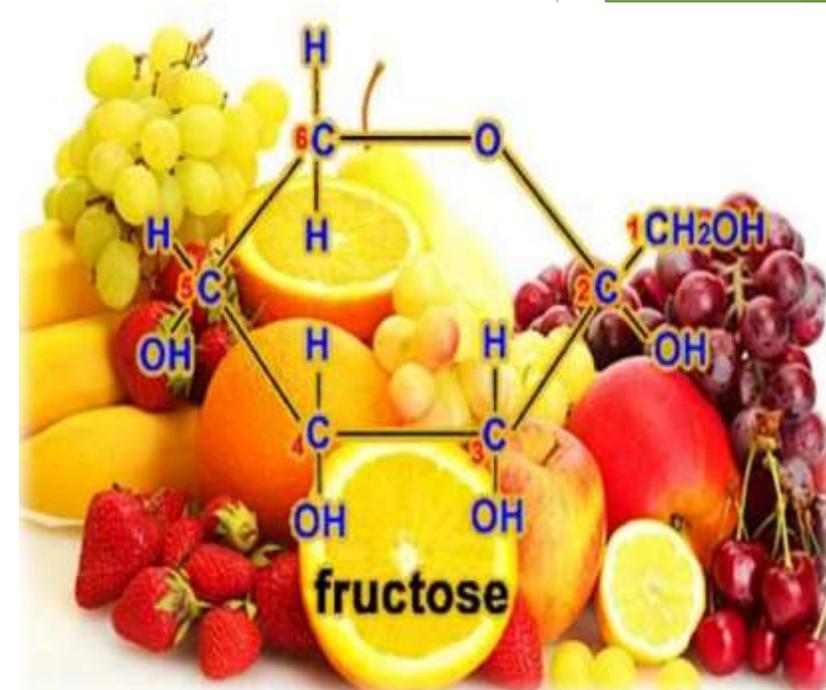
1. Генетический дефект **фруктокиназы** приводит к доброкачественной **эссенциальной фруктозурии**, протекающей безо всяких симптомов.
2. **Фруктоземия** — наследственная непереносимость фруктозы, связанная с дефектом **фруктозо-1-фосфатальдолазы**. Это приводит к накоплению продуктов метаболизма, токсичных для организма.
3. Дефект **фруктозо-1-фосфатальдолазы**, которая в норме присутствует в печени, кишечнике и корковом веществе почек, проявляется после введения в рацион младенца соков и фруктов, содержащих фруктозу.
4. **Патогенез** связан со снижением мобилизации гликогена из-за ингибирования гликогенфосфорилазы фруктозо-1-фосфатом.

Диагностика и лечение

При подозрении на фруктоземию важным моментом являются анамнестические данные.

Прослеживается четкая связь между употреблением фруктозосодержащих продуктов и возникновением симптомов. Для подтверждения диагноза проводят тест толерантности к фруктозе.

Лечение включает диету с ограничением сладостей, фруктов, овощей.



Гликогенозы

- ▶ **Гликогенозы — общее название синдромов, обусловленных наследственными дефектами ферментов, участвующих в синтезе или расщеплении гликогена. Средняя частота встречаемости составляет 1:40000.**
- ▶ **Дефект ферментов синтеза или мобилизации гликогена приводит к накоплению или изменению структуры гликогена в разных тканях, чаще в печени и мышцах. Следует отметить, что при гликогенозах количество гликогена не всегда изменено, изменения могут быть только в структуре его молекулы.**
- ▶ **Всего известно 12 типов гликогенозов.**

Гликогенозы

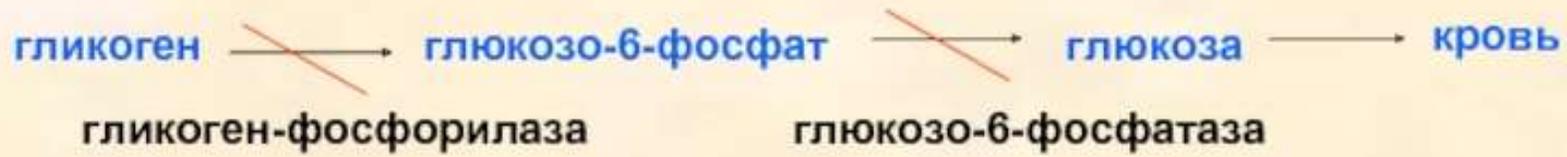
По патогенетическому признаку гликогенозы делят:

- ▶ печеночные – 0, I, III, IV, VI, VIII, IX, X, XI типов,
- ▶ мышечные – V и VII типов,
- ▶ смешанные – II типа.

Печеночные формы гликогенозов

- ▶ Проявляются в нарушении использования гликогена для поддержания уровня глюкозы в крови.
- ▶ Общий симптом этих форм – гипогликемия в постабсорбционный период.
- ▶ К этой группе относятся гликогенозы I, III, IV, VI, IX и X типов по нумерации Кори.

