

Наследственные метаболические болезни печени*:

3. Нарушения промежуточного метаболизма;

4. Редкие генетические заболевания, протекающие с поражением печени

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

¹НИИ питания РАМН, Москва;

²Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Генетические нарушения метаболизма, вызывающие поражение печени, обычно имеют тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. Однако своевременная диагностика болезни и раннее назначение специфического лечения позволяют продлить и даже сохранить жизнь ребенка. В статье представлена характеристика наследственных нарушений промежуточного метаболизма и некоторых других редких генетических заболеваний, протекающих с поражением печени. Описаны современные подходы к диагностике и терапии этой группы заболеваний.

Ключевые слова: тирозинемия, метилмалоновая ацидемия, недостаточность среднецепочечной ацил-КоА, синдром Рейе, Рейе-подобный синдром, абеталипопротеинемия, синдром Целльвегера, дети, печень

Congenital metabolic diseases of the liver:

3. Disorders of intermediate metabolism;

4. Rare genetic diseases associated with liver damage

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

Genetic disorders of metabolism causing liver damage, as a rule, have a severe course and an unfavorable outcome. However, early diagnosis of disease and administration of specific treatment permit to prolong and even preserve a child's life. The article presents a characteristic of congenital diseases of intermediate metabolism and some other rare genetic diseases associated with liver damage. Modern approaches to diagnosing and treatment of this group of diseases are described.

Key words: tyrosinemia, methylmalonic acidemia, medium-chain acyl-CoA deficiency, Reye's syndrome, Reye's-like syndrome, abetalipoproteinemia, Zellweger syndrome, children, liver

Генетические болезни обмена веществ, протекающие с поражением печени, представлены обширной группой наследственных заболеваний моногенного характера. Заболевания возникают в результате мутаций структурных генов, что приводит к накоплению, отсутствию или недостаточному синтезу в организме одного или нескольких метаболитов. Большинство наследственных метаболических болезней наследуются по аутосомно-рецессивному типу, часть из них имеет X-сцепленный тип наследования. Ранняя диагностика заболеваний этой группы позволяет своевременно назначить специфическое лечение для улучшения прогноза заболевания и сохранения жизни ребенка.

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 24.11.2009 г.

3. Нарушения промежуточного метаболизма

Различные нарушения промежуточного метаболизма связаны с изменением катаболизма аминокислот и органических кислот, окисления жирных кислот, цикла образования мочевины. Некоторые из этих заболеваний протекают с поражением печени, выраженным в различной степени – от биохимической дисфункции печени до острой печеночной недостаточности.

Тирозинемия

Тирозинемия – наследственное заболевание аминокислотного обмена, связанное с нарушением расщепления аминокислоты тирозина и клинически проявляющееся поражением печени, почек и нарушением психического развития. Первое описание клинического случая «врожденного цирроза печени

*Окончание. Начало – «Вопросы практической педиатрии», 2009, т. 4, №5, с. 28–37.

с почечными канальцевыми дефектами, подобными таковым при синдроме Фанкони» было сделано в 1956 г. [1].

Позже было установлено, что тирозинемия – генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным путем передачи. В зависимости от уровня дефекта метаболизма тирозина выделяют 3 типа тирозинемии, вызванных недостаточностью различных ферментов и проявляющихся различными клиническими симптомами.

Тирозинемия типа I (гепаторенальная форма) клинически характеризуется поражением гепатоцитов с быстрым формированием цирроза печени [2, 3]. Основными клиническими проявлениями тирозинемии типа II является патология глаз, кожные нарушения и неврологические осложнения. Тирозинемия типа III – очень редкая форма заболевания, характеризующаяся судорогами, атаксией, умственной отсталостью [2].

Распространенность тирозинемии типа I составляет приблизительно 1 на 100 000 человек в популяции. Болезнь чаще встречается среди франкоязычных канадцев в Квебеке (1 на 16 000) с наиболее высокой распространенностью в регионе Saguenay-Lac-Saint-Jean (1 случай на 1846 человек) [4, 5]. Тирозинемия типа II встречается реже, чем у одного из 250 000 человек, тирозинемия типа III –

крайне редко (имеются сообщения лишь о нескольких случаях заболевания).

