

Наследственные метаболические болезни печени:

1. Нарушения метаболизма углеводов;

2. Лизосомные болезни накопления

Т.В.Строкова¹, Н.В.Журкова², Е.В.Павловская¹, Б.С.Каганов¹

¹НИИ питания РАМН, Москва;

²Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Клинические проявления наследственно обусловленных метаболических болезней печени чаще всего обусловлены накоплением, отсутствием или недостаточным синтезом в организме одного или нескольких метаболитов. Для большинства заболеваний разработана достаточно специфическая и эффективная диагностика, причем раннее выявление патологии может обеспечить возможность для своевременного назначения специфической терапии и продления или даже сохранения жизни ребенка. В статье представлена характеристика наследственных нарушений обмена углеводов и лизосомных болезней накопления, протекающих с поражением печени. Описаны современные подходы к диагностике и терапии этой группы заболеваний.

Ключевые слова: печень, метаболические болезни, болезни накопления гликогена, галактоземия, фруктоземия, болезнь Ниманна-Пика, болезнь Вольмана, мукополисахаридоз

Inherited metabolic diseases of the liver:

1. Disorders of carbohydrate metabolism;

2. Lysosomal storage diseases

T.V.Strokovaya¹, N.V.Zhurkova², E.V.Pavlovskaya¹, B.S.Kaganov¹

¹Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Clinical manifestations of inherited metabolic diseases of the liver are most often conditioned by storage, absence or insufficient synthesis of one or several metabolite in the body. Specific and efficient diagnostics has been developed for the majority of disorders, and early detection of pathology might provide an opportunity for timely administration of specific therapy and prolong or even preserve a child's life. The article presents a characteristic of inherited disorders of carbohydrate metabolism and lysosomal storage diseases involving damage of the liver. Modern approaches to diagnosing and treatment of this group of diseases are described.

Key words: liver, metabolic disorders, glycogen storage diseases, galactosemia, fructosemia, Niemann-Pick disease, Wolman's disease, mucopolysaccharidosis

Генетические болезни обмена веществ, протекающие с поражением печени, представлены обширной группой наследственных моногенных заболеваний, возникающих в результате мутаций структурных генов, под контролем которых осуществляется синтез различных функциональных белков организма. Большинство наследственных метаболических болезней наследуются по аутосомно-рецессивному типу, часть из них имеет X-сцепленный тип наследования.

К наследственным метаболическим болезням печени относятся:

- нарушения метаболизма углеводов:
 - болезни накопления гликогена;
 - галактоземия;
 - наследственная непереносимость фруктозы и др.
- лизосомные болезни накопления:
 - болезнь Гоше;
 - болезнь Ниманна – Пика;
 - болезнь Вольмана;
 - мукополисахаридозы и др.
- болезни, связанные с нарушениями промежуточного метаболизма:
 - аминокислотопатии (тирозинемия);
 - органические ацидемии (метилмалоновая ацидемия и др.);
 - болезни, связанные с нарушением окисления жирных кислот (недостаточность среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы и др.)
- болезни, связанные с нарушением обмена меди;

Для корреспонденции:

Строкова Татьяна Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии НИИ питания РАМН
Адрес: 115446, Москва, Каширское шоссе, 21
Телефон: (499) 613-7101

Статья поступила 02.06.2009 г., принята к печати 21.09.2009 г.

- наследственный гемохроматоз;
- Рее-подобный синдром;
- пероксисомные болезни:
 - синдром Целльвегера;
 - неонатальная адренолейкодистрофия и др.;
- абеталипопротеинемия и другие редкие генетические заболевания.

1. Нарушения метаболизма углеводов

Галактоземия

Галактоземия – генетическое нарушение углеводного обмена, обусловленное нарушением метаболизма галактозы. Первое описание заболевания было дано F.Goppert в берлинском журнале «Klinische Wochenschrift» (1917) в статье «Галактозурия после повторного назначения молока при врожденном семейном хроническом поражении печени» [1]. Частота галактоземии (классический тип) составляет 1 случай на 60 000 новорожденных. Болезнь редко встречается в Японии, но часто – в Италии, Ирландии.

Патогенез. Галактоза – продукт метаболизма лактозы. Лактоза – дисахарид, который расщепляется в кишечнике ферментом лактазой (β -галактозидазой) на глюкозу и галактозу. В норме после гидролиза лактозы с образованием галактозы и глюкозы галактоза всасывается в кишечнике и попадает в печень, где происходит ее фосфорилирование при участии галактокиназы с образованием галактозо-1-фосфата. Под действием ферментов галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы и уридиндифосфат (УДФ)-галактозо-4-эпимеразы происходит обратимое превращение галактозо-1-фосфата в УДФ-галактозу и УДФ-глюкозу с последующей трансформацией в глюкозо-1-фосфат. Последний под действием фермента фосфоглюкомутазы превращается в глюкозо-6-фосфат, который затем дефосфорилируется с образованием глюкозы.

При галактоземии синтез энзимов, необходимых для нормального метаболизма галактозы и ее дальнейшей трансформации в глюкозу, серьезно нарушен или отсутствует, что приводит к повышению концентрации галактозы и ее метаболитов в крови до токсического уровня. Развиваются катаракта, поражение головного мозга, печени и почек, у девочек – нарушение функции яичников. Патогенез катаракты заключается в избыточном образовании из галактозы спирта галактиола, кумулирующегося в хрусталике и осмотически притягивающего воду; при этом изменяется солевой состав хрусталика и происходит денатурация его белков [2].

В зависимости от недостаточности того или иного фермента, участвующего в метаболизме галактозы, выделяют 3 типа галактоземии: тип I (недостаточность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы), тип II (дефицит галактокиназы), тип III (дефицит УДФ-галактозо-4-эпимеразы).

Галактоземия типа I (классическая). Заболевание обусловлено наследственной недостаточностью галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в органах и тканях. Ген энзима (*GALT*) картирован на хромосоме 9p13 [3, 4]. Тип наследования – аутосомно-рецессивный [5]. Обнаружено более 130 мутаций в гене *GALT* (аллель *G*), которые приводят к полному или практически полному подавлению активности фермента. Среди белого населения гомозиготы *GG* встречаются с

частотой 1 : 40 000 новорожденных. У 6% белых имеются генотипы *DN*, *DD* и *DG*; при этом клинические проявления болезни отсутствуют, но активность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы составляет 75%, 50% и 25% от нормы, соответственно (галактоземия Дуарте) [6].

Недостаточность фермента ведет к накоплению галактозы, галактозо-1-фосфата и других метаболитов, оказывающих токсическое действие на печень, почки, ЦНС и обуславливающих снижение бактерицидной активности лейкоцитов [4, 6].

Первые клинические проявления заболевания развиваются через несколько часов или дней после первого кормления молоком или молочной смесью. У ребенка появляются рвота, диарея, далее возникает гепатомегалия, появляется желтуха. Через несколько дней (недель) присоединяется неврологическая симптоматика: судорожный синдром, мышечная гипотония, прогрессирующая задержка психомоторного развития [7, 8]. На 3–5-й неделе жизни возникает катаракта [9].

