



Проф. О.Ю. Сухоносова, доц. О.Л. Тондій, доц. С.М. Коренєв

Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського
національного медичного університету
Кафедра неврології та дитячої неврології

Спадкові хвороби обміну — погляд невролога (клінічна лекція)

На сьогодні генетично детермінована патологія людини, а саме спадкові захворювання обміну речовин (метаболічні хвороби) займають одне з визначних місць. Спадкові порушення обміну речовин мають 700 нозологічних форм.

Пізня діагностика спадкових порушень обміну речовин призводить до повної маніфестації метаболічних захворювань та інвалідизації, тоді як рання діагностика за допомогою генетичних методів і сучасних технологій, дає можливість проводити своєчасне та ефективне лікування — патогенетичну терапію, яка направляє метаболізм в потрібне русло. Тому головна мета — на основі сучасних уявлень про етіологію і патогенез спадкових захворювань обміну речовин, оцінки необхідних клінічних і лабораторних методів дослідження навчитися запідозрити та діагностувати спадкові захворювання обміну речовин, що найчастіше зустрічаються, визначити лікувальну тактику, надавати невідкладну допомогу при гострих захворюваннях, коли не можна виключити спадкові хвороби обміну речовин, проводити профілактичні заходи.

Етіологія та патогенез спадкових хвороб обміну

Спадкові хвороби обміну речовин (СХО) — найчисленніша група аутосомно-рецесивних захворювань.

Переважна частина спадкових метаболічних розладів пов'язана з мутацією генів, що кодують ферменти (ферментопатії або ензимопатії).

Спадкові хвороби обміну можуть бути пов'язані також з порушенням структури клітинних рецепторів і каналів, транспортних білків, імунного захисту, системи виділення кінцевих продуктів

метаболізму. При ферментопатіях у гетерозигот синтезується до 50 % ферменту і цього достатньо для забезпечення функції, тому більшість ферментопатій успадковується як рецесивні захворювання (аутосомно-рецесивні або зчеплені з Х-хромосомою). СХО пов'язані з порушенням будови структурних білків, можуть бути рецесивними і домінантними.

Причинами первинних, або спадкових, ензимопатій є зміни в генетичному коді синтезу ферментів, зокрема, аномальна структура ДНК, порушення транскрипції, змінена структура РНК, порушення трансляції. Причинами метаболічних розладів можуть бути також генетично зумовлені порушення співвідношення природних активаторів та інгібіторів ферментів. Таким чином, спадкові ензимопатії є результатом мутацій, що призводять до змін активності відповідних ферментів: в одних випадках активність фермента може бути відсутня, в інших — знижена або (рідше) підвищена.

Механізм порушень активності ферментів при спадкових ензимопатіях такий:

- зменшене утворення продукту реакції;
- накопичення субстрату;
- посилене утворення інших метаболітів.

Так, відсутність або істотне зниження активності фермента спричиняє метаболічний блок — переривання або сповільнення нормального перебігу певної ділянки обміну речовин. Унаслідок цього відбувається накопичення невикористаного субстрату та його попередників, які у випадку їх токсичності можуть призвести до патологічних проявів та викликати вторинний метаболічний блок. Окрім того, результатом метаболічного блока є зменшення утворення продуктів ферментативної реакції, які часто є джерелом для синтезу біологічно активних

сполук. Так, наприклад, тирозин використовується для синтезу тиреоїдних гормонів, катехоламінів, меланіну. При фенілкетонурії (дефект фенілаланін-гідроксилази) спостерігається недостатнє утворення тирозину, а отже, знижується синтез важливих для організму сполук.

На рис. 1 наведено схему гіпотетичного метаболічного шляху, в якому продукт синтезується із субстрату шляхом послідовних реакцій, що каталізуються ферментами *A*, *B* і *C*. При цьому утворюються проміжні продукти.