Этиология и патогенез. В норме тирозин синтезируется из фенилаланина, который является незаменимой аминокислотой. Цепь последовательных трансформаций, происходящих под влиянием ряда ферментов, завершается образованием фумарилацетоуксусной кислоты, которая при участии фермента фумарилацетоацетатгидролазы в промежуточном звене цикла Кребса преобразуется в фумаровую и ацетоуксусную кислоты (рисунок). Окисление двух последних продуктов до углекислого газа и воды в норме приводит к полной утилизации тирозина [6].

Нарушение обмена тирозина обычно ассоциируется с повышенным уровнем тирозина в крови. Поскольку тирозин синтезируется из фенилаланина, интенсивность его накопления при тирозинемии зависит от потребления продуктов, содержащих фенилаланин или тирозин. В зависимости от уровня тирозина в крови и степени нарушения клубочковой фильтрации может отмечаться гипертирозинурия, гиперфенилаланинурия и гиперметиониурия.

Причиной тирозинемии типа I является наследственный дефицит фумарилацетоацетатгидролазы, что вызывает на-

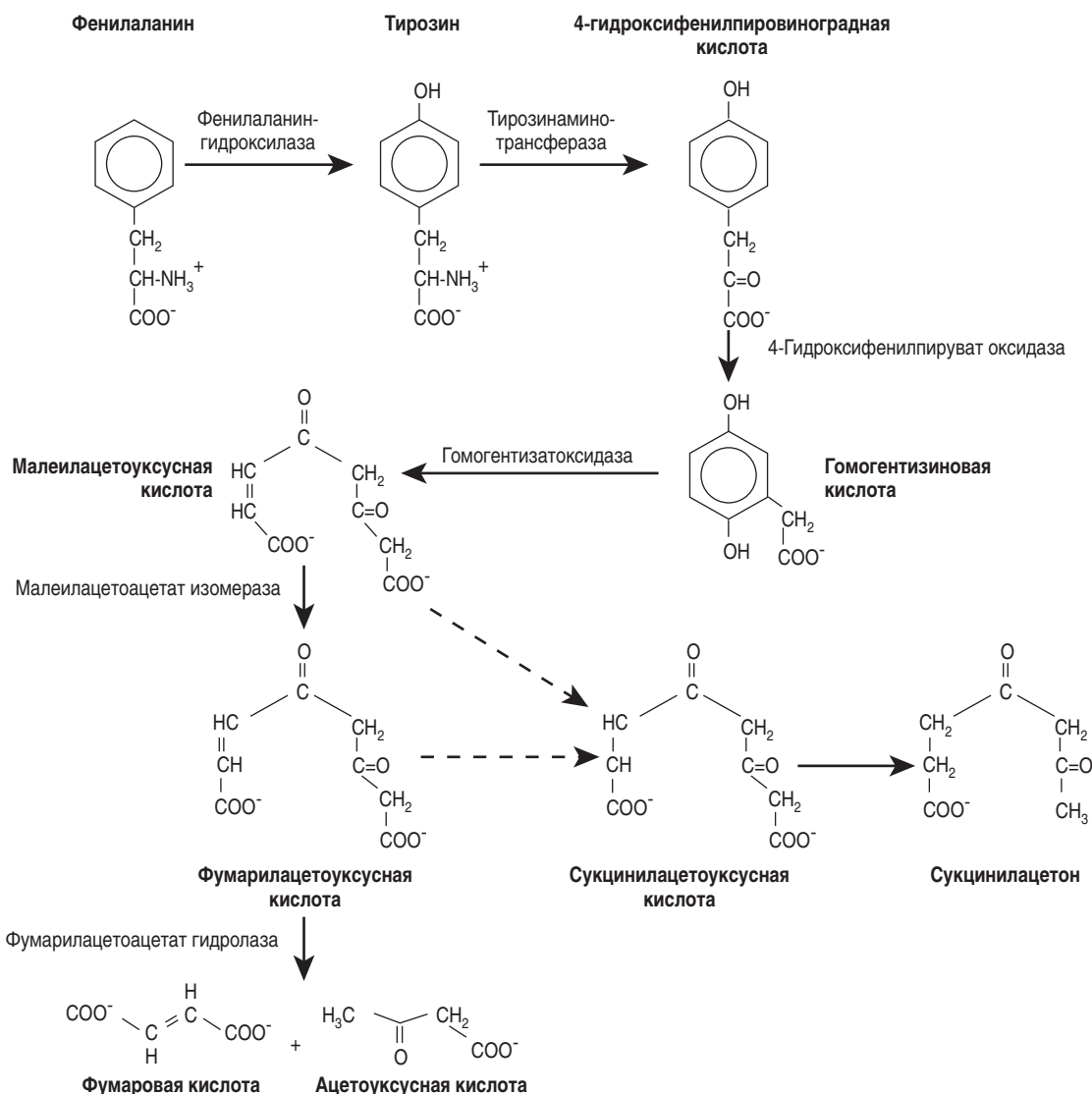


Рисунок. Метаболизм фенилаланина и тирозина.

рушение преобразования фумарилацетоацетата в фумаровую и ацетоуксусную кислоты [7]. Был выделен и изучен структурный ген фумарилацетоацетатгидролазы (ген *FAH*), локализованный на хромосоме 15q23-q25; описаны несколько его мутаций [8, 9].

Возникающее при тирозинемии типа I накопление токсичных метаболитов приводит к возникновению соответствующей клинической картины – циррозу печени и гломерулосклерозу [4, 10–12]. В почечных канальцах происходит нарушение процесса реабсорбции фосфатов.

Развитие тирозинемии типа II, вызываемой недостаточностью фермента тирозинаминотрансферазы, ассоциируется с геном *TAT*. Эта форма болезни проявляется поражением глаз, кожи, нарушением психического развития.

Тирозинемия типа III возникает при наличии недостаточности фермента 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы, кодируемой геном *HPD*. Этот фермент превращает продукт обмена тирозина 4-гидроксифенилпируват в гомогентизиновую кислоту.