Впоследствии развиваются гипотрофия, почечно-тубулярная дисфункция с возникновением гиперхлоремического ацидоза, тяжелое нарушение функции печени, которое носит прогрессирующий характер и, в конечном итоге, приводит к циррозу печени с асцитом.

При биохимическом исследовании выявляют резкое увеличение содержания галактозы и галактозо-1-фосфата в крови и моче, гипогликемию, метаболический (гиперхлоремический) ацидоз, гипербилирубинемия, увеличение активности печеночных ферментов, гипераминоацидурию. Отмечается гипокоагуляция. Активность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах, лейкоцитах и культуре кожных фибробластов резко снижена.

При молекулярно-генетической диагностике определяют частые мутации *Q188R* и *K285N* в гене *GALT*. Для поиска редких мутаций в гене *GALT* проводится полное молекулярно-генетическое обследование больного методом прямого секвенирования гена. Пренатальная диагностика классической галактоземии основана на измерении активности галактозо-1-фосфата в амниоцитах, биоптате и культуре хориона, а также на основании определения концентрации галактиола в амниотической жидкости [5].

Галактоземия типа 2. Редкое заболевание, характеризуется наследственной недостаточностью галактокиназы, в результате чего галактоза накапливается в крови и тканях. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Частота встречаемости 1 : 500 000 новорожденных. Ген галактокиназы (*GALK1*) расположен на длинном плече хромосомы 17 (17q24). Основным клиническим проявлением данной формы болезни является катаракта. У гетерозигот активность фермента снижена, но заболевание протекает бессимптомно.

Галактоземия типа 3. Крайне редкое наследственное нарушение метаболизма галактозы (частота – менее 1 : 1 000 000). Описано лишь несколько случаев болезни. При этой патологии имеет место недостаточность УДФ-галактозо-4-эпимеразы в печени, почках, ЦНС, тканях глаза [10]. Это приводит к накоплению галактозы, галактозо-1-фосфата и других токсических метаболитов в органах и тканях. Ген УДФ-галактозо-4-эпимеразы (*GALE*) картирован на хромосоме 1p36-p35 [3, 4]. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Выделяют 2 клинические формы данного заболевания: генерализованную и доброкачественную. Клиника генерализованной формы заболевания идентична клинике классической галактоземии. В неонатальном периоде у ребенка появляются диарея, рвота, желтуха, мышечная гипотония, гепатомегалия. Если больной переживает неонатальный период, у него развивается умственная отсталость, сенсоневральная глухота, задержка речевого развития.

Доброкачественная (бессимптомная) форма характеризуется дефицитом УДФ-галактозо-4-эпимеразы только в циркулирующих клетках крови. Болезнь характеризуется нормальной переносимостью галактозы, выявляется при неонатальном скрининге (повышение содержания галактозо-1-фосфата в крови). Эта форма распространена в Японии (1 : 23 000 новорожденных).

Молекулярно-генетическая диагностика проводится путем определения частых мутаций в гене *GALE* [8, 10]. Возможно проведение полного секвенирования гена *GALE*.

Лечение. Основным методом терапии при всех типах галактоземии является лечебное питание, предусматривающее элиминацию из рациона продуктов, содержащих галактозу и лактозу. Это способствует уменьшению содержания галактозы и ее токсических метаболитов в тканях больных [11, 12] и способствует улучшению прогноза заболевания [13].

Грудные дети с классической галактоземией не могут получать грудное молоко из-за наличия в нем лактозы. Безлактозная диета является жизненно необходимой для ребенка. Разработка заменителей грудного молока, в которых лактоза отсутствует или находится в очень малых количествах, создала реальные возможности для проведения эффективной диетотерапии [4–6]. Дети обычно быстро адаптируются к смеси, прибавляют в весе, росте, имеют нормальный стул. Безлактозную смесь можно добавлять вместо молока в блюда прикорма.

При отсутствии диетотерапии, летальный исход у новорожденных с галактоземией отмечается в 75% случаев. Смерть наступает в результате тяжелой печеночной недостаточности, сепсиса, вызванного *E.coli* [14], либо тяжелого судорожного синдрома [10].

При своевременном назначении диетотерапии состояние больного улучшается (исчезает катаракта, уменьшается выраженность гепаторенальной симптоматики), но полного выздоровления не происходит [5].

Питание при галактоземии должно содержать полный набор минеральных веществ и витаминов. В рацион больных детей в те же сроки, что и у здоровых, вводятся фруктовые соки и пюре, овощи, различные каши, растительное масло, желток, мясо, хлеб, сахар. При выборе продуктов прикорма промышленного производства ориентируются на содержание в них галактозы (при наличии маркировки на этикетке): безопасными считаются продукты с содержанием галактозы не более 5 мг на 100 г продукта [15]. Запрещается использование в пищу гороха, бобов, чечевицы, молодого картофеля, какао, шоколада, печени и других продуктов, содержащих галактозиды. Особое внимание обращается на достаточное поступление кальция и его содержание в диетических продуктах. Рекомендуется дополнять диету мясом, рыбой, птицей, яйцами, оливковым мас-

лом, различными крупами, фруктами и овощами, которые позволяют значительно разнообразить рацион [16]. Диетотерапия является пожизненной.

Развитие детей, страдающих галактоземией и получающих безлактозную диету, свидетельствует о реальной эффективности лечебного питания. Однако даже при соблюдении диеты у детей может наблюдаться повышенное эндогенное образование галактозы и увеличение ее содержания в крови, что сопровождается сохранением таких признаков болезни, как когнитивные расстройства (затруднение речи, проблемы с обучением), неврологические проявления (тремор, атаксия), снижение плотности костей, гипогонадизм, отставание в росте, нарушение функции яичников у девочек. В этих случаях проводят симптоматическое лечение.

Диагноз галактоземии требует постоянного динамического наблюдения и систематического контроля уровня галактозы в крови и моче. Рутинное тестирование новорожденных на галактоземию (определение содержания 3-х ассоциированных ферментов в крови и моче) позволяет поставить диагноз еще в периоде новорожденности и своевременно назначить диетотерапию при выявлении заболевания. Все больные с врожденной и ранней младенческой катарактой должны проходить обследование на наличие галактоземии.

Наследственная непереносимость фруктозы

Наследственная непереносимость фруктозы (фруктоземия) – аутосомно-рецессивное заболевание, впервые описанное в 1956 г. [17]. Заболевание обусловлено мутацией гена альдолазы В, приводящей к недостаточности данного печеночного фермента, участвующего в метаболизме фруктозы. Частота встречаемости в популяции составляет от 1 : 23 000 до 1 : 40 000 в различных странах [18]. Соотношение мужчин и женщин среди больных равно 1 : 1. Болезнь встречается главным образом в браках с кровным родством или у членов одной семьи [19].

Этиология и патогенез. Заболевание развивается при мутации структурного гена альдолазы В, который картирован на длинном плече хромосомы 9 (9q 22) [5, 20]. Известно около 20 мутаций в гене фермента альдолазы В.