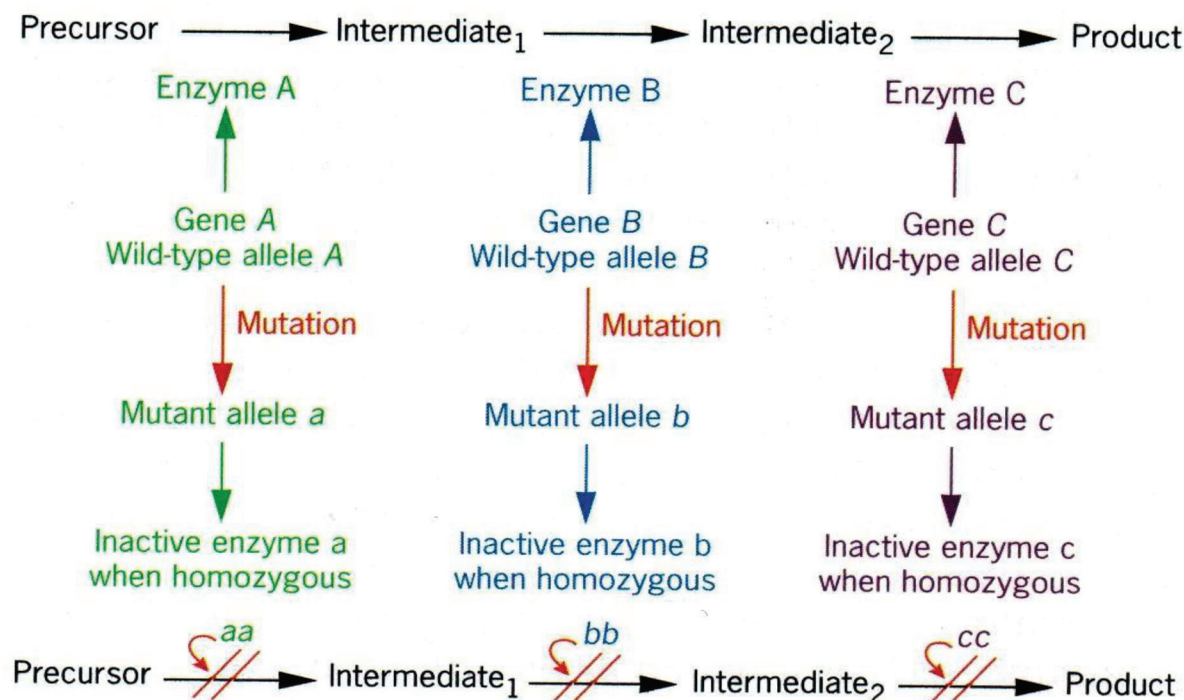


Рис. 1. Схема нормального та порушеного метаболічного процесу

За відсутності ферментів *A*, *B* і *C* продукт не синтезується. Якщо перетворення прекурсору у кінцевий продукт заблоковано, концентрація проміжних продуктів та, можливо, інших попередників може збільшитися. Посилене утворення метаболіту 2 може спостерігатися внаслідок збільшення концентрації метаболіту 1 та блокування перетворення інтермедіату 2 у кінцевий продукт.

У випадку, коли накопичений неперетворений субстрат є нетоксичним, а продукт ферментативної реакції не використовується для синтезу біологічно важливих сполук, ферментопатія може мати безсимптомний перебіг.

Залежно від ступеня клінічного прояву спадкові аномалії поділяють на три групи:

1. **Безсимптомні.** В осіб із такими аномаліями не спостерігається ніяких функціональних розладів. Такі захворювання не мають клінічних проявів і можуть бути виявлені випадково під час звичайного лабораторного обстеження. До цієї групи можна віднести доброякісну фруктозурию, пентозурию, ниркову глюкозурию, деякі аміноацидури та ін.

2. **Відносно безсимптомні.** Аномалії цієї групи також не дають ніяких суб'єктивних проявів, однак при дії провокуючих факторів можуть мати клінічний прояв.

3. **Клінічні.** До цієї групи ферментопатій належать усі аномалії, що супроводжуються вираженими клінічними ознаками (фенілкетонурія, галактоземія, глікогенози, мукополісахаридози, порфірії та ін.).

Класифікації спадкових хвороб обміну

Існують різноманітні класифікації СХО — за типом спадкування, за характером метаболічних порушень, за клінічними проявами та ін., але жодна з них не є вичерпною. **Так, за принципом провідних порушень обміну речовин, виділяють такі типи:**

1. Порушення обміну амінокислот (аміноацидури) — фенілкетонурія, гомоцистенурія, альбінізм, алкаптонурия та ін.
2. Порушення обміну вуглеводів — галактоземія, глікогенози та ін.
3. Порушення обміну ліпідів — ліпідози плазматичні (сімейна гіперхолестеринемія) і ліпідози клітинні — гангліозидози (хвороба Тея — Сакса), цереброзидози (хвороба Гоше) та ін.
4. Порушення обміну пуринів і піримідинів — синдром Леш — Ніхана, окремі форми подагри та ін.
5. Порушення обміну амонієвих сполук — дефіцит орнітинтранскарбамілази, гіпераргінінемія.
6. Порушення обміну порфіринів — гостра інтермітуюча порфірія та ін.
7. Порушення білірубінового обміну — синдроми Дубіна — Джонсона, Кріглера — Найяра та ін.
8. Порушення обміну органічних кислот (органічні ацидемії) — пропіон, метилмалонова, ізовалеріанова ацидемії.
9. Порушення обміну металів — хвороба Вільсона — Коновалова (обмін міді), гемохроматоз (обмін заліза) та ін.

10. *Порушення синтезу гормонів — гіпотиреоз, природжена гіперплазія надниркових залоз.*

11. *Спадкові хвороби обміну сполучної тканини — мукополісахаридози, хвороба Марфана, синдром Елерса — Данло та ін.*

12. *Порушення транспорту хлоридів — муковісцидоз.*

13. *СХО транспортних систем нирок (тубулопатії) — цистинурія, вітамін-Д-резистентний рахіт та ін.*

14. *Спадкові гемоглобінопатії.*

15. *Лізосомні хвороби накопичення — мукополісахаридози, сфінголіпідоз.*

16. *Пероксисомні хвороби — хвороба Цельвегера.*

17. *Мітохондріальні хвороби.*

18. *Спадкові імунodefіцитні стани (СХО лейкоцитів і лімфоцитів).*

19. *СХО еритроциту — гемолітичні анемії, недостатність глюкозо-6- фосфатдегідрогенази та ін.*

20. *СХО шлунково-кишкового тракту — синдром мальабсорбції при недостатності дисахаридаз та ін.*

За клінічними проявами СХО можуть бути підрозділені таким чином:

- нейро-м'язові;
- ендокринопатії;
- печінкові;
- сполучної тканини;
- кишкові (синдром порушеного кишкового всмоктування);
- еритроцитарні (гемоглобінопатії);
- імунodefіцити;
- репарації ДНК;
- лізосомні — хвороби накопичення;
- мітохондріальні;
- пероксисомні.