Клиника. Тирозинемия типа I подразделяется на острую и хроническую клинические формы. Развитие острых летальных или хронических форм обусловлено различными мутациями гена фумарилацетоацетатгидролазы.

При острой форме в большинстве случаев признаки заболевания проявляются уже в первые месяцы жизни. Заболевание характеризуется острой манифестацией, появляются рвота, диарея, дегидратация, увеличение объема живота. Имеют место грубая задержка физического развития, гипотрофия, лихорадка, мышечная гипотония. Отмечаются рвота, желтуха, гепатомегалия, спленомегалия, асцит, иногда – одышка, обусловленная метаболическим ацидозом. Развиваются неврологические нарушения (от гипервозбудимости до летаргии), задержка психомоторного развития. У ряда пациентов выявляют так называемый «капустный» запах тела, возникающий вследствие нарушения обмена метионина. У некоторых детей с острой формой болезни также могут встречаться проявления рахита, почти у всех пациентов имеется анемия. Сопутствующие инфекционные заболевания могут провоцировать развитие острых печеночных кризов: на фоне фебрильной лихорадки быстро развивается желтуха, асцит, желудочно-кишечные кровотечения. Гипопротеинемия, гипогликемия и снижение факторов свертывания приводят к отекам, асциту, кровоточивости. В терминальной стадии наблюдаются анемия, желтуха, гематурия [13, 14]. В крови обнаруживается α -фетопроtein. Характерны гипераминоацидемия и гипераминоацидурия с преобладанием тирозина, фенилаланина и метионина. Выявляются нарушения минерального обмена: повышение активности щелочной фосфатазы, снижение содержания фосфора в крови и увеличение его выделения с мочой, гиперкальциурия [2, 14]. Прогноз неблагоприятный, более половины детей не доживают до 1 года. Смерть наступает от печеночной недостаточности, кровотечения или гепатоцеллюлярной карциномы [15].