Фруктоза (левулоза) – изомер глюкозы с той же молекулярной формулой ($C_6H_{12}O_6$), но с иной структурой, один из 3-х пищевых моносахаров наравне с глюкозой и галактозой. Фруктоза представлена в пище в виде свободного моносахарида или в связке с глюкозой в виде дисахарида сахарозы. Фруктоза, глюкоза и сахароза могут вместе содержаться в пищевых продуктах, но разные продукты могут иметь различное содержание каждого из этих 3-х сахаров (табл. 1). Мед, различные фрукты, ягоды, дыни и некоторые овощи (свекла, сладкий картофель, лук и др.) содержат фруктозу обычно в комбинации с глюкозой в форме дисахарида сахарозы. Гранулированный столовый сахар представляет собой сахарозу.

Сахароза расщепляется в тонком кишечнике на глюкозу и фруктозу, которые при всасывании попадают в портальную вену и затем транспортируются в печень. Глюкоза проходит через печень и подвергается метаболизму во всем организме, в то время как биохимическая трансформация фруктозы происходит в печени.

Таблица 1. Содержание сахаров в некоторых фруктах и овощах (г в 100 г продукта)

Продукты	Углеводы (общее содержание)	Общие сахара	Фруктоза свободная	Глюкоза свободная	Сахароза	Сахароза (% от содержания общих сахаров)
Фрукты						
Яблоки	13,8	10,4	5,9	2,4	2,1	19,9
Абрикосы	11,1	9,2	0,9	2,4	5,9	63,5
Бананы	22,8	12,2	4,9	5,0	2,4	20,0
Виноград	18,1	15,5	8,1	7,2	0,2	1,0
Персики	9,5	8,4	1,5	2,0	4,8	56,7
Груши	15,5	9,8	6,2	2,8	0,8	8,0
Овощи						
Красная свекла	9,6	6,8	0,1	0,1	6,5	96,2
Морковь	9,6	4,7	0,6	0,6	3,6	70,0
Сладкая кукуруза	19,0	3,2	0,5	0,5	2,1	64,0
Красный сладкий перец	6,0	4,2	2,3	1,9	0,0	0
Сладкий лук	7,6	5,0	2,0	2,3	0,7	14,3
Сладкий картофель	20,1	4,2	0,7	1,0	2,5	60,3
Батат	27,9	0,5	следы	следы	следы	следы

Первая ступень в метаболизме фруктозы – это фосфорилирование ее при участии фруктокиназы в фруктозо-1-фосфат. Фруктозо-1-фосфат подвергается затем гидролизу при участии фермента альдолазы В с образованием дигидроксиацетонфосфата и глицеральдегида, которые далее превращаются в глицеральдегид-3-фосфат. На этой стадии фруктоза является промежуточным участником метаболических процессов, приводящих к синтезу гликогена, жирных кислот и триглицеридов (рисунок). При распаде гликогена в печени под действием гликогенфосфорилазы образуется глюкозо-1-фосфат, который превращается при участии фосфоглюкомутазы в глюкозо-6-фосфат, дефосфорилирующийся затем с образованием глюкозы.

Следствием генетической недостаточности альдолазы В является накопление фруктозо-1-фосфата, который тормо-

зит активность фосфоглюкомутазы, что вызывает торможение распада гликогена на этапе глюкозо-1-фосфата. Накопление фруктозо-1-фосфата и глюкозо-1-фосфата в печени приводит к угнетению процесса глюконеогенеза, развитию гипогликемии, лактат-ацидозу, усилению мобилизации липидов и сопровождается поражением ряда органов (печень, почки, тонкий кишечник) с развитием острой или хронической интоксикации [5, 8, 19, 21–23].

Клиника. Различают инфантильную и позднеинфантильную формы заболевания [5]. При *инфантильной форме* начало заболевания острое, ассоциировано с первым приемом пищи, содержащей фруктозу или сахарозу (фруктовые соки, пюре, сладкие каши). После еды у ребенка развивается приступ тяжелой гипогликемии, появляются тошнота, рвота, вялость, тремор, потливость, возможны гипогликемические

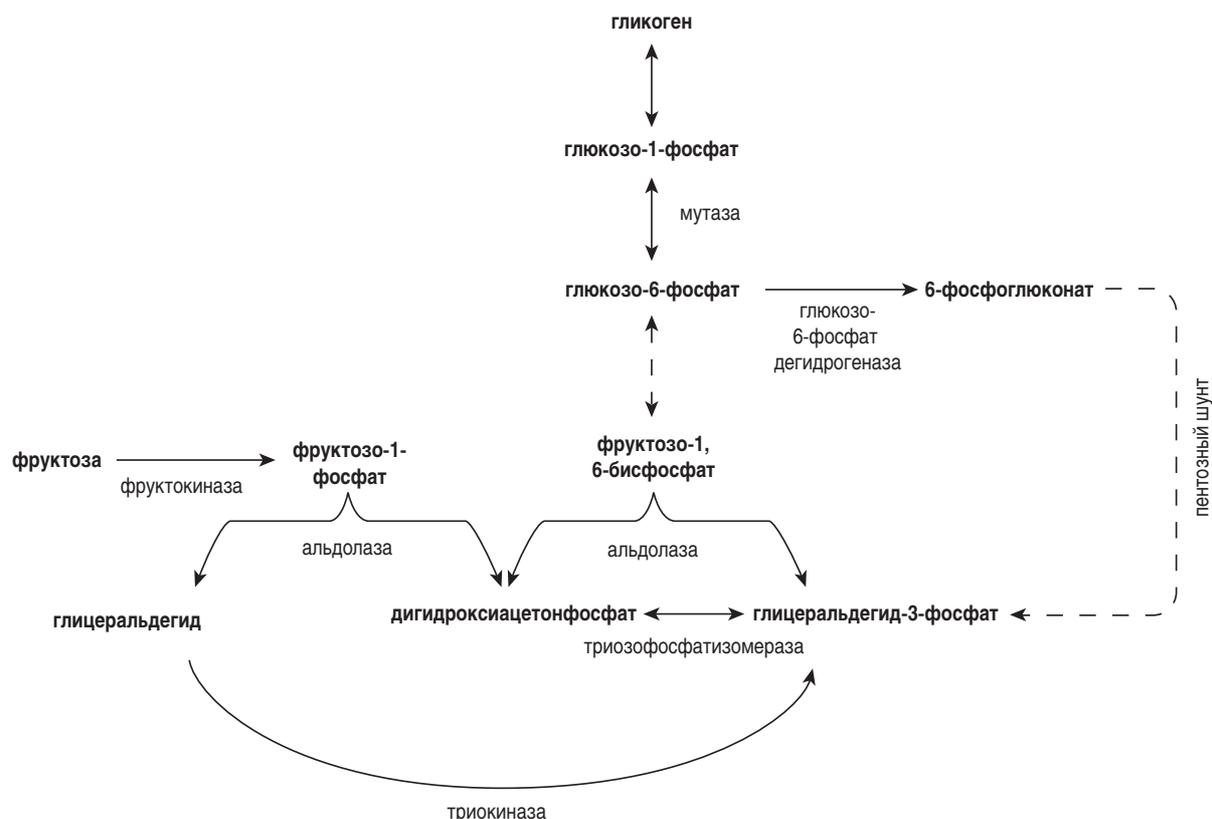


Рисунок. Метаболизм фруктозы и гликогена в печени.