Діагностика спадкових хвороб обміну

Діагностика СХО за клінічними ознаками складна, оскільки клінічна картина спадкових хвороб обміну поліморфна і перекривається. Точний діагноз СХО можна встановити за допомогою лабораторних методів (скринінгові біохімічні з подальшим уточненням діагнозу). Однак при різних спадкових порушеннях метаболізму є загальні симптоми, які дозволяють запідозрити цю групу захворювань.

Основні клінічні ознаки метаболічних порушень спадкового характеру вже починають яскраво проявлятися з неонатального періоду (після народження дитини). Однак, спотворення метаболічних процесів розпочинається ще внутрішньоутробно, і результати порушеного метаболізму плода, впливаючи на стан здоров'я вагітної, зумовлюють особливості акушерського анамнезу, перебіг даної вагітності. Наявність у вагітної багаторазового блювання, ознак порушення функції печінки, гемолізу, тромбоцитопенії, багатовіддя, а також несприятливого перебігу попередніх вагітностей — спонтанний аборт або мертвородження, можуть бути першими важливими ознаками розвитку патологічного процесу.

Варто зазначити, що в одних випадках перші прояви спадкових порушень обміну речовин вже розпочинаються з моменту народження дитини у вигляді диспепсичних розладів (здуття живота, зниження апетиту, відмова від годування, колики, часті, рідкі випорожнення, відсутня позитивна динаміка маси), тривалої жовтяниці, збільшення розмірів печінки, селезінки, неврологічної симптоматики у вигляді судомного синдрому, пригнічення, порушення м'язового тону, а також на ранню появу інтоксикаційного синдрому, внаслідок накопичення проміжних продуктів обміну, метаболітів.

Порушення обміну речовин повинні розглядатися як можливий стан у будь-якої дитини, за наявності наступних ознак: неояснене нічим відставання психомоторного розвитку, судом, психотичні стани, різноманітні неврологічні порушення, захворювання очей (катаракта), глухота, прогресуючі деформації скелета, незвичайний колір і запах сечі, поту, стійкі дерматози, патологія волосся, непереносимість окремих харчових продуктів, лікарських препаратів, відставання у фізичному розвитку, гепатомегалія, ниркові камені, інтермітуючі епізоди незрозумілої блювоти, ацидозу, порушення психіки, коматозні стани.

Порушення обміну амінокислот (аміноацидурії)

Клінічні особливості обміну амінокислот різноманітні, але для них є характерні ураження нервової системи, підвищений вміст тих чи інших амінокислот сечі, сироватки крові. Новонароджена дитина, на перший погляд, має здоровий вигляд, однак такі перші ознаки, як сонливість, летаргія, утруднене годування, судом, блювання виявляються вже з перших днів життя. Дуже важливим моментом в таких випадках є з'ясування в анамнезі близько родинних шлюбів, або випадки смерті в неонатальному періоді в сім'ї. При об'єктивному обстеженні виявляють неспецифічні ознаки, які свідчать про ураження нервової системи, гепатомегалію або ж незвичайний запах («спітнілих» ніг (Ізовалеріанова ацидемія; глутарова ацидурия, тип II), «мишачий або плісені» (Фенілкетонурія), «кленового сиропу» (Хвороба кленового сиропу), «котячої сечі» (Дефіцит 3-метилкротоніл-КоА-карбоксилази), «капустяний» (Тирозинемія, тип I), «гнилої риби» (Триметиламінурія), «хмелю» (Хвороба Оастхауза (Oasthouse)) тощо).

У дітей постнатального періоду формується відставання психічного та моторного розвитку, що є найбільш постійними ознаками при порушенні обміну амінокислот.

1. **Фенілкетонурія** (дефіцит фенілаланін-4-монооксигенази). Унаслідок блока перетворення фенілаланіну на тирозин в організмі накопичується фенілаланін, фенілпіруват. Надлишок фенілкетонів порушує нормальний розвиток мозку дитини і є причиною розумової відсталості, судом. Концентрація фенілаланіну може бути виміряна в пробі капілярної крові, взятої з п'ятки дитини на 6–10-й

день після народження. Ця методика придатна для масових скринінгових обстежень. Фенілпіровиноградна кислота сечі реагує з хлорним залізом, однак таке тестування може дати позитивний результат тільки приблизно через 6 тижнів після народження, коли вже можуть розвинути незворотні ураження головного мозку. У багатьох дітей із фенілкетонурією світле волосся і голубі очі, що пов'язано з недостатністю синтезу меланіну, оскільки тирозин, утворення якого заблоковане, є попередником меланіну. Лікування полягає в обмеженні споживання фенілаланіну з використанням дієти, що базується на спеціальних білках і чистих амінокислотах. Фенілаланін — незамінна амінокислота, тому невелика її кількість усе ж повинна бути присутньою у дієті. У той же час необхідно вводити з їжею адекватну кількість тирозину, оскільки тирозин стає незамінною амінокислотою у хворих на фенілкетонурію. За дотримання вказаної дієти діти, яким діагноз фенілкетонурія було поставлено одразу після народження, ростимуть і розвиватимуться нормально.

2. Алкаптону́рія (дефіцит гомогентизатоксидази) Унаслідок порушення катаболізму фенілаланіну спостерігається підвищення вмісту гомогентизинової кислоти в тканинах, крові та сечі. За наявності кисню утворюється чорний пігмент — алкаптон. Останній може утворюватися в біологічних рідин, накопичуватися в тканинах, шкірі, сухожилках, хрящах носа, вух і суглобів. У разі значного відкладання пігменту в суглобах спостерігається порушення їх рухливості.