Хроническая форма отличается от острой более поздней клинической манифестацией. Развиваются цирроз печени, хроническая печеночная недостаточность. Витамин D-резистентный рахит нередко является одним из основных проявлений болезни. Могут иметь место приступы гипертензии, связанные с увеличенной продукцией катехоламинов, гипер-

трофическая кардиомиопатия. Отмечается отставание психомоторного развития. Неврологические проявления характеризуются парестезиями, паралитической непроходимостью кишечника, иногда – острыми приступами периферической полинейропатии [16, 17].

Частым осложнением хронической формы тирозинемии типа I является гепатокарцинома, которая развивается у трети больных. Основным фактором, который определяет ее развитие, является продолжительность болезни [18], однако есть данные, свидетельствующие о том, что некоторые больные уже в возрасте 2 лет имеют множественные микрокарциномы в печени [19].

При морфологическом исследовании могут выявляться различные патологические изменения в печени, включая воспаление, жировую инфильтрацию, псевдокистозные образования, признаки цирроза и гепатокарциному. Может иметь место гиперплазия поджелудочной железы, в частности островков Лангерганса. Почка обычно увеличена, гистологически обнаруживаются признаки тубулярной дегенерации [2].

Лабораторные исследования дают информацию о длительности заболевания, степени поражения органов, служат оценкой эффективности терапии. В биохимическом анализе крови уровни сывороточного билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и α -фетопротеина повышены. Отмечаются резкое увеличение концентрации тирозина на фоне общей гипераминоацидемии, гипохолестеринемия. Уровень аминокислот в крови может превышать нормальные значения уже при рождении.

В моче выявляют резкое (в 50–100 раз выше нормы) увеличение концентрации тирозина на фоне общей гипераминоацидурии, увеличение концентрации метаболитов фумарилацетоацетата – сукцинилацетона, пара-гидроксифенил-лактата, пара-гидроксифенилпирувата, пара-гидроксифенил-ацетата. Развивающийся синдром де Тони–Дебре–Фанкони в зависимости от степени дисфункции проксимальных почечных канальцев может проявляться глюкозурией, генерализованной аминоацидурией, фосфатурией, гиперкальциурией, гиперурикурией, дефицитом почечных катионов и бикарбонатов, гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, гипофосфатемией и гипоурикемией.

Продолжительность жизни у пациентов с хронической формой заболевания обычно не превышает 20 лет. Летальный исход происходит на фоне явлений печеночной недостаточности, неврологических кризов.

Тирозинемия типа II обычно развивается в возрасте 2–4 лет и проявляется обильным слезоотделением, фотофобией, покраснением глаз, наличием болезненных кожных образований на ладонях и подошвах. У половины детей имеет место задержка психического развития. Клиническая картина весьма редкой тирозинемии типа III характеризуется умеренным психическим недоразвитием, периодическими судорогами, атаксией.

Диагностика. Тирозинемия должна быть исключена у всех детей, в том числе первого года жизни, имеющих неясное заболевание печени или синдром Фанкони (проксимальный канальцевый ацидоз). Уровень тирозина плазмы оценивают, измеряя уровень аминокислот ионно-хроматографическим методом. Для оценки степени ренальной тубулярной

дисфункции проводят количественное определение аминокислот в моче. Исключение дефицита фумарилацетоацетатгидролазы требует определения экскреции органических кислот (сукцинилацетоацетата и сукцинилацетона) в моче методом газовой-жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Сукцинилацетон и связанные с ним метаболиты могут быть обнаружены радиохимическим методом при измерении способности мочи ингибировать δ -аминолевулиндегидратазу.

