



Наследственные метаболические болезни печени

Д.м.н. Т.В. СТРОКОВА

Болезни обмена – группа наследственных заболеваний, возникающих в результате структурных нарушений генов, ответственных за синтез различных функциональных белков. В основе патогенеза данных заболеваний лежат нарушения определенных биохимических процессов, приводящих к ферментативному блоку или к дефициту конечных продуктов реакции. В результате в большинстве случаев происходит накопление веществ, нарушающих функции целого ряда органов и систем.

Традиционно наследственные болезни обмена веществ разделяются на нарушения обмена углеводов, аминокислот, органических кислот, липидов, металлов. В последние десятилетия были открыты сотни новых наследственных нарушений обмена. Для наследственных болезней обмена характерен полиморфизм клинических проявлений, обусловленный генетической гетерогенностью, возможностью возникновения мутаций в различных генах.

Существует множество нозологических форм наследственных болезней обмена, сходных по клиническим проявлениям, но различающихся по ферментативному дефекту, что объясняется как функционированием различных ферментов в одной и той же цепи обменных процессов, так и участием одного и того же фермента в нескольких биохимических реакциях. Несмотря на это, можно выделить некоторые общие клинические признаки, позволяющие заподозрить у больного расстройство метаболизма. Выявлены следующие основные признаки наследственных метаболических болезней печени: гепато- и спленомегалия, возможны задержка психомоторного развития, судорожный синдром; миопатии; кетоацидоз; катаракта; специфический запах тела и выделений, нефромегалия, патология скелета. Клинические проявления наследственных болезней обмена часто сопряжены с наличием поражения нервной системы. Для каждой группы заболеваний характерны свои специфические симптомы.

Одна из трудностей ранней диагностики наследственных метаболических болезней печени связана с тем, что в период новорожденности у некоторых детей отсутствуют специфические расстройства, а поздние проявления схожи с заболеваниями ненаследственного генеза с клиническими проявлениями гепатита различной степени активности.



недуга

Введение

- ✓ Наследственные болезни обмена веществ – это группа заболеваний, возникающих в результате структурных нарушений генов, ответственных за синтез различных функциональных белков.
- ✓ Большинство болезней обмена являются рецессивными заболеваниями, как правило, аутосомными, реже сцепленными с X-хромосомой.
- ✓ Наиболее часто эти болезни обусловлены качественным или количественным дефектом ферментов (цитоплазматических, лизосомных, пероксисомных) или транспортных белков.
- ✓ В результате происходит избыточное накопление вещества-предшественника, его токсических метаболитов или наблюдается нехватка конечного продукта реакции.
- ✓ Болезни, при которых продукты нарушенного обмена накапливаются в клетках и тканях, называют также болезнями накопления (тезауризмозы).

Клинические проявления наследственных болезней обмена веществ

- ✓ Клинические проявления обусловлены отсутствием или недостаточным синтезом одного или нескольких ферментов, участвующих в обмене аминокислот, углеводов, жирных кислот или более сложных промежуточных продуктов.
- ✓ Могут проявляться в любом возрасте.
- ✓ Важен тщательный сбор семейного анамнеза: наличие кровнородственного брака родителей, выкидыши, гибель плода, смерть детей в раннем возрасте, синдром внезапной детской смерти, неврологические симптомы неясной этиологии, задержка психического развития.
- ✓ При раннем дебюте симптомы появляются после начала вскармливания.
- ✓ Клиническая картина: гипервентиляция, эпилептические припадки, сонливость, кома, нарушения мышечного тонуса, гепатоспленомегалия, желтуха, рвота, вялое сосание, необычный запах выделений, тела; неврологические нарушения.
- ✓ Острые биохимические нарушения включают метаболический ацидоз, гипогликемию, гипераммониемию, синдром цитолиза, гипербилирубинемия, диспротеинемия.
- ✓ При дебюте в раннем детском возрасте характеризуются прогрессирующей гепатоспленомегалией, рахитом, помутнением роговицы, изменениями со стороны глаз: симптом «вишневой косточки», наличие кольца Кайзера – Фляйшера.
- ✓ Болезни накопления с началом в более позднем возрасте могут проявляться снижением способности к обучению, мышечной слабостью, болезненными спазмами мышц, затруднениями при ходьбе, нарушениями психики и поведения, клинико-лабораторными проявлениями хронического гепатита, цирроза печени.