3. Тирози́ноз (дефіцит п-гідроксифенілпіруватоксидази). Порушується утворення гомогентизинової кислоти, внаслідок чого в крові та сечі підвищується кількість тирозину і п-гідроксифенілпірувату. У дітей спостерігається відставання у розвитку.

4. Альбі́нізм (дефіцит тирозинази). Порушується перетворення тирозину на діоксифенілаланін (ДОФА) і ДОФА-хінон, далі на меланін. Клінічними ознаками захворювання є слабка пігментація шкіри, світле волосся, червонуватий колір райдужки ока (капіляри, які просвічуються). Відзначається прискорене розщеплення родопсину, наслідком чого є поганий зір вдень і фотофобія. Малі дози сонячного світла можуть призвести до розвитку фотодерматозу.

5. Гіпергістидинемія (дефіцит гістидинази). Унаслідок порушення окисного дезамінування гістидину спостерігається підвищення вмісту гістидину в крові, а в сечі підвищений вміст гістидину та його побічного метаболіту імідазолпіровиноградної кислоти. Подібно до фенілпіровиноградної кислоти, що екскретується при фенілкетонурії, імідазолпіровиноградна кислота реагує з хлорним залізом, утворюючи синьо-зелений пігмент за наявності хлорного заліза. У хворих відзначають зниження інтелекту, порушується функція ЦНС (судоми, невпевнена хода).

6. Гіперамоні́емія (дефіцит будь-якого з п'яти ферментів синтезу сечовини: карбамоїлфосфатсинтетази, орнітинкарбамоїлтрансферази, аргініносук-

цинатсинтетази, аргініносукцинатліази, аргінази). Активність дефектних ферментів може бути знижена різною мірою, аж до повної їх відсутності. Порушення реакцій знешкодження аміаку може викликати гіперамоніємію, що виявляє токсичну дію на організм. Найбільш вираженою є гіперамоніємія при дефекті 1-го і 2-го ферментів орнітинового циклу. У деяких випадках настає смерть упродовж перших місяців життя. Гіперамоніємія супроводжується появою нудоти, блювання, запаморочення, судом, втратою свідомості, набряком мозку (у тяжких випадках), відставанням розумового розвитку. Для діагностики різних типів гіперамоніємії визначають уміст аміаку в крові, метаболітів орнітинового циклу в крові та сечі, активність ферментів у біоптатах печінки.

7. Цисти́ноз (дефіцит цистеїндіоксидази). Унаслідок порушення реабсорбції майже всіх амінокислот у ниркових каналцях (за винятком циклічних) зростає екскреція всіх амінокислот у 5–10 разів, із них цистину й цистеїну — у 20–30 разів. Відбувається вибіркоче відкладання цистину в ретикулярних клітинах кісткового мозку, селезінці, печінці й клітинах рогівки ока. Відомо три форми захворювання:

- інфантильна (нефротична), що характеризується розвитком ниркової недостатності в перші 10 років життя;
- ювенільна (проміжна), за якої ушкодження нирок виявляється впродовж подальших 10 років життя;
- доросла (доброякісна), що супроводжується відкладанням цистину в рогівці, але не в нирках.

8. Лейци́ноз, або хвороба кленового сиропу (дефіцит ферментів окисного декарбоксилювання валіну, лейцину, ізолейцину). Відбувається підвищення в крові вмісту розгалужених амінокислот та їх кетопохідних, а також виділення їх із сечею, яка має специфічний запах кленового сиропу. При цьому захворюванні особливо патогенним є накопичення лейцину — істинно кетогенної амінокислоти. Кетонів тіла відіграють велику роль у енергозабезпеченні мозку, особливо при гіпоглікемії. Порушення обміну лейцину призводить до розвитку розумової відсталості, судом, блювання, м'язової ригідності, летаргії. Основним методом лікування дитини є спеціальна дієта.

9. Гомоцисти́ну́рія (дефіцит цистатіонінсинтетази). Унаслідок порушення перетворення гомоцистеїну на цистатіонін відбувається накопичення гомоцистеїну в тканинах, крові та сечі. Клінічними ознаками є затримка розумового розвитку в дітей, періодичні судоми, остеопороз, сколіоз, патологічні переломи, ектопія кришталика, тромбоз судин, атеросклероз.

10. Гіперпролі́немія (дефіцит проліноксидази). Характеризується порушенням обміну проліну, що супроводжується розумовою відсталістю та порушенням функцій нирок.

11. Гіпервалі́немія (дефіцит валінамінотрансферази). Супроводжується різким підвищенням концентрації валіну в плазмі крові та сечі. Захво-

рювання виявляється в перші місяці життя. Клінічними проявами гіпервалінемії є блювання, дегідратація і кома, а пізніше — виражена дистрофія. Рано виявляється неврологічна симптоматика — загальна м'язова гіпотонія, гіперкінези, ністагм. Із віком все більш виразно виявляються ознаки відставання в психічному розвитку. Діагноз ґрунтується на даних хроматографічного аналізу крові і сечі та результатах кількісного визначення валіну.

Порушення обміну вуглеводів

Частою і досить серйозною патологією дитячого віку є порушення вуглеводного обміну (галактоземія, гіпо-, алактазія, глікогенози, тощо), оскільки можуть закінчуватися летально. Спадковий дефект ферментів може спостерігатися на рівні гідролізу й всмоктування вуглеводів, перетворення одного вуглеводу в інший.