Активность фумарилацетоацетатдегидролазы определяется в лимфоцитах, эритроцитах, биоптате печени. Показано, что у пациентов с острой формой тирозинемии фумарилацетоацетатдегидролаза в печени не обнаруживается, тогда как небольшие его количества присутствуют у больных с хронической формой [20, 21].

Пренатальная диагностика тирозинемии возможна при измерении активности фумарилацетоацетатгидролазы в культивированных амниоцитах [22] или в хорионических ворсинках [23], а также при анализе амниотической жидкости на наличие сукцинилацетона методом ингибции α -левулинатдегидратазы [24] или методом газовой хроматографической масс-спектрометрии [25–27].

Диагноз тирозинемии также может быть поставлен на основании анализа мутаций гена фумарилацетоацетатгидролазы. При этом имеют значение такие факторы, как этническая принадлежность, место жительства, наличие расшифрованной мутации у близких родственников.

При проведении дифференциального диагноза между тирозинемией и другими болезнями печени надо иметь в виду, что поражение печени иной этиологии также может быть связано с нарушением обмена метионина, тирозина и фенилаланина. Так, гиперметионинемия, гипертирозинемия и гиперфенилаланинемия иногда выявляются у пациентов с галактоземией, наследственной непереносимостью фруктозы и болезнью Вильсона.

Лечение. Сразу после установления диагноза тирозинемии пациентам назначают диету с низким содержанием фенилаланина и тирозина. Уровень тирозина в плазме крови больного, получающего диетотерапию, не должен превышать 800 мкмоль/л [13]. Находясь на диете, бедной тирозином и фенилаланином, дети могут чувствовать себя достаточно хорошо и иметь минимальные клинические проявления.

Грудные дети получают специализированную молочную смесь без тирозина и фенилаланина. В дальнейшем из рациона исключают продукты с высоким содержанием белка. Для обеспечения потребности в белке в диету вводятся специальные смеси аминокислот, не содержащие фенилаланин и тирозин, или белковые гидролизаты с минимальным их содержанием. При этом возможно значительное уменьшение проявлений синдрома Фанкони.

Наиболее эффективным в лечении тирозинемии типа I, особенно при острой форме болезни, является трансплантация печени [28–30]. После этой операции клиническая симптоматика поражения печени, связанного с нарушением обмена тирозина, полностью исчезает. Решение вопроса о проведении трансплантации печени должно приниматься индивидуально, с учетом в каждом конкретном случае риска осложнений от оперативного вмешательства и вероятности развития печеночной недостаточности.

Надо учитывать, что после трансплантации печени у больных сохраняются тубулярная дисфункция почечных канальцев и проявления синдрома Фанкони с постоянной экскрецией сукцинилацетона и, в зависимости от тяжести поражения почек, эти пациенты могут по-прежнему нуждаться в диете с ограничением фенилаланина и тирозина [19, 29–31].

В 1992 г. S.Lindstedt et al. предложили использовать для лечения тирозинемии типа I препарат NTBC (2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогександион), препятствующий синтезу и дальнейшему метаболизму токсических продуктов обмена, таких как фумарилацетоацет и сукцинилацетон [32]. При использовании препарата в группе из 220 детей в течение 5 лет было показано существенное улучшение функции печени и почек у 90% пациентов [33, 34]. Был сделан вывод, что препарат может применяться с целью стабилизации состояния у детей с тирозинемией в период подготовки их к трансплантации печени. Кроме того, исследование продемонстрировало снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени у пациентов, которым NTBC назначали в возрасте до 2 лет [33].

Метилмалоновая ацидемия

Метилмалоновая ацидемия – заболевание из группы органических ацидемий, также называемых органическими ацидуриями.

Органические кислоты – карбоксилированные кислоты низкого молекулярного веса, которые являются метаболитами аминокислот, углеводов, жиров. Нарушение обмена органических кислот обусловлено дефектами катаболизма аминокислот с разветвленной цепью (изолейцина, лейцина и валина) и метаболизма пропионата.

