

Ю.В. Тихонович¹, Е.Е. Петрайкина², И.Г. Рыбкина², И.В. Гаряева²,
Е.Ю. Захарова³, И.Е. Колтунов²

ДЕФИЦИТ ФРУКТОЗО-1,6-БИФОСФАТАЗЫ: ОПИСАНИЕ ПЕРВОГО ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОГО СЛУЧАЯ В РОССИИ

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ, ²Морозовская ДГКБ Департамента Здравоохранения Москвы, ³ФГБУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Дефицит фруктозо-1,6-бифосфатазы – редкое аутомно-рецессивное заболевание, приводящее к дефектам глюконеогенеза в результате мутаций в гене *FBP1*. К основным клиническим проявлениям относятся эпизоды гипогликемии и острого лактат-ацидоза или кетоацидоза, возникающие преимущественно у детей раннего возраста на фоне голодания, функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта или при присоединении интеркуррентных заболеваний. Заболевание характеризуется высоким уровнем летальности в неонатальном периоде и является одной из причин синдрома внезапной смерти. При ранней диагностике недостаточности фруктозо-1,6-бифосфатазы и адекватной диетотерапии прогноз благоприятный. Частота встречаемости заболевания в Российской Федерации на сегодняшний день не определена. В статье приведены основные данные по этиопатогенезу, клинико-лабораторным характеристикам, принципам диагностики и основам ведения пациентов с данной патологией. Описан первый в РФ генетически подтвержденный клинический случай, демонстрирующий классическое течение заболевания.

Ключевые слова: гипогликемия, фруктозо-1,6-бифосфатаза, *FBP1*, лактат-ацидоз.

Deficiency of fructose-1,6-bisphosphatase is a rare autosomal recessive disorder, which leads to defects in gluconeogenesis due to mutations in the *FBP1* gene. The main clinical manifestations include acute episodes of hypoglycemia and lactic acidosis or ketoacidosis, occurring mainly in young children during starvation, functional disorders of the gastrointestinal tract or overlay of intercurrent diseases. The disease is characterized by a high mortality rate in the neonatal period and is one of the causes of sudden infant death syndrome. With early diagnosis of fructose-1,6-bisphosphatase deficiency and adequate diet therapy the prognosis is favorable. The incidence of the disease in the Russian Federation is currently to be determined. The paper presents the basic data on the etiology and pathogenesis, clinical and laboratory characteristics, principles of diagnosis and management of patients with this pathology. The first genetically confirmed case report in Russia showing the classic course of the disease is presented.

Key words: hypoglycemia, fructose-1,6-bisphosphatase, *FBP1*, lactic acidosis.

Этиология и патогенез заболевания

Дефицит фруктозо-1,6-бифосфатазы – аутомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением глюконеогенеза. Глюконеогенез осуществляется преимущественно в печени, в меньшей степени в почках и клетках слизистой оболочки кишечника. К основным субстратам для глюконеогенеза относятся фруктоза, лактат, глицерол и гликогенные аминокислоты (аланин, аспарагин, аргинин и др.) [1].

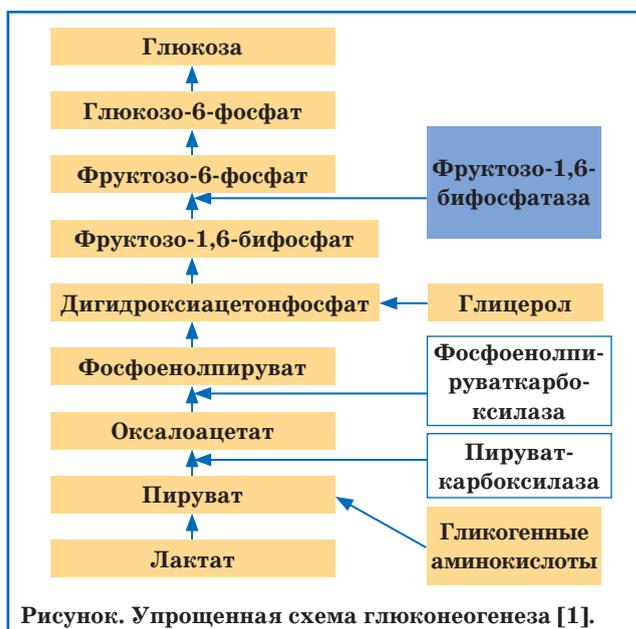
Одним из ключевых ферментов глюконеогенеза является фруктозо-1,6-бифосфатаза, катализирующая гидролиз фруктозо-1,6-бифосфата