1. **Галактоземія** (дефіцит галактозо-1-фосфатуридилтрансферази). Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. При цій патології у крові та внутрішніх органах хворих накопичуються у великих концентраціях галактоза та галактозо-1-фосфат. Відбувається порушення процесу ферментативного перетворення галактози на глюкозу з накопиченням галактози й продуктів її обміну в клітинах, що виявляє ушкоджувальну дію на функції печінки, головного мозку, кристалика ока, нирок. Патологія виявляється в ранньому дитячому віці при споживанні молока. У немовлят зникає апетит, з'являються в'ялість, блювання й пронос. Знижується маса тіла, поступово розвиваються гепатомегалія та жовтяниця. Часто спостерігається катаракта, що приводить до сліпоті. Можуть з'являтися симптоми, що свідчать про ураження нирок (протеїнурія, гіпераміноацидурія) та центральної нервової системи (затримка психофізичного розвитку). Розвиток захворювання може бути призупинений змінами в дієті — вилученням із харчового раціону продуктів, що містять галактозу.

2. **Фруктоземія** (дефіцит фруктозо-1-фосфатальдолази, фруктокінази або фруктозо-1,6-дифосфатальдолази). Недостатність фруктозо-1-фосфатальдолази спричиняє накопичення в тканинах фруктозо-1-фосфату, який є інгібітором ферменту глікогенфосфорилази. Патологія проявляється фруктоземією, фруктозурією та тяжкою гіпоглікемією, що розвивається після споживання дієти, яка містить фруктозу. Недостатність фруктокінази характеризується порушенням клітинної утилізації фруктози без суттєвих клінічних проявів.

3. **Глікогенози** — група спадкових ензимопатій, в основі яких лежить зниження або відсутність активності ферментів, що каталізують реакції синтезу або розпаду глікогену, або порушення регуляції цих ферментів.

Глікогеноз *I типу*, гепаторенальний глікогеноз, *хвороба Гірке* (дефіцит глюкозо-6-фосфатази); характеризується гіпоглікемією, гіпертриацилглицеролемією, ацидозом (унаслідок накопичення

лактату), гіперурикемією, у тяжких випадках результатом гіпоглікемії можуть бути судоми. Глікогеноз *I типу* успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Уже в ранньому періоді найбільш помітна ознака — гепатомегалія. У хворих дітей короткий тулуб, великий живіт, збільшені нирки, відставання у фізичному розвитку. При діагностиці цієї патології визначають активність глюкозо-6-фосфатази у біоптатах печінки. Крім того, використовують тест зі стимуляцією глюкагоном або адреналіном, який у випадку хвороби дає негативний результат, тобто після ін'єкції гормона рівень глюкози в крові змінюється незначно.

Глікогеноз *II типу*, генералізований глікогеноз, *хвороба Помпе* (дефіцит α -1,4-глюкозидази); успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Перші симптоми захворювання виявляються через декілька днів або неділь (до 6 місяців) після народження. Відзначають ціаноз, розлади дихання (прискорене, поверхневе), неспокій або адинамію. Поступово збільшується язик (макроглісія), розвивається м'язова гіпотонія. Спостерігають відсутність апетиту, затримку росту. Збільшуються розміри печінки, селезінки, нирок, серця. У зв'язку з гіпертрофією міокарда серце набуває кулеподібної форми, з'являються зміни ЕКГ. Часто виникають бронхіти, гіпостатичні пневмонії. Спостерігаються міодистрофія, гіпорексія, спастичні паралічі. У сироватці крові підвищені вміст сечової кислоти, активність трансаміназ і альдолази.

Глікогеноз *III типу*, печінково-м'язовий глікогеноз, *хвороба Корі* (дефіцит α -1,6-глюкозидази); успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Спостерігаються гепатомегалія з перших місяців життя, м'язова гіпотонія, гіпертрофія окремих м'язових груп. Накопичуваний глікоген є аномальним за структурою, оскільки дефектним є фермент, який гідролізує глікозидні зв'язки у місцях розгалужень. У деяких хворих відмічають гіпертрофію міокарда, порушення серцевої провідності та кровообігу. Захворювання характеризується гіпоглікемією, ліпемією, кетозом, підвищенням рівня глікогену в еритроцитах. На відміну від глікогенозу *I типу*, лактоацидоз і гіперурикемія не відзначаються. Після 5-річного віку і особливо в пубертатному періоді розвиток захворювання значно сповільнюється.

Глікогеноз *IV типу*, печінково-циротичний ендотеліальний глікогеноз, *хвороба Андерсена* (дефіцит α -1,4- $\rightarrow$ 1,6-глюкозилтрансферази); успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Вміст глікогену в печінці збільшений незначно, але його структура змінена, і це є перешкодою для його розпаду. Молекула глікогену має мало точок галуження, а також дуже довгі бокові гілки. У той самий час гіпоглікемія виражена помірно. Хвороба проявляється з перших місяців життя, ускладнюється раннім цирозом печінки і практично не піддається лікуванню. Хворі, як правило, помирають на першому році життя.

Глікогеноз *V типу*, м'язовий глікогеноз, *хвороба Мак-Арді* (дефіцит м'язової глікогенфосфорилази);

успадковується за аутосомно-рецесивним типом. У зв'язку з глікогенною інфільтрацією скелетні м'язи збільшуються в об'ємі, стають дуже щільними. Захворювання характеризується накопиченням у м'язах глікогену нормальної структури. М'язова слабкість, м'язові судоми, тахікардія при фізичному навантаженні з'являються в перші десять років життя і прогресують. Характерна транзиторна міоглобінурія. Оскільки активність глікогенфосфорилази в гепатоцитах нормальна, то гіпоглікемія не спостерігається (будова ферменту в печінці і м'язах кодується різними генами). При фізичних навантаженнях не спостерігається гіперпродукція лактату. Хоча захворювання успадковується незчеплено зі статтю, більша частота захворювання характерна для чоловіків (хворіють у 5 разів частіше).