Наиболее частые болезни из этого ряда – это метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия, изовалериановая ацидемия. Их комбинированная распространенность в популяции составляет 1 : 30 000–40 000. Для этих и ряда других нарушений обмена органических кислот нередким является вовлечение в процесс печени с соответствующей симптоматикой (гепатомегалия, иногда – спленомегалия, гипертрансаминаземия, жировая инфильтрация, холестаза) [35].

Метилмалоновая ацидемия (ацидурия) обусловлена недостаточностью фермента метилмалонил-КоА-мутазы в головном мозге, печени, почках, фибробластах, лейкоцитах (ген *MUT* картирован на хромосоме 6p12-p21.2) [36]. Заболевание характеризуется генетической гетерогенностью. Более редкие формы заболевания ассоциированы с генами *cbIA* (картирован на 4q31) и *cbIB* (картирован на 12q24). Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Распространенность составляет 1 : 50 000–100 000.

Недостаточность метилмалонил-КоА-мутазы ведет к нарушению превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, что сопровождается накоплением метилмалоновой кислоты в биологических жидкостях. Ее токсическое действие приводит к возникновению метаболического ацидоза и гиперамониемии, что обуславливает тяжелое поражение ЦНС.

У большинства детей заболевание манифестирует в neonatalный период рвотой, диспноэ, гипогликемической комой. Позже присоединяются мышечная гипотония, гипотрофия, задержка психомоторного развития, гепатомегалия, поражения почек, анемия, лейкопения, тромбоцитопения; раз-

вивается тяжелое поражение печени с возможным исходом в цирроз; часто присоединяются бактериальные инфекции.

При биохимической диагностике в крови выявляют метаболический ацидоз, лактат-ацидоз, гипераммониемию, гиперкетонемию, гипергликемию, увеличение концентрации метилмалоновой кислоты. В анализе мочи обнаруживают увеличение концентраций метилмалоновой и пропионовой кислот. Определяется снижение активности метилмалонил-КоА-мутаза в лейкоцитах и культуре кожных фибробластов.

Молекулярно-генетическая диагностика проводится путем определения частой мутации *N219Y* в гене *MUT*, возможно полное секвенирование гена.

Лечение в период кризов направлено на купирование метаболического ацидоза, нормализацию обмена глюкозы. Вне кризов больные получают диетотерапию с низким содержанием белка (0,5–1,5 г/кг/день), ограничением аминокислот (изолейцина, валина, метионина, треонина), включением цианокобаламина (1–2 мг/день) и L-карнитина (100 мг/день) [37].

При раннем начале заболевания или отсутствии требуемого лечения прогноз неблагоприятный, летальный исход возможен в возрасте до 3 лет.

Недостаточность среднепечочной ацил-КоА-дегидрогеназы

Недостаточность среднепечочной ацил-КоА-дегидрогеназы входит в группу болезней, связанных с нарушением окисления жирных кислот.

Митохондриальное β -окисление жирных кислот играет большую роль в производстве энергии, особенно во время голодания. Это комплексный процесс, включающий проникновение жирных кислот в клетку, их трансформацию в эфиры КоА и транспортировку в митохондрии, где β -окисление происходит с участием различных ферментов. Недостаточность одного из этих ферментов приводит к развитию нарушения метаболизма жирных кислот.

Недостаточность среднепечочной ацил-КоА-дегидрогеназы в тканях печени, сердца, скелетных мышц, фибробластах, лимфоцитах ведет к нарушению митохондриального β -окисления жирных кислот, сопровождается гипогликемией даже при кратковременном голодании, а также накоплением в митохондриях ацил-КоА-производных среднепечочных жирных кислот, оказывающих токсическое действие на ЦНС [38]. Ген фермента *ACADM* картирован на хромосоме 1p31 [39]. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Частота составляет 1 : 18 500 новорожденных [40].

Возраст манифестации заболевания варьирует от неонатального периода (у половины больных) до 10 лет. Болезнь начинается остро с «метаболического криза», включающего отказ от пищи, приступы рвоты, нарушение дыхания (диспноэ, тахипноэ, апноэ), летаргию; возможны кома, остановка сердца. Провоцировать появление тяжелых приступов болезни могут голодание, вирусные или кишечные инфекции [41].