до фруктозо-6-фосфата и неорганического фосфора (см. рисунок) [1]. Ген этого фермента *FBP1* картирован на хромосоме 9q22.32 и состоит из 7 экзонов [2]. Снижение активности фруктозо-1,6-бифосфатазы в результате мутаций в гене *FBP1* приводит к нарушению синтеза глюкозы из фруктозы и неуглеводных предшественников, а также к накоплению лактата, пирувата, аланина и повышению уровня кетонов в крови. Переносимость глюкозы, мальтозы и галактозы при этом не нарушена [3, 4].

Впервые пациентка с метаболическим ацидозом и персистирующими гипогликемиями

Контактная информация:

Петрайкина Елена Ефимовна – д.м.н., зам. главного врача Морозовской ДГКБ ДЗМ
Адрес: Россия, 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9
Тел.: (903) 170-23-69, E-mail: lepet_morozko@mail.ru
Статья поступила 23.06.14, принята к печати 24.09.14.



натошак в результате недостаточности печеночной фруктозо-1,6-бисфосфатазы была описана Baker и Winegrad в 1970 г. [5]. В 1997 г. Y. Kikawa и соавт. доказали связь дефицита фруктозо-1,6-бисфосфатазы с мутациями в гене *FBP1* [4].

Клиническая картина и диагностика заболевания

Заболевание обычно манифестирует в неонатальном периоде или в раннем детском возрасте и является одной из причин развития синдрома внезапной смерти [6].

Метаболические кризы провоцируются длительным голоданием, интеркуррентными заболеваниями, у детей старшего возраста – интенсивными физическими нагрузками. Клинические признаки обусловлены гипогликемическим состоянием на фоне нарастающего лактацидоза: у ребенка появляются вялость, сонливость, тремор конечностей, многократная рвота, одышка, нарушение сердечного ритма, боли в животе. В дальнейшем прогрессируют дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, появляется судорожный синдром, нарастает угнетение сознания вплоть до развития гипогликемической комы [7, 8].

Описаны пациенты с гепатомегалией, возникающей во время метаболического криза, однако это не является облигатным признаком заболевания [7], что, в частности, мы наблюдали у нашей пациентки.

В межприступный период пациенты обычно не предъявляют жалоб, хотя могут сохраняться субкомпенсированный метаболический ацидоз и увеличение размеров печени. С возрастом толерантность к голоданию увеличивается.

При лабораторном обследовании определяются кетотические гипогликемии разной степени тяжести, ацидоз, повышение уровней лактата, пирувата, аланина, свободных жирных кислот в крови [7, 8].

Гликемический ответ на введение глюкагона может быть положительным после 6 ч голодания, однако после 18-часового голодания реакция на введение глюкагона отсутствует.

Для верификации диагноза в течение длительного времени использовалось определение активности фруктозо-1,6-бисфосфатазы в лейкоцитах и/или в гепатоцитах. Диагноз устанавливался на основании снижения активности фермента менее 10% от нормального [9, 10].

Однако данный метод исследования имеет ограниченную информативность, так как различают два типа недостаточности фруктозо-1,6-бисфосфатазы. Первый тип связан со снижением активности фермента в лейкоцитах и клетках печени, во втором случае активность фермента страдает только в клетках печени, следовательно, определение активности фруктозо-1,6-бисфосфатазы в лейкоцитах является в этой ситуации малоинформативным [9–11].

В настоящее время золотым стандартом диагностики дефицита фруктозо-1,6-бисфосфатазы является молекулярно-генетическое исследование гена *FBP1* [4]. С помощью молекулярно-генетического исследования биоптата хориона возможна и пренатальная диагностика заболевания.

Дифференциальная диагностика проводится с другими формами гипогликемических состояний, протекающих с ацетонемией: гликогенозами, надпочечниковой недостаточностью, дефектами окисления жирных кислот и др.