Глікогеноз *VI типу*, печінковий глікогеноз, *хвороба Херса* (дефіцит печінкової глікогенфосфорилази); успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Проявляється, як правило, на першому році життя. Характерне значне збільшення печінки в результаті глікогенної інфільтрації гепатоцитів. Накопичуваний глікоген печінки має нормальну структуру. У хворих спостерігають помірну гіпоглікемію, кетонурію й ацидоз.

Глікогеноз *VII типу*, м'язовий глікогеноз, *хвороба Томпсона* (дефіцит фосфоглюкомутази). Тип успадкування не встановлений. Клінічні та морфологічні зміни відповідають м'язовому глікогенозу *V типу*. Після тривалого м'язового навантаження — м'язова слабкість, біль. Ферментна активність знижена також в еритроцитах, що приводить до їх гемолізу.

Глікогеноз *VIII типу*, м'язовий глікогеноз, *хвороба Таруї* (дефіцит м'язової фосфоглюкокінази). За клінічними проявами подібний до глікогенозу *V типу*. Характерні м'язова слабкість, втомлюваність та відсутність гіперлактацидемії після фізичного навантаження.

Глікогеноз *IX типу*, печінковий глікогеноз, *хвороба Хага* (дефіцит печінкової кінази фосфорилази); зустрічається тільки у хлопчиків, оскільки це захворювання успадковується зчеплено з X-хромосомою. У хворих спостерігають гепатомегалію без ознак гіпоглікемії.

Глікогеноз *X типу*, печінковий глікогеноз, (дефіцит протеїнкінази A); тип успадкування не встановлений. Глікогеноз *X типу* описаний у єдиного хворого. Спостерігалася гепатомегалія, через 6 років після початку захворювання з'явилися м'язові болі та судоми м'язів після фізичних навантажень.

Глікогеноз *XI типу*, печінковий глікогеноз, *хвороба Фанконі-Бікеля* (дефіцит фосфогексоізомерази); тип успадкування не встановлений. Характеризується значним збільшенням печінки та різкою затримкою росту. Активність трансаміназ та рівень ліпідів у сироватці крові можуть бути підвищені, вміст фосфатів знижений. Характерні генералізована гіпераміноацидурия, галактозурия, глюкозурия, фосфатурия. Спостерігаються симптоми гіпофосфатемічного рахіту. У пубертатному періоді можливі

зменшення розмірів печінки, прискорення росту, нормалізація рівня фосфору в крові.

Глікогеноз *0 типу*, аглікогеноз (дефіцит глікогенсинтази) характеризується різко вираженою гіпоглікемією в постабсорбтивному періоді, судомами, блюванням, порушенням розумового розвитку.

4. **Непереносимість дисахаридів:**

5. **Непереносимість крохмалю** (дефіцит амілази підшлункової залози).

6. **Мукополісахаридози** — гетерогенна група захворювань, віднесених до спадкових захворювань обміну гетерополісахаридів, що є структурними компонентами протеогліканів. Мукополісахаридози супроводжуються надлишковим накопиченням у тканинах та підвищеною екскрецією певних глікозаміногліканів із сечею. Для більшості мукополісахаридозів характерний аутосомно-рецесивний тип успадкування, крім синдрому Гюнтера (зчеплений із X-хромосомою, рецесивний). Мукополісахаридози є тяжкими захворюваннями, які проявляються глибокими порушеннями з боку сполучної тканини багатьох внутрішніх органів, помутнінням рогівки, патологією кісток і суглобів (кіфоз, кіфосколиоз, сколіоз, укорочення трубчастих кісток), затримкою росту та розвитку дитини, ранньою смертністю.

Серед мукополісахаридозів виділяють ряд типів, кожен із яких зумовлений дефіцитом специфічної лізосомної гідролази, що бере участь у послідовному розщепленні глікозаміноглікану:

I тип — **синдром Гурлера** (недостатність ферменту α -L-ідуронідази).

Виділяють підтипи: Гурлер, Шейє, змішаний варіант.

II тип — **синдром Хантера (Гюнтера)** (недостатність ферменту ідуносульфатсульфатази).

III тип — **синдром Санфіліппо** (недостатність ферменту гепарансульфатсульфатази).

IV тип — **синдром Моркіо** (недостатність ферменту N-ацетилгексозамін-6-сульфатсульфатази).

V тип — **синдром Шейє**.

VI тип — **синдром Маротто-Ламі** (дефіцит ферменту арилсульфатази B).

VII тип — **синдром Слая** (дефіцит ферменту β -глюкуронідази).

Діагностика окремих типів мукополісахаридозів ґрунтується на сукупності даних генеалогічного аналізу, клінічних проявів, екскреції з сечею оксипроліну (зниження), глікозаміногліканів та їх фракцій (перевищення в 5–10 разів). Точна ідентифікація типів мукополісахаридозів можлива тільки за допомогою визначення активності лізосомних гідролаз у лімфоцитах і лейкоцитах крові, культурі фібробластів шкіри, біоптатів печінки, а також у сечі.