судороги. Приступ при отсутствии терапии перерастает в гипогликемическую кому, которая может привести к летальному исходу. В дальнейшем при приеме фруктозы развивается клиника поражения печени: иктеричность склер и кожи, гепатомегалия, гипербилирубинемия, синдром цитолиза. При отсутствии лечения дети погибают в возрасте до 1 года.

Позднеинфантильная форма заболевания характеризуется более благоприятным течением и развивается в первые годы жизни ребенка. Отмечаются повышенная возбудимость, плаксивость, вялость, гипотрофия, иктеричность склер и кожи, увеличенный живот, гепатомегалия, иногда – спленомегалия. Возможны отеки, асцит, прогрессирующая почечно-тубулярная дисфункция, приводящая к почечной недостаточности. При приеме фруктозы, сладкой пищи развивается тяжелый гипогликемический криз.

При фруктоземии в крови выявляют резкое увеличение содержания фруктозы, повышение активности аспартатамино-трансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), гипербилирубинемия, метаболический ацидоз, гипогликемию, лактат-ацидоз, гиперурикемию, снижение содержания фосфатов, бикарбонатов, магния, общего белка. Во время тяжелых кризов возможна гипокоагуляция, увеличение содержания метионина и тирозина в крови. В моче – резкое увеличение содержания фруктозы, фосфатов, протеинурия, генерализованная аминокислотурия. При гистологическом исследовании ткани печени определяется диффузный стеатоз, перипортальный фиброз, в тяжелых случаях – морфологические признаки цирроза печени. В биоптате печени выявляется резкое снижение или отсутствие активности альдолазы В в гепатоцитах.

Лечение. Большинство адаптированных смесей для кормления детей 1-го года жизни, за исключением некоторых формул с пребиотиками, не содержат фруктозы. Но грудное материнское молоко содержит меньше белка и олигосахаридов, чем смеси для искусственного вскармливания, поэтому грудное молоко для ребенка с фруктоземией предпочтительнее с точки зрения предупреждения возникновения у него гипогликемии и ацидоза. При введении прикорма необходима коррекция количественного и качественного состава прикорма и исключение продуктов, содержащих фруктозу и сахарозу. Основным методом лечения детей старше года является строгая диета с исключением из рациона ребенка фруктозы и сахарозы.

Многие фрукты содержат примерно одинаковое количество фруктозы и глюкозы. В растительных продуктах это соотношение стремится к 1 : 1. К фруктам с высоким содержанием фруктозы относятся яблоки, груши и дыни, в которых содержание фруктозы в 2 раза выше, чем глюкозы. Содержание фруктозы в винограде зависит от спелости и сорта, причем неспелый виноград содержит больше глюкозы (табл. 1) [5, 8, 24].

При фруктоземии не допускается применение лекарственных препаратов или пищевых добавок, содержащих фруктозу или сахарозу. При наличии осложнений – лечение симптоматическое. В тяжелых случаях применяют заменное переливание плазмы.

При своевременной диагностике, раннем введении диеты и адекватной симптоматической терапии обеспечивается нормальное физическое и нервно-психическое развитие ребенка, постепенно нормализуются биохимичес-

кие показатели, прогноз благоприятный. Постепенно происходит почти полная регенерация ткани печени (остается резко выраженный стеатоз) [31], но сохраняется гепатомегалия [25]. Без проведения диетотерапии болезнь, несмотря на сравнительно медленное течение, ведет к циррозу печени и летальному исходу в возрасте до 5–7 лет на фоне печеночно-клеточной недостаточности или интеркуррентных инфекций.

Собственные наблюдения. Под нашим наблюдением в гепатологическом отделении НЦЗД РАМН и отделении педиатрической диетологии НИИ питания РАМН в 1992–2008 гг. находились 14 детей с наследственной непереносимостью фруктозы в возрасте $4,8 \pm 0,7$ лет (6 мальчиков, 8 девочек). Дети направлялись с различными диагнозами: «хронический криптогенный гепатит», «гликогеновая болезнь», «жировой гепатоз», «синдром Швахмана–Даймонда», «ацетонемическая рвота». У 13 детей была диагностирована инфантильная, у одного – позднеинфантильная форма фруктоземии. Начало заболевания при инфантильной форме отмечалось при первом введении прикорма, содержащего фруктозу или сахарозу (в среднем, в возрасте $4,8 \pm 0,5$ мес), при позднеинфантильной форме – в возрасте 2,5 года.

В клинической картине обращало на себя внимание увеличение размеров печени (выступала из-под края реберной дуги на 2–8 см) у всех пациентов и увеличение селезенки (выступала на 1 см из-под края реберной дуги) у двух пациентов. В биохимическом анализе крови у 11 из 14 пациентов выявляли умеренное увеличение уровня трансаминаз (в 1,5–2 раза выше нормы), у половины детей – повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Снижение содержания сахара в сыворотке крови натошак (до 2–3,2 ммоль/л) и метаболический ацидоз были выявлены у 9 пациентов. Нормальные показатели холестерина, общего белка, альбуминов, протромбинового индекса свидетельствовали о сохранении белково-синтетической функции печени.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ), паренхима печени была неоднородной, гиперэхогенной, у половины детей наблюдалось поглощение ультразвука, что свидетельствовало о наличии стеатоза печени. Признаков портальной гипертензии не было зарегистрировано ни у одного ребенка.

У 9 больных было проведено генетическое исследование, при котором диагноз наследственной непереносимости фруктозы был подтвержден (в гене альдолазы В выявлена наиболее частая мутация A149P).

На фоне диетотерапии с исключением из рациона питания фруктозы и сахарозы наблюдалось исчезновение гипогликемии и ацидоза и происходила нормализация уровня трансаминаз, но сохранялось незначительное увеличение печени.

В плане *дифференциального диагноза* наследственную непереносимость фруктозы надо отличать от мальабсорбции фруктозы, которая представляет собой патологию пищеварения, выявляющуюся у 30–40% европейцев, из них у половины – с клиническими проявлениями [26, 27].

Мальабсорбция фруктозы патогенетически связана с нарушением транспорта фруктозы в энтероциты и, соответственно, с увеличением концентрации фруктозы в просвете тонкой кишки. В тонкой кишке неабсорбированная фруктоза метаболизируется нормальной микрофлорой кишечника с образованием короткоцепочечных жирных кислот и газов

(водорода, диоксида углерода и метана); патологическое повышение образования водорода выявляется при водородном дыхательном тесте.