Ведение пациентов с недостаточностью фруктозо-1,6-бисфосфатазы

Всем пациентам рекомендовано соблюдение диеты с высоким содержанием углеводов в виде глюкозы, мальтозы и галактозы, ограничением жиров и протеинов с высоким содержанием аланина [12].

Хорошо переносятся рис, перловая крупа, макаронные изделия высшего сорта, пшеничный и ржаной хлеб, постная свинина, вареные колбасы, треска, мойва, минтай, молоко (кроме сгущенного и сухого) [12].

Профилактика гипогликемических состояний осуществляется путем сокращения интервалов между кормлениями, введением дополнительного ночного кормления и/или дотацией углеводов перед сном в виде кукурузного или рисового крахмала. В тяжелых случаях решается вопрос об установке гастростомы.

На фоне интеркуррентных заболеваний из рациона исключают продукты, содержащие фруктозу (яблоки, виноград, арбуз, финики, груши, помидоры, красный перец и др.), сахарозу, сорбитол, глицерол, аланин (говядина, индейка, конина, баранина, куриные яйца, морепродукты и др.) [12]. Также противопоказаны медицинские препараты и растворы для инфузий, содержащие данные компоненты [13]. Необходим строгий контроль уровня гликемии, кетонов в крови/моче.

Коррекция гипогликемии на догоспитальном этапе проводится с помощью перорального назначения 10–20% раствора глюкозы. Глюкагон в разовой дозе 0,1 мг/кг (максимум 1 мг) подкожно или внутримышечно может быть использован в течение первых 6–8 ч от начала голодания, при длительном голодании препарат неэффективен.

При сохраняющейся гипогликемии, а также при первых признаках развивающегося метаболического криза (нарастающая одышка, рвота, вялость, отказ от еды, угнетение сознания, тонико-клонические судороги) проводится внутривенное введение 10% раствора глюкозы 2 мл/кг или 20% раствора глюкозы 1 мл/кг болюсно (медленно в течение 3–5 мин), далее внутривенная инфузия 10% глюкозы из расчета 3–5 мл/кг/ч. Показана срочная госпитализация в профильное отделение для проведения интенсивной терапии и коррекции метаболических нарушений.

Подробная памятка с клиническим протоколом неотложных мероприятий для лечения urgentных состояний у пациентов с дефицитом фруктозо-1,6-бисфосфатазы или подозрении на данное заболевание для пациентов, врачей «Скорой помощи», педиатров и врачей, оказывающих неотложную помощь в соматических и приемных отделениях стационаров, созданная и утвержденная как медицинский стандарт группой специалистов по наследственным нарушениям обмена веществ из Великобритании (BIMDG, 2008) и адаптированная авторами к российской клинической практике [3].

Препарат «Эссливер-форте», широко применяющийся у пациентов с гликогенозами, противопоказан детям с недостаточностью 1,6-фруктозо-бисфосфатазы из-за входящего в его состав глицерина [12].

При ранней диагностике заболевания и адекватной диетотерапии прогноз, как правило, благоприятный. В настоящее время описаны несколько случаев благополучного исхода беременности у пациенток с недостаточностью 1,6-фруктозо-бисфосфатазы [14].

Ниже приводим описание первого генетически подтвержденного клинического случая в России, демонстрирующего классическое течение недостаточности фруктозо-1,6-бисфосфатазы.

Н.М., 10 лет. Из анамнеза известно, что ребенок рожден от первой физиологической беременности и родов, с нормальными весоростовыми показателями при рождении. Брак неродственный. Раннее физическое и психомоторное развитие без особенностей. Наследственность по эндокринной патологии не отягощена.

Первый приступ неукротимой рвоты с развитием токсикоза и эксикоза, одышкой и выраженной вялостью, развившийся на фоне полного здоровья, был зарегистрирован в возрасте 11 месяцев. Данное состояние было расценено как течение кишечной инфекции. При обследовании были выявлены метаболиче-

ский ацидоз, кетонурия. Уровни гликемии и лактата в крови не определялись. Компенсация состояния была достигнута на фоне инфузии глюкозо-солевых растворов.