7. **Гемолітичні анемії**, зумовлені дефіцитом ферментів обміну вуглеводів у еритроцитах:

8. **Муковісцидоз** (дефіцит ферментів обміну глікопротеїнів). Це спадкові захворювання, що характеризуються ушкодженням залоз внутрішньої секреції, патологічними змінами органів дихання й травлення, наявністю в'язкого слизу у вивідних протоках екзокринних залоз (переважно підшлун-

кової та бронхіальних). Фібробласти хворих на муковісцидоз продукують циліарний чинник, який належить до комплексу імуноглобулінів G і є продуктом протеолітичного розщеплення $\alpha 2$ -макроглобуліну. У дітей, хворих на муковісцидоз, спостерігається висока концентрація імунореактивного трипсину в плазмі крові, цю властивість використовують для скринінгового тесту в новонароджених.

Порушення обміну пуринів і піримідинів

1. **Гіперурикемія при синдромі Леша-Найхана** (дефіцит в еритроцитах гіпоксантингуанінфосфобозил-трансферази). Унаслідок порушення реакції повторного використання пуринів для синтезу нуклеотидів відбувається аномальне накопичення гіпоксантину та гуаніну, які перетворюються на сечову кислоту й спричиняють розвиток гіперурикемії. Для дітей із таким генетичним дефектом характерні подагричні симптоми, розумова відсталість, агресивність, часто спрямована на самого себе (спроби ушкоджувати свої губи, язик, пальці).

2. **Ксантинурия** (дефіцит ксантиноксидази). Захворювання характеризується порушенням пуринового обміну, виявляється гематурією і болями в попереку, підвищенням вмісту ксантину в плазмі крові та сечі.

3. **Оротатацидурия** (дефіцит оротидин-5-фосфат-декарбоксилази і оротидин-5-фосфатфосфорилази).

Порушення обміну ліпідів

1. **Сфінголіпідози** — «лізосомальні захворювання», що викликані генетичними дефектами у синтезі гідролітичних ферментів катаболізму сфінголіпідів.

Глюкоцереброзидоз, або **хвороба Гоше** (дефіцит β -глюкозидази). Спостерігають накопичення гліколіпідів у клітинах ретикулоендотеліальної системи, збільшення печінки і селезінки, розумову відсталість у дітей, ерозію трубчастих кісток.

Лейкодистрофії — **галактоцереброзидоз**, **сульфацидоз** тощо (дефіцит галактоцереброзидази, сульфатази, β -галактозидази). Характерна розумова відсталість, практично повна відсутність мієліну.

Гангліозидози, або **хвороба Тея-Сакса** (дефіцит β ,N-ацетилгексозамінідази). Характерне накопичення гангліозидів в аномальних кількостях у клітинах головного мозку. Хвороба проявляється затримкою розумового розвитку, сліпотою, неврологічними розладами, макроцефалією; смерть хворих дітей звичайно настає у віці 3–4 років. Цей сфінголіпідоз найбільш поширений серед етнічних євреїв — вихідців із Центральної та Східної Європи, де частота захворювання, зокрема в популяції єврейського населення США, досягає 1 випадку на 3600 новонароджених.

Сфінгомієліноз, або **хвороба Німана-Піка** (дефіцит сфінгомієлінази). Супроводжується накопиченням у головному мозку, селезінці та печінці хворих сфінгомієліну. Хвороба призводить до затримки психічного розвитку та смерті в ранньому дитячому віці.

Церамідоліпогексозидоз, або **хвороба Фабрі** (дефіцит α -галактозидази). Спостерігаються ушкодження

нирок (протеїнурия, уремія, артеріальна гіпертензія ниркового походження), висипання на шкірі.

2. Порушення обміну жирних кислот:

Хвороба накопичення фітанової кислоти, або **хвороба Рефсума** (дефіцит α -оксидази фітанової кислоти). Захворювання виявляється периферійною нейропатією, нічною сліпотою, глухотою, підвищеним вмістом білка в спинномозковій рідині.

Ізовалеріанова ацидурия (дефіцит дегідрогенази ізовалеріанової кислоти).

Порушення обміну порфіринів

1. Еритропоетичні порфірії:

Природжена еритропоетична порфірія, або **хвороба Гюнтера** (дефіцит уропорфіриноген-III-коксидази).

Еритропоетична протопорфірія (дефіцит ферохелатази).

Еритропоетична копропорфірія (дефіцит копропорфіриногендекарбоксилази).

2. Печінкові порфірії:

Піролопорфірія, або **гостра переміжна порфірія** (дефіцит уропорфіриноген-I-синтази, підвищена активність синтетази δ -амінолевулінової кислоти).

Спадкова копропорфірія (дефіцит копропорфіриноген-оксидази).

Природжена пізня шкірна порфірія

Змішана природжена порфірія (дефіцит ферохелатази й уропорфіриногендекарбоксилази).

Порушення білірубінового обміну

1. **Жовтяниця Жильбера** (дефект захоплення білірубину з крові гепатоцитами, частковий дефіцит активності УДФ-глюкуронілтрансферази).