Возможно развитие гепатомегалии (у 45–50% больных), стеатоза печени, печеночной недостаточности, фиброза печени [42, 43]. У половины больных наблюдаются энцефалопатия, судороги. У грудных детей возможно развитие летального исхода (синдром внезапной смерти младенца). Биохимические изменения включают увеличение концентрации печеночных трансаминаз, гипогликемию, гипераммониемию, гипо-

кетонемию, дикарбоновую ацидемию, снижение концентрации свободного карнитина, увеличение концентрации октаноилкарнитина. В моче в период кризов выявляются дикарбоновая ацидурия, ненасыщенные жирные кислоты.

Активность среднепечочной ацил-КоА-дегидрогеназы в культуре кожных фибробластов снижена. Молекулярно-генетическая диагностика возможна путем определения частых мутаций *K329E* и *Y42H* в гене *ACADM*, а также путем секвенирования гена [44, 45].

Лечение заключается в организации лечебного питания с частым приемом пищи (до 8 раз в сутки), повышенным содержанием в рационе углеводов и снижением содержания жиров, метаболической коррекции (L-карнитин 50–100 мг и рибофлавин 25–50 мг в сутки) [46]. Во время криза показано парентеральное введение раствора глюкозы для купирования гипогликемии.

Во время приступа болезни высока вероятность летального исхода (в 20–25% случаев при недиагностированном заболевании) с наибольшим риском в возрасте 1–2 года [13]. При ранней постановке диагноза и своевременном лечении прогноз благоприятный, продолжительность жизни обычная.

4. Редкие генетические заболевания, протекающие с поражением печени

Синдром Рейе и Рейе-подобный синдром

Синдром Рейе – острая патология детского возраста, характеризующаяся энцефалопатией и жировой дегенерацией печени. Первое описание синдрома было дано в 1929 г., однако систематическое изучение заболевания было начато Д.Рейе (D.Reye) в 1964 г.

Диагноз синдрома Рейе ставят при выявлении у детей невоспалительной энцефалопатии и одного или нескольких симптомов, таких как жировая инфильтрация печени, повышение уровня печеночных трансаминаз или аммиака в сыворотке крови в 3 и более раз [47]. Патогенез синдрома Рейе обусловлен поражением митохондрий, главным образом, печени, под действием салицилатов или противорвотных препаратов (домперидон, фенотиазин). Летальность при данном синдроме достигает 30%. Выделяют 2 основных типа заболевания: классический синдром Рейе и Рейе-подобный синдром.

Классический, или идиопатический, синдром Рейе возникает у детей старше 5 лет, обычно на фоне гриппа или ветряной оспы после использования аспирина или противорвотных препаратов в терапевтической дозе. Выявляется умеренная гепатомегалия с повышением плотности печени, желтухи обычно не бывает. Заболевание характеризуется двухфазным течением: продромальный период с явлениями респираторной или гастроинтестинальной инфекции, продолжающийся несколько дней, сменяется внезапным развитием энцефалопатии, которая сопровождается профузной рвотой и нарушением сознания [48]. Повышение внутричерепного давления может привести к гибели пациента или формированию стойких неврологических нарушений. При лабораторном и инструментальном исследовании обнаруживаются удлинение протромбинового времени, повышение печеночных трансаминаз, высокий уровень аммиака, гипогликемию, признаки отека мозга по результатам компьютерной томографии, замедление активности на электроэнцефалограмме.

Гистологические изменения в печени неспецифичны и характеризуются микровезикулярным стеатозом, истощением депо гликогена и набуханием цитоплазмы. Электронная микроскопия подтверждает потерю гликогена и позволяет обнаружить пролиферацию гладкого эндоплазматического ретикула. Митохондрии могут быть плеоморфными. В скелетных мышцах выявляются депозиты гликогена и жира.