ГЛИКОГЕНОЗЫ



печеночные
(болезнь Гирке)

↓
гипогликемия



мышечные

↓
мышечная слабость,
судороги

генерализованный
↓
летальный исход



Печеночные гликогенозы

Самый частый гликогеноз I типа или болезнь фон Гирке (частота 1 : 50000-100000 новорожденных) обусловлен аутосомно-рецессивным дефектом глюкозо-6-фосфатазы. Из-за того, что этот фермент есть только в печени и почках, преимущественно страдают эти органы, и болезнь носит еще одно название – гепаторенальный гликогеноз. Даже у новорожденных детей наблюдаются гепатомегалия и нефромегалия, обусловленные накоплением гликогена не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток. Так как фермент необходим для дефосфорилирования глюкозо-6-фосфата с последующим выходом глюкозы в кровь, у больных отмечается гипогликемия и, как следствие, ацетонемия, метаболический ацидоз, ацетонурия.

Диагностические критерии болезни фон Гирке

- ▶ Клини́ческие признаки гипогликемии (вялость, адинамия, рвота, судорожный синдром)
- ▶ Увеличение размеров живота
- ▶ Увеличение размеров печени, селезенки, почек,
- ▶ Характерный внешний вид ребенка (круглое «кукольное» лицо, маленький рост, короткие руки и шея, мышечная сила снижена,
- ▶ Анорексия



Болезнь фон Гирке



Печеночные гликогенозы

Гликогеноз III типа или болезнь Форбса-Кори или лимит-декстриноз – это аутосомно-рецессивный дефект амило- α 1,6-глюкозидазы, "деветвящего" фермента, гидролизующего α 1,6-гликозидную связь. Болезнь имеет более доброкачественное течение, и частота ее составляет примерно 25% от всех гликогенозов. Для больных характерна гепатомегалия, умеренная задержка физического развития, в подростковом возрасте возможна небольшая миопатия.

Печеночные гликогенозы

- ▶ **При гликогенозе IV типа (болезнь Андерсена, 1% всех гликогенозов), связанного с дефектом ветвящего фермента, образуется гликоген с малым количеством ветвлений, что резко уменьшает скорость гликогенолиза.**
- ▶ **Гликогеноз VI типа (болезнь Херса, 25% всех гликогенозов), связан с дефицитом печеночной фосфорилазы гликогена. При этом отсутствует мобилизация гликогена, развивается гепатомегалия и гипогликемия.**

Мышечные гликогенозы

- ▶ Для этой группы гликогенозов характерны изменения ферментов мышечной ткани. Это приводит к нарушению энергообеспечения мышц при физической нагрузке, к болям в мышцах, судорогам.
- ▶ Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардля) – отсутствие мышечной фосфоорилазы. При тяжелой мышечной нагрузке возникают судороги, миоглобинурия, хотя легкая работа не вызывает каких-либо проблем.

Смешанные гликогенозы

Эти заболевания касаются и печени, и мышц, и других органов.

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе) – поражаются все гликогенсодержащие клетки из-за отсутствия лизосомальной (кислой) α -1,4-глюкозидазы, поэтому данная болезнь относится к лизосомным болезням накопления. Происходит накопление гликогена в лизосомах и в цитоплазме. Заболевание составляет почти 10% всех гликогенозов и является наиболее злокачественным. Больные при отсутствии лечения умирают в раннем возрасте из-за кардиомегалии и тяжелой сердечной недостаточности.

Агликогеноз (гликогеноз O по классификации)

- ▶ **Агликогеноз – заболевание, возникающее в результате дефекта гликогенсинтазы.**
- ▶ **В печени и других тканях наблюдается очень низкое содержание гликогена.**
- ▶ **Это проявляется резко выраженной гипогликемией в постабсорбтивном периоде.**
- ▶ **Характерным симптомом является судороги, особенно по утрам.**
- ▶ **Болезнь совместима с жизнью, но пациенты нуждаются в частом кормлении.**

Мукополисахаридозы

- ▶ **Мукополисахаридозы - группа метаболических заболеваний соединительной ткани, связанных с нарушением обмена кислых гликозаминогликанов (GAG, мукополисахаридов).**
- ▶ **Причиной мукополисахаридозов является недостаточность лизосомных ферментов обмена GAG.**
- ▶ **Проявляются в виде лизосомной болезни накопления различных тканей: костной, хрящевой, соединительной .**

Мукополисахаридозы

- ▶ Выделяют 14 типов мукополисахаридозов
- ▶ наиболее часто встречаются первый (синдром Гурлера) и второй типы
- ▶ накопление гликозаминогликанов в лизосомах тканей приводит к грубым клеточным изменениям и формированию характерной клинической картины

Фенотип больного синдромом Гурлера



МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИПА I-H (СИНДРОМ ГУРЛЕР).

- ▣ Впервые описан немецким педиатром Гурлер (G. Hurler) в 1919 г.
- ▣ Часто наблюдается у детей, родители которых находятся в кровном родстве.
- ▣ Частота среди новорожденных 1:20000 — 1:25000.

При тяжелой форме синдрома Гурлер дети умирают в возрасте 6–10 лет от сердечной и легочной декомпенсации.

При легкой форме доживают в среднем до 30 лет.