2. **Фізіологічна жовтяниця** новонароджених (швидкоперехідний дефіцит УДФ-глюкуронілтрансферази). Причинами її є прискорений гемоліз еритроцитів та незрілий стан печінкової системи поглинання та кон'югації білірубину. До 7–10-го дня життя дитини ця жовтяниця проходить. У зв'язку з тим що білірубін, який накопичується в крові, знаходиться у некон'югованому (вільному) стані, коли його концентрація в крові перевищує рівень насичення альбуміну (34,2–42,75 мкмоль/л), він здатний долати гематоенцефалічний бар'єр. Це може привести до гіпербілірубінемічної токсичної енцефалопатії. Для лікування такої жовтяниці ефективним є стимулювання системи кон'югації білірубину фенобарбіталом. На сьогодні найдієвішим і перевіреним методом для зниження токсичності білірубину при фізіологічній жовтяниці є фототерапія. Шкіру малюка освітлюють спеціальною установкою (у середньому 96 годин на курс). Під впливом УФ-світла білірубін перетворюється на нетоксичні похідні, основне з яких має назву «люмірубін». У нього інший шлях виведення, і через 12 годин він виходить із організму з калом і сечею.

3. **Злоякісна ядерна жовтяниця Кригlera-Найяра** (виражений стійкий дефіцит УДФ-глюкуроніл-

трансферази). Захворювання має дві генетично гетерогенні форми.

Хвороба Криглера-Найяра *типу I* — відсутність кон'югованого ферменту. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. При дослідженні сироватки крові виявляється високий рівень загального білірубину за рахунок непрямого (вільного), який є токсичним для організму. Дефіцит УДФ-глюкуронілтрансферази приводить до того, що порушується перетворення в гепатоциті таких субстратів, як саліцилати, кортикостероїди та ін. Хвороба, як правило, закінчується летально впродовж декількох тижнів або місяців. Причиною смерті є ядерна жовтяниця.

Хвороба Криглера-Найяра *типу II* успадковується за аутосомно-домінантним типом і супроводжується більш слабкою жовтяницею. Це захворювання зумовлене частковою недостатністю кон'югованого ферменту. Характеризується більш доброякісним перебігом порівняно з типом I. Концентрація білірубину в сироватці крові не перевищує 42,75 мкмоль/л, гіпербілірубінемія за рахунок непрямого білірубину.

Зменшення концентрації білірубину сироватки досягається застосуванням фенобарбіталу та фототерапії. При II типі синдрому хворі часто доживають до зрілого віку.

Висновок. Таким чином, в даний час при багатьох спадкових захворюваннях встановлений специфічний біохімічний дефект, що обумовлює виникнення і розвиток патологічного процесу. Це зробило можливим доклінічну діагностику і проведення теоретично обґрунтованої корекції метаболічних розладів. У тих випадках, коли лікування проводять в ранній стадії хвороби або до появи клінічних симптомів, можна запобігти розвитку незворотних змін в організмі. З метою раннього виявлення спадкових хвороб обміну речовин широко застосовують двоетапну систему клінічного та біохімічного обстеження, що дозволяє вже в перші тижні і місяці життя виявити групу дітей, загрозою з розвитку спадкових захворювань. Діти групи високого ризику підлягають динамічному спостереженню лікарів і детальному біохімічному обстеженню, метою якого є ідентифікація патології.

Список використаної літератури

1. Баранов А.А., Боровик Т.Е., Ладодо К.С., Гречанина Е.Я. и др. Наследственные нарушения обмена веществ. Харьков, 2014. 111 с.
2. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденной и наследственной патологии у детей. М.: «Триада-Х», 2004. — 560 с.
3. Брагіна Н.В. Особливості нейрогенетичного обстеження. (У кн. Основи медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи. Навчально-методичний посібник (за редакцією Мартинюка В.Ю., Зінченко С.М.) — К.: Інтермед, 2009. — С. 47–54.
4. Гречанина Ю.Б., Гречанина Е.Я., Белецкая С.В. Метаболические болезни. Харьков, ХНМУ, 2016. 203 с.
5. Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей (руководство для врачей). / Под ред. Проф. Зыкова В.П. //Клиническое руководство для врачей. — М.: «Триада Х». — 2008. — 224 с.
6. Петрухин А.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. 2016. 352 с.
7. Johannes Zschoke, Georg F. Hoffmann. Vademecum Metabolicbm. Printillogy, 2013. 174 p.
8. http://pidruchniki.com/69187/meditsina/genni_hvorobi
9. http://pidruchniki.com/12430205/meditsina/spadkovi_hvorobi_obminu_rech_ovin
10. <http://medbib.in.ua/nasledstvennyie-bolezni-obmena-veschestv.html>

Спадкові хвороби обміну — погляд невролога (клінічна лекція)

Проф. О.Ю. Сухоносова, доц. О.Л.Тондій, доц. С.М. Коренєв

Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету

Кафедра неврології та дитячої неврології

В статті узагальнені питання сучасної класифікації, клінічного перебігу, проявів, діагностики й симптоматичного лікування спадкових хвороб обміну з ураженням нервової системи.

Ключові слова: спадкові хвороби, обмін амінокислот, ензимопатії, ферментопатії.

Hereditary metabolic diseases — a neurologist's view (clinical lecture)

Prof. O.Yu. Sukhonosova, assoc. prof. O.L. Tondiy, assoc. prof. S.M. Korenev

Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of Kharkiv National Medical University
Department of Neurology and Pediatric Neurology

The article summarizes the issues of modern classification, clinical course, manifestations, diagnosis and symptomatic treatment of hereditary metabolic diseases with damage to the nervous system.

Key words: hereditary diseases, aminoacid metabolism, enzymopathies, enzymopathies.

Контактна інформація: Сухоносова Ольга Юріївна —
доктор медичних наук, професор,
Навчально-науковий інститут післядипломної освіти
Харківського національного медичного університету
Кафедра неврології та дитячої неврології
Email: oy.sukhonosova@knmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 10.05.2024 р.