В дальнейшем подобные состояния повторялись каждые 2–4 месяца. Ребенок неоднократно госпитализировался в отделения реанимации различных больниц г. Москвы. При обследовании определялись кетотические гипогликемии (0,2–1,9 ммоль/л), тяжелый метаболический ацидоз: рН крови 7–7,1 (норма 7,36–7,42), повышение уровня лактата в крови до 4–12 ммоль/л (норма до 2 ммоль/л). Были исключены гликогенозы, дефекты β-окисления жирных кислот, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, дефицит гормона роста. Рекомендовано частое кормление высокоуглеводной пищей и дотация углеводов в виде крахмала перед сном – без выраженного положительного эффекта.

В возрасте 5,5 лет девочка впервые поступила в отделение реанимации ГБУЗ «Морозовская ДГКБ Департамента здравоохранения г. Москвы» с жалобами на вялость, отсутствие аппетита, многократную рвоту, затруднение дыхания. Состояние при поступлении очень тяжелое, уровень сознания – сопор. При осмотре: тахипноэ с ЧД до 34 в мин, тахикардия с ЧСС до 140 в мин, АД 115/70 мм рт. ст. Рост ребенка соответствовал возрасту (SDS роста 1,18), питание было снижено (SDS ИМТ – 1,47). Стигмы дизэмбриогенеза не определялись. Размеры печени пальпаторно и по данным УЗИ соответствовали возрасту. По лабораторным данным: рН=7,013; ВЕ –28 ммоль/л (норма до 2), сахар крови 1 ммоль/л, калий 5 ммоль/л, натрий 145 ммоль/л, кетоны крови 5 ммоль/л (норма до 0,8 ммоль/л). Уровень лактата в крови при поступлении не определялся. На фоне инфузионной терапии глюкозо-солевыми растворами явления кетоацидоза были купированы, для дальнейшего обследования девочка была переведена в отделение эндокринологии.

При обследовании клинически значимых изменений в общем, биохимическом анализе крови, а также в гормональном профиле выявлено не было. Несмотря на повторные гипогликемические состояния, психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту, по данным ЭЭГ очаги эпиактивности зарегистрированы не были.

Для уточнения диагноза проведен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с определением инсулина и С-пептида – данных за нарушение углеводного обмена не было; проба с синактеном-депо – без патологии.

Для исключения вторичной надпочечниковой недостаточности была проведена проба с инсулиновой гипогликемией (0,1 ед/кг веса внутривенно) с определением уровня кортизола крови (см. таблицу).

Учитывая отсутствие повышения уровня кортизола на фоне гипогликемии выше 500 ммоль/л, пациентке был установлен диагноз: изолированная вторичная надпочечниковая недостаточность и назначена заместительная терапия гидрокортизоном внутрь – кортефом (10 мг) в суточной дозе 7,5 мг (9,1 мг/м²).

В течение следующих 6 месяцев на фоне терапии кортефом приступов тяжелых кетотических гипогликемий с развитием кето- и лактатацидоза зарегистри-

Результаты пробы с инсулином

Время, мин	Гликемия, ммоль/л	Кортизол, нмоль/л
Исходно	4,6	158
15	3,7	167
30	1,7	204
45	4,5	306
60	4,2	328
90	4,4	208
120	4,9	173

ровано не было, однако 1–2 раза в месяц сохранялись утренние гипогликемии до 2,5–1,9 ммоль/л, купирующиеся приемом углеводов. Девочка прибавила в весе 4 кг (SDS ИМТ –0,36), снижения темпов роста отмечено не было (SDS скорости роста +1,2).

В 6 лет (через полгода от начала терапии кортефом) на фоне присоединения вирусной инфекции появились многократная рвота, сонливость, гипогликемии до 1 ммоль/л. Повышение суточной дозы кортефа, а также внутримышечные инъекции гидрокортизона (солу-кортеф в разовой дозе 1–2 мг/кг) не принесли ожидаемого результата. При обследовании в условиях реанимации: рН крови 7,01, ВЕ –24,6 ммоль/л, кетоны крови 3,8 ммоль/л, гликемия 1 ммоль/л, лактат крови 15 ммоль/л.

Сохранение тяжелых гипогликемических состояний с развитием лактат-ацидоза на фоне заместительной терапии глюкокортикоидами поставило под сомнение диагноз «вторичной надпочечниковой недостаточности», однако, по настоятельной просьбе родителей, а также учитывая уменьшение частоты и тяжести приступов, терапия кортефом была продолжена до уточнения диагноза.