Основные клинико-лабораторные синдромы при метаболических болезнях печени

- ✓ Желтуха
- ✓ Гепатомегалия
- ✓ Спленомегалия
- ✓ Синдром цитолиза
- ✓ Синдром холестаза

Обследование при хронических заболеваниях печени

1. Сбор анамнеза.
2. Объективное обследование.
3. Общие лабораторные исследования:
 - а) биохимический анализ крови;
 - б) протеинограмма;
 - в) коагулограмма.
4. Вирусологические исследования (ИФА, ПЦР).
5. Иммунологические исследования.
6. УЗИ органов брюшной полости с доплерографией сосудов гепатобилиарной зоны.

Специфические исследования

1. Аутоантитела (AMA, ASMA, ANA, анти-LKM-1).
2. Биохимический анализ крови (церулоплазмин, альфа-1-антитрипсин, ферритин, трансферрин).
3. Биохимия мочи: экскреция суточной меди, определение сукцинилацетона.
4. Масс-спектрометрия.
5. Молекулярно-генетические методы исследования.
6. Консультации специалистов (невропатолог, нефролог, офтальмолог, генетик).
7. Ангиография сосудов гепатобилиарной зоны.
8. Колоноскопия.
9. МРТ, КТ, сцинтиграфия, рентгенография.
10. Биопсия печени.

Наследственные болезни обмена, протекающие с синдромом холестаза

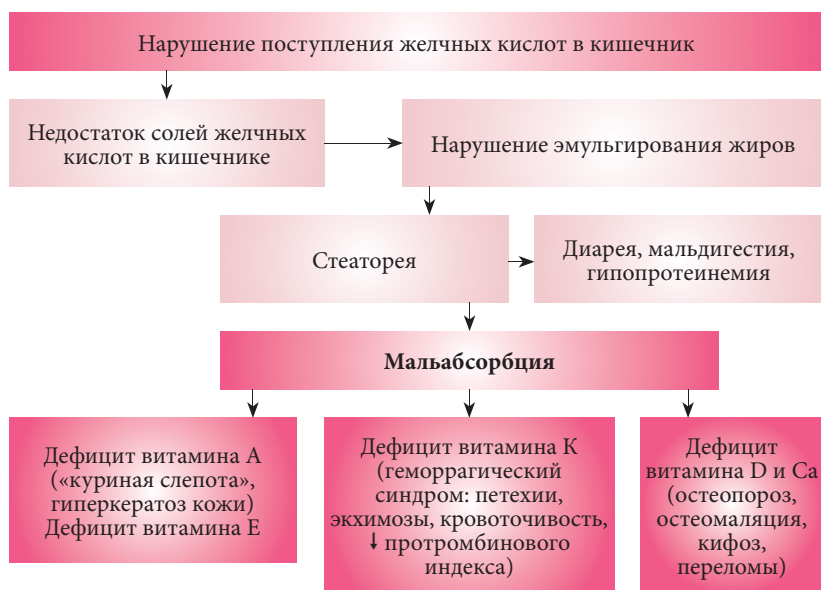
Нарушение экскреторной функции гепатобилиарной системы, проявляющееся снижением канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды, билирубина и желчных кислот, в результате чего происходит накопление желчи в гепатоцитах и желчных путях с дальнейшим повышением концентрации ее компонентов в сыворотке крови.