Физиологические последствия мальабсорбции фруктозы включают повышение осмотической нагрузки, появление субстрата для быстрой бактериальной ферментации, изменение моторики желудочно-кишечного тракта, нарушение микробиоценоза. Клинически мальабсорбция фруктозы проявляется синдромом раздраженного кишечника. К типичным симптомам заболевания относят слабость, метеоризм, диарею и/или запоры, спастические боли в животе [28].

Общее нарушение процессов всасывания в тонком и толстом кишечнике приводит к снижению уровня триптофана, фолиевой кислоты и цинка в крови. Вследствие дефицита триптофана нарушается синтез гормонов и нейротрансмиттеров, что может приводить к депрессии [29].

Для подтверждения диагноза мальабсорбции фруктозы используются водородный дыхательный тест или определение фруктозы в кале.

Медикаментозного лечения данной патологии не существует, применяется только диетотерапия. Принципы питания предусматривают исключение употребления продуктов, богатых фруктозой, и любых фруктосодержащих продуктов в большом количестве за короткое время, а также продуктов с высоким фруктозо-глюкозным коэффициентом (табл. 1). Доказано, что ограничение в рационе продуктов, содержащих фруктозу и ее полимеры, приводит к клиническому улучшению у большинства пациентов с мальабсорбцией фруктозы.

Предпочтительно употребление фруктов с равным содержанием глюкозы и фруктозы или с преобладанием глюкозы. К ним относятся косточковые (абрикосы, нектарины, персики, сливы), ягоды (черника, ежевика, клюква, малина, земляника), цитрусовые (лимоны, грейпфруты, лаймы, мандарины, апельсины, кумкват) и другие фрукты (спелые бананы, киви, ананасы). В зависимости от чувствительности пациента к фруктозе допускается употребление небольшого количества проблемной пищи, если она не является основным ингредиентом блюда [26].

2. Лизосомные болезни накопления

Лизосомные болезни накопления – группа, включающая около 40 редких наследственных метаболических заболеваний, обусловленных нарушением функции лизосом в результате недостаточности какого-либо фермента, участвующего в метаболизме липидов, гликопротеинов, мукополисахаридов. Клинические проявления при лизосомных болезнях накопления различаются в зависимости от конкретного нарушения. Они могут включать симптомы поражения ЦНС, печени, селезенки, легких, сердца и костей [30]. В данном обзоре представлено описание тех лизосомных болезней накопления, которые сопровождаются нарушением функции печени.

Болезнь Ниманна-Пика

Болезнь Ниманна-Пика (БНП) входит в подгруппу лизосомных болезней накопления, называемую сфинголипидозы, или болезни накопления липидов. Морфологическим

признаком БНП являются специфические клетки – «пенистые» гистиоциты, возникающие в результате накопления сфингомиелина. Впервые описание пациента с признаками этой болезни было сделано Альбертом Ниманном (Niemann) в 1914 г., Людвиг Пик (Pick) описал морфологию заболевания в 1926 г. [31, 32].

Различают 3 типа БНП – А (классический инфантильный тип), В (висцеральный тип) и С (подострый/ювенильный тип).

БНП типов А и В – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное недостаточностью лизосомной сфингомиелиназы. Недостаточность кислой сфингомиелиназы приводит к нарушению расщепления и накоплению сфингомиелина (компонент мембраны клеток и органелл), холестерина и ряда фосфолипидов в лизосомах клеток различных органов, что приводит к тяжелому поражению печени, селезенки, костного мозга, легких, головного мозга [5, 33].

БНП типа А – инфантильный нейродегенеративный фенотип. БНП типа В характеризуется обычно отсутствием неврологических поражений, относительно поздним появлением гепатоспленомегалии и длительной выживаемостью. Ген *SMPD1*, ассоциированный с развитием БНП типов А и В, картирован на хромосоме 11p15.4-15.1 [34]. При БНП типа В выявляется мутация *p.R608del (DeltaR608)*. БНП типа С изначально диагностировалась на основании классических гистопатологических изменений (наличие «пенистых» гистиоцитов и повышение содержания тканевого сфингомиелина) наряду с медленно прогрессирующим неврологическим поражением. В настоящее время понятно, что БНП типа С клинически, биохимически и генетически отличается от БНП типов А и В. При БНП типа С биохимический дефект в результате генетических мутаций приводит к нарушению транспорта внутриклеточного холестерина и гликосфинголипидов с последующей их аккумуляцией в клетках печени, селезенки и головного мозга. Снижение активности кислой сфингомиелиназы является вторичным. Один ген (*NPC1*), отвечающий за развитие БНП типа С у 95% больных, локализован на хромосоме 18q11 [35], другой ген (*NPC2*) – на 14q24.3. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Инфантильный и висцеральный типы БНП (типы А и В) распространены с частотой приблизительно 1 : 250 000 новорожденных, при этом БНП типа А чаще диагностируется в популяции евреев-ашкенази. Распространенность БНП типа С в популяции составляет 1 : 150 000 [36].

БНП типа А. При этом типе БНП выявляется практически полное отсутствие сфингомиелиназы (менее 1% от нормальных значений). В первые недели жизни появляются клинические симптомы, включающие отсутствие аппетита, гипотрофию, выраженную гепатоспленомегалию, диарею. Вследствие внутрипеченочного холестаза отмечается иктеричность кожных покровов и склер. При рентгенографии выявляются диффузные инфильтраты в легких. Часто (50% случаев) при офтальмологическом обследовании обнаруживается макулярная дегенерация сетчатки (симптом «вишневой косточки»). Имеет место прогрессирующее поражение ЦНС (задержка психомоторного развития, потеря приобретенных навыков). Дети умирают в возрасте от 2 до 3 лет от тяжелых инфекций или поражения ЦНС.

БНП типа В. Характеризуется более поздним началом, возможностью незначительно выраженной клинической манифестации, что связано с наличием умеренно выраженной недостаточности кислой сфингомиелиназы (10% от нормального уровня).

Основные клинические проявления: прогрессирующая гепатоспленомегалия, гиперспленизм с тромбоцитопенией, частые бронхопневмонии, бронхообструктивный синдром. Редко развиваются умственная отсталость, парциальные нарушения когнитивных функций, возможны гиперкинезы, церебеллярная атаксия. Биохимические изменения включают снижение концентрации липопротеидов высокой плотности, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию [37]. Больные обычно умирают в возрасте 7–20 лет в результате легочной и печеночной (редко) недостаточности, кровотечения или присоединения интеркуррентных инфекций.

БНП типа С. Возраст начала заболевания может варьировать от нескольких месяцев до 18 лет. В неонатальном периоде возможна транзиторная холестатическая желтуха. Впоследствии развивается прогрессирующая гепатоспленомегалия. В сыворотке крови – увеличение уровня АЛТ. Активность кислой сфингомиелиназы составляет 30% от нормы.

Первые признаки поражения ЦНС проявляются в 7–8 лет нарушением поведения, атаксией, мышечной дистонией. Далее присоединяются супраорбитальная офтальмоплегия, дизартрия, дисфагия, впоследствии – судорожный синдром, спастический тетрапарез, в терминальных стадиях – кататония, децеребрационная ригидность, кахексия. Развивается прогрессирующая деменция.