Дальнейшее наблюдение за ребенком показало, что тяжелые гипогликемические состояния развиваются преимущественно в утренние часы после дли-

тельного голодания, а также при сопутствующих инфекционных заболеваниях, что в сочетании с рецидивирующим лактат-ацидозом позволило заподозрить наличие у ребенка дефекта глюкогенеза, в частности, недостаточности фруктозо-1,6-бисфосфатазы.

Методом прямого секвенирования был проведен анализ нуклеотидной последовательности гена *FBP1*. В 6 экзоне была обнаружена замена с.723Т>G в гомозиготном состоянии, приводящая к образованию стоп-кодона (241ТАТ>ТАG). У родителей и сестры пробанда данная мутация была обнаружена в гетерозиготном состоянии.

Генетическая верификация диагноза явилась основанием для постепенной отмены глюкокортикоидов и назначения диетотерапии. На фоне соблюдения рекомендованной диетотерапии отмечалось уменьшение частоты и выраженности гипогликемических состояний.

Заключение

Таким образом, недостаточность фруктозо-1,6-бисфосфатазы необходимо исключить у пациентов раннего возраста с тяжелыми рецидивирующими кетотическими гипогликемиями, развивающимися на фоне голодания или интеркуррентных заболеваний и сопровождающимся лактат-ацидозом.

Наиболее достоверным методом диагностики заболевания является молекулярно-генетическое исследование гена *FBP1*.

Своевременная диагностика недостаточности фруктозо-1,6-бисфосфатазы позволит своевременно назначить патогенетическую диетотерапию, предупредить развитие метаболических кризов, разработать оптимальный план ведения пациентов в домашних условиях и в условиях стационара, проводить медико-генетическое консультирование семьи и пренатальную диагностику заболевания.

Литература

- Северин Е.С. Биохимия: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003: 343–350.
- El-Maghrabi, Lange MR, Jiang AJ, et al. Human fructose-1,6-bisphosphatase gene (*FBP1*): exon-intron organization, localization to chromosome bands 9q22.2-q22.3, and mutation screening in subjects with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Genomics*. 1995; 27: 520–525.
- John Fernandes, Jean-Marie Saudubray, Georges van den Berghe, John H. Walter. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Springer Science and Business Media, 2006: 101–103.
- Kikawa Y, Inuzuka M, Jin BY, et al. Identification of genetic mutations in Japanese patients with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 61: 852–861.
- Baker L, Winegrad AI. Fasting hypoglycaemia and metabolic acidosis associated with deficiency of hepatic fructose-1,6-diphosphatase activity. *Lancet*. 1970; 296: 13–16.
- Emery JL, Howat AJ, Variend S, Vawter GW. Investigation of inborn errors of metabolism in unexpected infant deaths. *Lancet*. 1988; 8601: 29–31.
- Buhrdel P, Bohme HJ, Didt L. Biochemical and clinical observations in four patients with fructose-1,6-diphosphatase deficiency. *Eur. J. Pediatr.* 1990; 149: 574–576.
- Besley GTN, Walter JH, Lewis MA, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: severe phenotype with normal leukocyte enzyme activity. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1994; 17: 333–335.
- Ito M, Kuroda Y, Kobashi H, et al. Detection of heterozygotes of fructose-1,6-diphosphatase deficiency by measuring fructose-1,6-diphosphatase activity in their cultured peripheral lymphocytes. *Clin. Chim. Acta.* 1984; 141: 27–32.
- Kikawa Y, Takano T, Nakai A, et al. Detection of heterozygotes for fructose-1,6-diphosphatase deficiency by measuring fructose-1,6-diphosphatase activity in monocytes cultured with calcitriol. *Clin. Chim. Acta.* 1993; 215: 81–88.
- Shin YS. Diagnosis of fructose-1,6-bisphosphatase deficiency using leukocytes. *Clin. Invest.* 1993; 71: 115–118.
- Варначева Л.Н., Шабунина Е.И., Лаврова А.Е. и др. Метаболические заболевания печени у детей, диагностика и лечение. *Медицинский альманах*. 2010; 4 (13): 211–214.
- Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamaoto J, et al. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Pediatr. Int.* 2003; 45 (1): 5–9.
- Krishnamurthy V, Eschrich K, Boney A, et al. Three successful pregnancies through dietary management of fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007; 30 (5): 819.