Виды холестаза

Внутрипеченочный холестаз	Внепеченочный холестаз
Связан с нарушениями синтеза компонентов желчи и их поступлением в желчные капилляры	Связан с замедлением пассажа по желчевыводящим путям в связи с нарушением структуры и функции желчевыводящей системы



Патогенез клинических проявлений холестаза



Клинические проявления холестаза



- ✓ Генетический дефект локализован в гене JAG1, который расположен в коротком плече 20-й хромосомы.
- ✓ Проявляется уменьшением количества внутрипеченочных междольковых желчных протоков, холестазом, аномалиями сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем, патологией почек, поджелудочной железы, неврологическими нарушениями.

Клинические проявления синдрома Алажиля:

- желтушная окраска кожи и слизистых оболочек;
- периодически ахоличный стул и темная моча;
- постоянный интенсивный кожный зуд;
- повышение уровня билирубина за счет прямой фракции, высокий уровень ГГТ, щелочной фосфатазы, АСТ, холестерина сыворотки крови и триглицеридов;
- задержка физического развития;
- характерные черты лица (широкий лоб, глубоко посаженные глаза, легкий гипертелоризм, прямой нос и заостренный подбородок);
- скелетные аномалии, включающие недостаточное срастание передней дуги позвонков, чаще в грудном отделе, spina bifida occulta, укорочение дистальных фаланг, короткую локтевую кость;
- различные аномалии глаз (задний эмбриотоксон и патологическое возвышение линии Швальбе, друзы и гипотрофия диска зрительного нерва, патологическая пигментация сетчатки, страбизм, эктопия зрачка);
- патология сердечно-сосудистой системы (периферический стеноз и гипоплазия ветвей легочной артерии, тетрада Фалло, стеноз легочного клапана, аортальный стеноз, дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки и аномальный легочный венозный возврат);
- мальабсорбция жира, внешне напоминающая нарушение экзокринной функции поджелудочной железы;
- заболевания почек, включающие нарушение концентрационной функции, нефролитиаз или структурные аномалии развития (уменьшение размеров почек, единственная почка или поликистоз почек).

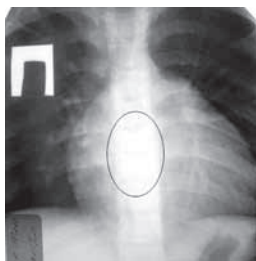
Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ)

- ✓ Группа наследственных заболеваний, проявляющихся холестазом и связанных с нарушением функции транспортеров фосфолипидов или желчных кислот в клетках билиарного эпителия.
- ✓ Тип наследования аутосомно-рецессивный.
- ✓ Классификация:
 - ПСВХ I типа (болезнь Байлера);
 - ПСВХ II типа (синдром Байлера);
 - ПСВХ III типа.

Синдром Алажиля

Синонимы: синдром гипоплазии желчных протоков, синдром Ватсона – Миллера, артериопеченочная дисплазия.

- ✓ Распространенность – 1:70000–1:100000 живорожденных.
- ✓ Аутосомно-доминантный тип наследования.



Грудные позвонки в форме бабочки



Этиология ПСВХ

ПСВХ I типа (болезнь Байлера)	ПСВХ II типа (синдром Байлера)	ПСВХ III типа
Дефицит мембрано-связанного фермента П-типа АТФ-азы, транспортирующей желчные кислоты через канальцевую мембрану гепатоцита	Нарушение экскреции преимущественно хенодезоксихолевой кислоты через канальцевую мембрану гепатоцита, связанное с отсутствием на ее поверхности П-гликопротеина	Нарушение экскреции фосфолипидов (фосфотидилхолин) через канальцевую мембрану гепатоцита, связанное с отсутствием на ее поверхности MDR3-П-гликопротеина

Клинические проявления ПСВХ

Симптомы	I тип	II тип	III тип
Желтуха	++	++	++
Увеличение печени	умеренное	умеренное	умеренное
Ахолия стула	непостоянно	непостоянно	непостоянно
Кожный зуд	+++	+++	+++
Диарея	+	-	-
Дефицит витаминов	+	+	+
Панкреатит	+	-	-
Цирроз печени	+	+	+