Летальный исход обычно происходит на втором десятилетии жизни на фоне аспирационной пневмонии, кахексии, интеркуррентных инфекций.

Лабораторная диагностика позволяет подтвердить диагноз БНП различных типов. В общем анализе крови при БНП выявляются микроцитоз, анемия, тромбоцитопения, иногда – лейкопения. В сыворотке крови имеет место увеличение содержания печеночных трансаминаз, ЛДГ, у части больных – билирубина.

В лейкоцитах и кожных фибробластах определяется снижение (различной выраженности) активности кислой сфингомиелиназы. Гистохимическое исследование выявляет наличие «пенистых» гистиоцитов (в результате накопления сфингомиелина) в пунктате спинного мозга, биоптатах печени.

Методы молекулярно-генетической диагностики БНП всех типов включают прицельный мутационный и секвенационный анализы, что позволяет определить мутацию в 99% случаев у лиц с ферментативно подтвержденной недостаточностью кислой сфингомиелиназы.

Терапия симптоматическая, имеет поддерживающий характер и может помочь несколько повысить уровень жизни пациента. Трансплантация костного мозга применяется в ряде случаев при БНП типа В. В перспективе возможно внедрение заместительной ферментной терапии и генотерапии.

Генетическое консультирование и тестирование рекомендуется для родителей, которые, по данным семейного анамнеза, могут рассматриваться как носители гена БНП.

Болезнь Вольмана

Это крайне редкое наследственное заболевание обусловлено недостаточностью лизосомной кислой липазы во всех клетках, кроме эритроцитов. Тип наследования – аутосомно-рецессивный, распространенность составляет 1 : 350 000 новорожденных [38, 39]. Впервые болезнь была описана Моше Вольманом (Wolman) в 1961 г. [40], и с тех пор лишь около 50 случаев болезни Вольмана имеются в медицинской литературе.

Ген фермента (*LIPA*) локализован на хромосоме 10q22.2-22.3, описано более 20 его мутаций. Недостаточность фермента нарушает гидролиз эфиров холестерина в лизосомах, что приводит к изменению обмена липопротеинов, накоплению липидов (эфиров холестерина и триглицеридов) в лизосомах, гибели клеток [5, 8].

Болезнь Вольмана характеризуется выраженным дефицитом кислой липазы, в то время как при наличии резидуальной активности фермента развивается иная клиническая форма – болезнь накопления эфиров холестерина (*cholesteryl ester storage disease, CESD*).

Болезнь Вольмана манифестирует в неонатальном периоде или на первом году жизни рвотой, диареей, иногда – желтухой. Выражена грубая задержка психомоторного и физического развития, гиперрефлексия. Дети имеют большой, выступающий живот, гепатоспленомегалию. Важным диагностическим признаком является увеличение надпочечников с их кальцификацией. Развивается прогрессирующая анемия. Прогноз неблагоприятный, смерть наступает в возрасте до одного года [41].

Болезнь накопления эфиров холестерина характеризуется более поздним началом (5–15 лет), отсутствием неврологической симптоматики [41]. Основными клиническими проявлениями являются гепатоспленомегалия, увеличение активности печеночных трансаминаз, фиброз или цирроз печени. Кальцификация надпочечников выявляется редко.

При обеих клинических формах имеют место типичные биохимические изменения (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия), гистологические признаки («пенистые» клетки в биоптате костного мозга, клетках селезенки и лимфоузлов), морфологические изменения в печени (увеличение и вакуолизация гепатоцитов и купферовских клеток, большое число пенистых гистиоцитов, перипортальный фиброз и цирроз).

Специфическая диагностика включает тест на кислую липазу (в лейкоцитах или культивированных фибробластах) и/или секвенирование ДНК. Возможна антенатальная диагностика при определении фермента в клетках ворсинок хориона или при мутационном анализе.

Терапия симптоматическая. Лечебное питание рекомендуется вводить внутривенно. При нарушении функции надпочечников назначают гормонотерапию, при анемии – переливание крови, при выраженной спленомегалии показана спленэктомия.

Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы (МПС) – это гетерогенная группа лизосомных болезней накопления, характеризующаяся нарушением внутрилизосомного катаболизма гликозаминогликанов по причине недостаточности лизосомных фермен-

тов [8]. Накопление гликозаминогликанов в лизосомах обуславливает нарушение нормального функционирования и гибели клеток различных органов и тканей [5, 8].

Частота встречаемости МПС в различных популяциях составляет от 1 : 25 000 до 1 : 100 000 [42]. В соответствии с современной классификацией выделяют 7 типов МПС, у большинства из них характер наследования – аутосомно-рецессивный, у МПС типа II – X-сцепленный рецессивный.

Клиническая картина МПС развивается постепенно, с возрастом состояние ребенка становится все более тяжелым за счет вовлечения в патологический процесс новых органов. Классический фенотип формируется при тяжелых формах заболевания к 3–4 годам жизни, при легких формах – к школьному возрасту.

Для всех типов МПС, за исключением типа IV, характерно изменение лица по типу гарголизма. Определяются изменения скелета по типу множественного дизостоза, выраженность скелетных деформаций зависит от типа МПС и от тяжести клинической картины. Печень при МПС за счет внутри-

клеточного накопления гликозаминогликанов увеличивается в размерах, но, как правило, без заметного нарушения ее функции. В табл. 2 дана характеристика различных типов МПС, протекающих с гепатоспленомегалией.

Диагностика МПС осуществляется при определении спектра гликозаминогликанов в моче (количественное содержание, электрофорез), выявлении лизосомных ферментов в биологических жидкостях и клеточных культурах, проведении молекулярно-генетического анализа (определение частых мутаций, при необходимости – полное секвенирование гена) [42].

Лечение зависит от характера патологии и типа МПС. При МПС типов I, II, VI проводят ферментозаместительную терапию. Симптоматическая терапия направлена на уменьшение выраженности тяжелых проявлений заболевания и повышение качества жизни пациентов. Показано наблюдение специалистов разного профиля (пульмонолог, кардиолог, ортопед, гастроэнтеролог, психоневролог, сурдолог, окулист, хирург, психолог и др.). Обязательна дыхательная гимнастика,

Таблица 2. Мукополисахаридозы (МПС), ассоциированные с наличием гепатоспленомегалии