Биохимические проявления ПСВХ

Показатели	I тип	II тип	III тип
Билирубин общий/прямой	↑	↑	↑
АСТ, АЛТ	↑	↑	↑
ГГТ	↓/N	↓/N	↑
Холестерин	↓	↓	↑
ЩФ	↑	↑	↑
Желчные кислоты	↑↑↑ ↓ хенодезоксихолевой кислоты	↑↑↑	↑↑↑
Дефицит витаминов	+	+	+

Клинические проявления ПСВХ

Показатели	I тип	II тип	III тип
Динамическая гепатобилисцинтиграфия	Нарушение поглощения печеночными клетками и секреции в желчь радиофармпрепарата		
Морфология печени	Воспаление и участки закупорки желчных канальцев. Может выявляться гипоплазия мелких желчных протоков	Воспалительные явления с гигантоклеточным гепатитом, фиброз, пролиферация дуктул	Портальный фиброз, дуктулярная пролиферация (может отсутствовать)

Этиологические факторы БНГ

Тип БНГ	Дефект фермента
0	Агликогеноз
I	Болезнь Гирке
II	Болезнь Помпе
III	Болезнь Кори
IV	Болезнь Андерсена
VI	Болезнь Герса
IX	
XI	Синдром Фанкони – Бикеля

Болезни накопления гликогена (БНГ)

Наследственное нарушение углеводного обмена, характеризующееся избыточным накоплением гликогена в различных органах и тканях: печени, почках, мышцах, сердце.

Клинические проявления БНГ:

- характерный «кукольный» внешний вид ребенка;
- выраженная гепатомегалия;
- гипогликемические состояния;
- задержка роста.



Лабораторные показатели БНГ

Показатель	Тип БНГ
Гипогликемия	1, 3, 6, 9
Синдром цитолиза	3 – высокое, 1 – умеренное, 6, 9 – незначительное
↑ холестерина	1 – высокое, 3, 6 – умеренное
↑ КФК	3
Лактатацидоз, кетацидоз	1
↑ мочевой кислоты	1
Олигосахариды	6, 9
↑ альфа-амилазы	1, 3

Наследственная непереносимость фруктозы

- ✓ Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией в гене альдолазы В и приводящее к недостаточности этого фермента, участвующего в метаболизме фруктозы.
- ✓ Частота встречаемости – от 1:23000 до 1:40000.
- ✓ Клинико-лабораторные проявления:
 - гепатомегалия;
 - спленомегалия – редко;
 - синдром цитолиза;
 - гипогликемия;

Клинико-лабораторные показатели тирозинемии I типа

Поражение ЦНС (судороги, задержка психоречевого развития, периферическая полинейропатия) Кома	Анемия Лейкоцитоз
Гепатит, цирроз ↑ ГГТ, АСТ > АЛТ	↑ ГГТ, ЩФ, ЛДГ ↑ АСТ > АЛТ
Витамин-D-резистентный рахит	Сукцинилацетон в моче > 10 N
Гипогликемия Метаболический ацидоз	Альфа-фетопrotein > в 20–200 раз
	↑ тирозина и метионина в крови

Болезнь Гоше

- ✓ Генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомального фермента бета-D-глюкозидазы и характеризующееся накоплением глюкоцереброзида в клетках ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенка, костный мозг).

- в анамнезе – гипогликемические состояния при употреблении в пищу сахара и фруктозы.

Нарушения аминокислотного обмена (аминоацидопатии, аминоацидоурии)

- ✓ Тирозинемия
- ✓ Недостаточность аргининосукциназы
- ✓ Болезнь мочи «кленового сиропа»
- ✓ Глутаровая ацидемия
- ✓ Пропионовая ацидемия
- ✓ Метилмалоновая ацидемия и др.

Тирозинемия I типа

- ✓ Аутосомно-рецессивное заболевание аминокислотного обмена (1:100000 новорожденных), обусловленное недостаточностью фермента фумарилацетоацетат-гидролазы, приводящей к накоплению токсических продуктов, вызывает нарушение функции печени, почек, неврологические кризы.
- ✓ Формы тирозинемии I типа:
 - острая (тип Ia);
 - хроническая (тип Ib).