Название болезни	Недостаточность фермента	Возраст манифестации	Клинические проявления	Гепатоспленомегалия	Исход
МПС типа I, синдром Гурлер–Шейе (Hurler–Scheie)	α-L-Идуронидаза	Синдром Гурлер: 6 мес–1 год. Синдром Шейе: школьный возраст	Синдром Гурлер: огрубление черт лица по типу гарголизма, задержка психомоторного и физического развития, прогрессирующая тугоподвижность суставов, частые инфекции дыхательных путей, поражение сердца, органов слуха и зрения (помутнение роговицы), утрата приобретенных навыков, деменция. Синдром Шейе: симптоматика выражена более умеренно.	Синдром Гурлер: выражена умеренно. Синдром Шейе: отсутствует или выражена слабо	Синдром Гурлер: летальный исход к 8–10 годам жизни Синдром Шейе: нормальная продолжительность жизни, частые ортопедические нарушения
МПС типа II, синдром Хантера (Hunter)	Идуронат-2-сульфатаза	Первые годы жизни	Симптоматика, подобная синдрому Гурлер, за исключением помутнения роговицы. Более легкие варианты встречаются редко при отсутствии психического регресса	При тяжелых формах – умеренная, при легких – отсутствует или выражена слабо	При тяжелых формах – летальный исход в подростковом возрасте, при легких – нормальная продолжительность жизни
МПС типа III, синдром Санфилипо (San Fillipo)		2–3 года	Незначительное огрубление черт лица, нарушения поведения, гиперактивность, агрессивность, нарушения сна, быстрый регресс психомоторного развития, деменция, судорожный синдром. В терминальных стадиях – спастический тетрапарез, кахексия.	При всех типах отсутствует или выражена слабо	Больные умирают к 20 годам на фоне тяжелых ментальных нарушений
III A	Гепаран-N-сульфатаза				
III B	N-Ацетил-α-глюкозаминидаза				
III C	Ацетил-КоА-глюкозамин N-ацетилтрансфераза				
III D	N-ацетил-глюкозамин-6-сульфатаза				
МПС типа IV синдром Моркио (Morquio)		2–4 года	Тяжелая деформация скелета, задержка роста, помутнение роговицы, нейросенсорная тугоухость, остеопороз, недостаточность аортальных клапанов. Опасная для жизни цервикальная миелопатия.	Выражена умеренно	Больные погибают к 30 годам или раньше на фоне явлений цервикальной миелопатии или сердечно-легочной недостаточности
IV A	Галактозо-6-сульфатаза				
IV B	β-Галактозидаза				
МПС типа VI, синдром Марото–Лами (Maroteaux–Lamy)	Галактозамин-4-сульфатаза	2–4 года	Деформация скелета, подобная синдрому Гурлер, но без обратного психического развития. Поражение сердца, помутнение роговицы.	Выражена слабо	Тяжелые формы: летальный исход в подростковом возрасте. Легкие формы: нормальная продолжительность жизни
МПС тип VII, синдром Слая (Sly), встречается очень редко	β-Глюкуронидаза	1–2 года	Вариабельный фенотип: от гидроцефалии до легких форм, подобных МПС типа I	Выражена умеренно	Зависит от тяжести процесса

лечебная физкультура, массаж, ношение специальной ортопедической обуви, подбор слуховых аппаратов. Очень важна социальная реабилитация пациентов и членов их семьи.

GM-1 ганглиозидоз

Заболевание впервые описано в 1959 г. A.Graid и R.M.Norman, позже, в 1964 г. – В.Н.Landing [43]. GM1-ганглиозидоз ассоциирован с недостаточностью лизосомной β-галактозидазы во всех органах и тканях (ген *GLB1* картирован на 3p21-p14.2) [8]. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Недостаточность фермента приводит к нарушению распада в лизосомах одного из ганглиозидов – компонента мембраны нейронов, и кератансульфата – компонента гликозаминогликанов экстраклеточного матрикса хрящевой ткани [43].

Выделяют 3 формы болезни: классическая инфантильная, ювенильная и хроническая. Поражение печени в виде гепатомегалии описано при инфантильной форме. Основные клинические проявления инфантильной формы: резкое снижение двигательной активности, гипотрофия, тяжелая мышечная гипотония. Позже присоединяется прогрессирующая задержка психомоторного развития, изменение лица по типу гаргоилизма, множественные скелетные дисплазии по типу дизостоза, иногда – кардиомиопатия. Со второго полугодия жизни выявляется прогрессирующая гепатоспленомегалия, обусловленная накоплением галактозосодержащих олигосахаридов. На втором году жизни развивается судорожный синдром. В половине случаев на глазном дне выявляется дегенерация макулы по типу «вишневой косточки». В биоптате костного мозга, печени обнаруживаются «пенистые» клетки. При биохимической диагностике определяется снижение активности лизосомной бета-галактозидазы в лейкоцитах, повышение активности кислой фосфатазы, хитотриазидазы. В анализе мочи – олигосахаридурия.

Частых мутаций в гене *GLB1* не описано. Возможно проведение полного секвенирования гена.

Терапия симптоматическая. Прогноз неблагоприятный, смерть наступает в возрасте до 3-х лет.

(продолжение в следующем номере)

Литература

- Goppert F. Galaktosurie nach Milchzuckergabebei angeborenem, familiaerem chronischem Leberleiden. *Klin. Wschr.* 1917; 54: 473–7.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. СПб., 2001.
- Aitken D.A., Ferguson-Smith M.A. Intrachromosomal assignment of the structural gene for GALT to the short arm of chromosome 9 by gened dosage studies. (Abstract). *Cytogenet. Cell Genet.* 1979; 25: 131.
- Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Бушуева Т.В. и др. Клиника, дифференциальная диагностика и лечение галактоземии у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2008; 8(5): 71–4.
- Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М., 2005; 364.
- Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю., Байдакова Г.В. Галактоземия, тип 1: клинические проявления, диагностика и лечение. В кн. «Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике». Новосибирск: Альфа Виста, 2006; 155–60.
- Ridel K.R., Leslie N.D., Gilbert D.L. An updated review of the long-term neurological effects of galactosemia. *Pediatr. Neurol.* 2005; 33(3): 153–61.

- Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. The metabolic and molecular bases of Inherited Diseases. 8th. ed., McGraw-Hul. Inc., Health Professions Division, 2004.
- Holton J.B., Walter J.H., Tyfield L.A. Galactosemia. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (eds.): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol. II. New York: McGraw-Hill (7th ed.) 2001; 1553–87.
- Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей. М., 1998.
- Современные подходы к организации лечебного питания при галактоземии у детей. Методические рекомендации Минздравсоцразвития РФ. М., 2007; 31.
- Walter J.H., Collins J.E., Leonard J.V. Recommendation for the management of galactosaemia. *Arch Dis Child* 1999; 80: 93–6.
- Zlatunich C.O., Packman S. Galactosemia: early treatment with an elemental formula. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28: 63–168.
- Levy H.L., Sepe S.J., Shih V.E., et al. Sepsis due to Escherichia coli in neonates with galactosemia. *New Eng. J Med.* 1977; 297: 823–5.
- Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Рыбакова Е.П., и др. Современные подходы к организации диетотерапии при галактоземии у детей. *Вопросы детской диетологии* 2008; 6: 2.
- Новиков П.В. «Галактоземия» в пособии для врачей «Питание здорового и больного ребенка» под ред. Тутельяна В.А., Коны И.Я., Каганова Б.С. М., 2007; 103–5.
- Chambers R.A., Pratt R.T. Idiosyncrasy to fructose. *Lancet*, 1956; 271(6938): 340.
- James S.P., Rellos P., Ali M. Neonatal screening for hereditary fructose intolerance: frequency of the most common mutant aldolase B allele (A149P) in British population. *J Of Medical Genetics.* 1996; 33: 837–41.
- Bagnell P., HugG., Walling L., et al. Biochemical and morphologic observations in severe infantile fructose intolerance. *Pediatr. Res.* 1974; 8: 156.
- Fernstrom J.D. Branched-chain amino acids and brain function. *J Nutr.* 2005; 135(6 Suppl): 1539S–46S.
- Cox T.M. The genetic consequences of our sweet tooth. *Nature Reviews Genetics* 2002; 6: 481–7.
- McKusick V.A. Mendelian inheritance in man. 10th. ed., Baltimor,MD, Johns Hopkins University Press, 1994.
- Froesch E.R., Wolf H.P., Baitsch H., et al. Hereditary fructose intolerance: inborn defect of hepatic fructose-1-phosphate splitting aldolase. *Am. J Med.* 1963; 34: 151.
- Mock D.M., Perman J.A., Thaler M.M., et al. Chronic fructose intoxication after infancy in children with hereditary fructose intolerance: a cause of growth retardation. *N. Engl. J med.* 1983; 309: 764.
- Odievre M., Gentil C., Gautier M., et al. Hereditary fructose intolerance in childhood. *American J. of diseases in children.* 1978. 132; 605.
- Gibson P.R., Newnham E., Barrett J.S., Shepherd S.J., Muir J.G. (2007). Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 25 (4): 349–63.
- Skoog S.M., Bharucha A.E. Dietary fructose and gastrointestinal symptoms: a review. *Am. J Gastroenterol.* 2004; 99(10): 2046–50.
- Shepherd S.J., Gibson P.R. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *Journal of the American Dietetic Association* 2006; 106(10): 1631–9.
- Ledochowski M., Widner B., Murr C., et al. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Scand. J Gastroenterol.* 2001; 36(4): 367–71.
- Winchester B., Vellodi A., Young E. The molecular basis of lysosomal storage diseases and their treatment. *Biochem Soc Trans,* 2000; 28(2): 150–4.
- Niemann A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, Berlin, NF, 1914; 79: 1–10.
- Pick L. Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Krankheiten (die lipiodzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhypoplasie der Milz). *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde*, Berlin, 1926, 29: 519–627.

33. Pavlu-Pereira H., Asfaw B., Poupetova H., et al. Acid sphingomyelinase deficiency. Phenotype variability with prevalence of intermediate phenotype in a series of twenty-five Czech and Slovak patients. A multi-approach study. *J Inher. Metab. Dis.* 2005; 28: 203–27.
34. Simonaro C.M., Desnick R.J., McGovern, et al. The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations. *Am. J Hum. Genet.* 2002; 71: 1413–9.
35. Garver W.S., Francis G.A., Jelinek D., et al. The National Niemann-Pick C1 Disease Database: report of clinical features and health problems. *Am. J Med. Genet.* 2007; 143A: 1204–11.
36. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., et al. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA* 1999; 281: 249–54.
37. Sparks S.E. Inherited disorders of glycosylation. *Clinical Genetics and Biochemical Genetics, Medical Genetics Branch, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA.*
38. Aslandis C., Ries S., Fehringer P. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by lysosomal acid lipase activity. *Genomics* 1996; 33: 85–93.
39. Anderson R.A., Bryson G.M., Parks J.S. Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesterol storage disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 1999; 68: 333–45.
40. Wolman M., Sterk V.V., Gatt S., et al. Primary family xanthomatosis with involvement and calcification of the adrenals: report of two more cases in siblings of a previously described infant. *Pediatrics* 1961; 28: 742–57.
41. Assman G., Seedorf U. Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesterol storage disease. In: *The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease*, 8th edn (eds C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S.Sly et al) pp. 3551–3572. McGraw-Hill, New York.
42. Muenzer J. The mucopolysaccharidose; a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004; 43: 527–34.
43. Landing B.H., Silverman F.N., Craig, et al. Familial neurovisceral lipidosis. An analysis of eight cases of a syndrome previously reported as «Hurler-variant», «pseudo-Hurler disease» and «Tay-Sachs disease with visceral involvement». *Am. J Dis. Child.* 1964; 108: 503–22.

Информация о соавторах:

Журкова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы генетических исследований лаборатории мембранологии Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
Телефон: (499) 134-0345

Павловская Елена Вячеславовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии НИИ питания РАМН
Адрес: 115446, Москва, Каширское шоссе, 21
Телефон: (499) 613-7101

Каганов Борис Самуилович, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии и заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ питания РАМН
Адрес: 115446, Москва, Каширское шоссе, 21
Телефон: (499) 613-9257

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Инфекции мочевыводящих путей у детей в возрасте 1–3 месяцев можно лечить амбулаторно

При инфекциях мочевыводящих путей (ИМП), сопровождающихся фебрильной температурой, у детей в возрасте 1–3 мес общепринятой практикой является госпитализация и внутривенное назначение антибиотиков. Для определения возможности эффективной терапии ИМП у данной категории пациентов в условиях дневного стационара учеными из Медицинского центра Университета Монреала (Канада) было проведено когортное исследование, включавшее 118 детей в возрасте 30–90 дней с предполагаемыми ИМП.

Всем детям назначали терапию внутривенными антибиотиками, при этом 43,2% детей ($n = 51$) были госпитализированы, а 56,8% ($n = 61$) получали лечение на базе дневного стационара. Среди детей, проходивших лечение на базе дневного стационара (средний возраст – 66 дней, диапазон – от 33 до 85 дней), диагноз ИМП был подтвержден у 86,6%. У 84,5% детей из мочи была выделена *Escherichia coli*, у 6 детей была выявлена бактериемия, причем у 5 из них – также обусловленная *E. coli*.

У пациентов дневного стационара средняя продолжительность внутривенного введения антибиотиков составила 2,7 дней, а среднее число посещений клиники – 2,9 (учитывая визиты для проведения микционной цистоуретрографии). Комплаентность в данной группе пациентов составила 98,3%, и лишь у 8,6% детей были проблемы с внутривенным введением антибиотиков. Среди пациентов дневного стационара с подтвержденным диагнозом ИМП лечение было успешным у 86,2%: были посещены все визиты, отмечена положительная динамика состояния, нормализация температуры тела в течение 48 ч от момента начала лечения, получены отрицательные результаты контрольных анализов мочи и крови, и ни один из пациентов не был госпитализирован.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали возможность проведения эффективной терапии внутривенными антибиотиками ИМП, сопровождающихся фебрильной температурой, у детей 1–3-месячного возраста в условиях дневного стационара. Представленный подход позволяет значительно снизить необходимость госпитализации детей 1–3 мес с предполагаемыми ИМП.

Doré-Bergeron M.J., et al.

Urinary tract infections in 1- to 3-month-old infants: ambulatory treatment with intravenous antibiotics.

Pediatrics 2009; 124: 16–22.

www.antibiotic.ru