Дифференциальный диагноз:

- ✓ Печеночные порфирии
- ✓ Недостаточность фруктозо-1,6-бисфосфатазы
- ✓ Недостаточность альдолазы
- ✓ Недостаточность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы
- ✓ Недостаточность альфа-1-антитрипсина
- ✓ Митохондриальная патология
- ✓ Неонатальный гемохроматоз
- ✓ Врожденный гепатит
- ✓ БНГ

Анемия Лейкоцитоз
↑ ГГТ, ЩФ, ЛДГ ↑ АСТ > АЛТ
Сукцинилацетон в моче > 10 N
Альфа-фетопrotein > в 20–200 раз
↑ тирозина и метионина в крови

- ✓ Формы болезни:
 - I тип (отсутствуют неврологические проявления);
 - II тип (инфантильный, или острый нейропатический);
 - III тип (подострый нейропатический).



Стратегия постановки диагноза «болезнь Гоше»

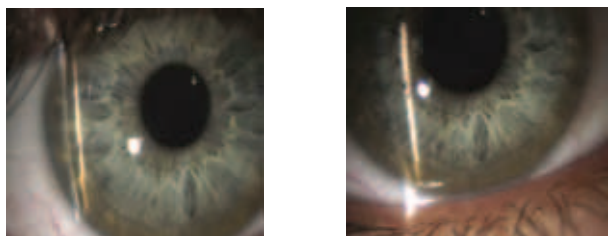
Недостаточность альфа-1-антитрипсина (А1АТ)

- ✓ Наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся снижением содержания А1АТ.
- ✓ Частота встречаемости в популяции – 1:1600–1:10000.
- ✓ Патологические изменения обусловлены мутациями в гене Р1 белка А1АТ (14-я хромосома), что приводит к недостаточности А1АТ в печени, легких.
- ✓ Клинические проявления: поражение печени и хронические неспецифические заболевания легких, приводящие к развитию эмфиземы.

- со стороны ЖКТ: хронический гепатит, цирроз печени, холелитиаз;
- офтальмологические: кольцо Кайзера – Фляйшера;
- гематологические: гемолиз, коагулопатии, тромбоцитопения, лейкопения;
- почечные: ренальные тубулярные нарушения, снижение гломерулярной фильтрации, нефролитиаз;
- сердечно-сосудистые: кардиомиопатия, аритмии, нарушения проводимости;
- костно-мышечные: остеомаляция, остеопороз, заболевания суставов.
- ✓ Диагностические критерии:
 - снижение уровня церулоплазмينا;
 - повышение экскреции меди с мочой (базальной и в пробе с D-пеницилламином);
 - повышение содержания меди в ткани печени.

Болезнь Вильсона (БВ)

Болезнь Вильсона – наследственное заболевание, обусловленное нарушением обмена меди и характеризующееся избыточным ее накоплением в печени и центральной нервной системе.



- ✓ Распространенность БВ в мире составляет 1:30000 населения, 5% среди больных до 35 лет с идиопатическим хроническим активным гепатитом*.
- ✓ Формы БВ: печеночная; неврологическая; смешанная.
- ✓ Клинические проявления болезни Вильсона:

Заключение

- ✓ Наследственные болезни обмена веществ могут проявляться в любом возрасте
- ✓ Клинические симптомы обусловлены накоплением токсических метаболитов и/или отсутствием необходимых промежуточных продуктов
- ✓ Знание генной основы каждой болезни и последовательности биохимических изменений необходимо для разработки методов лечения, выявления гетерозиготных носителей мутантных генов, пренатальной диагностики наследственных дефектов метаболизма
- ✓ Специфическое и эффективное лечение метаболических болезней возможно путем коррекции биохимических нарушений
- ✓ Раннее начало терапии играет ведущую роль в определении прогноза заболевания

* Schilsky M.L., Scheinberg I.H., Sternlieb I. Prognosis of Wilsonian chronic active hepatitis // Gastroenterology. 1991. Vol. 100. № 3. P. 762–767.

недуга