Атипичный синдром Рейе, или Рейе-подобный синдром, характеризуется той же клинической картиной, но развивается у детей в возрасте до 5 лет с различными метаболическими болезнями. Эта патология связана с наследственными нарушениями окисления жирных кислот (дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы), метаболизма органических кислот и аминокислот, а также цикла обмена мочевины [47].

Ранняя диагностика синдрома Рейе является жизненно важной: при своевременной поддерживающей терапии большинство пациентов выздоравливают, а при отсутствии лечения прогрессирующее поражение мозга приводит к их гибели. Необходимо определение уровня органических кислот и аминокислот в моче, аминокислот в плазме, оценка ацилкарнитинового профиля плазмы, генетический скрининг на мутации, вызывающие дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы и длинноцепочечной гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы. Следует исключить возможность иной причины комы, сопровождающейся нарушением функции печени – токсическую энцефалопатию, гепатит, сепсис, вирусный энцефалит или менингит.

Лечение классического синдрома Рейе направлено на коррекцию острого отека мозга, метаболических нарушений, коагулопатии и печеночной энцефалопатии. Лечение отека мозга необходимо проводить в условиях отделения интенсивной терапии с регулярным контролем внутричерепного давления для профилактики необратимых поражений мозга, определяющих прогноз заболевания. Если выявляются другие причины заболевания – метаболические нарушения, инфекция и др. – проводится их целенаправленное лечение.

В настоящее время частота встречаемости классического синдрома Рейе значительно снизилась. Это произошло в результате распространения знаний о недопустимости применения салицилатов у детей при вирусных инфекциях, ограничения использования противорвотных препаратов в педиатрической практике, а также вследствие появления новых возможностей диагностики метаболических заболеваний, которые протекают с Рейе-подобным синдромом и ранее расценивались как синдром Рейе [47, 49–50]. Так, в американской педиатрической практике число зарегистрированных случаев синдрома Рейе уменьшилось с 555 в 1980 г. до 2 в 1994 г.

Большинство пациентов с ранее установленным диагнозом синдрома Рейе нуждаются в дальнейшем исследовании, в ходе которого могут быть выявлены другие этиологические факторы синдрома, в том числе метаболические и токсические [51].

Синдром Целльвегера

Недостаточность функции белков клеточной мембраны пероксисом, ответственных за синтез желчных кислот и

фосфолипидов, может быть связана с изменением их биогенеза и структуры. В группу пероксисомных болезней входят синдром Целльвегера (Zellweger), неонатальная адренолейкодистрофия и болезнь Рефсума. Наиболее изученной патологией из группы пероксисомных болезней является синдром Целльвегера, или цереброгепаторенальный синдром [52, 53].

Синдром Целльвегера – редкое генетическое заболевание, обусловленное неспособностью организма к β -окислению длинноцепочечных жирных кислот в пероксисомах, что приводит к нарушению биогенеза пероксисом в клетках печени, почек, головного мозга. Гены, вовлеченные в биогенез пероксисом, картированы на хромосомах 1p36.2, 1q22, 12p13.3, 7q21-q22, 6q23-q24, 1p36.32, 2p15, 22q11.21. Нарушение образования пероксисом сопровождается нарушением синтеза плазмалогенов, желчных кислот, фосфолипидов и холестерина [46, 52].

Тип наследования синдрома Целльвегера – аутосомно-рецессивный. Распространенность составляет 1 : 100 000, заболевание одинаково часто встречается у девочек и у мальчиков [52].

Клинически при синдроме Целльвегера выявляется манифестирующий в неонатальном периоде цереброгепаторенальный синдром, включающий внутриутробную гипотрофию, пороки развития черепа, изменения со стороны печени (гепатомегалия, гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, холестаза), ЦНС (прогрессирующая мышечная гипотония, умственная отсталость) и почек (множественные мелкие кисты в корковом слое).

В сыворотке крови значительно повышено содержание промежуточных продуктов синтеза желчных кислот, длинноцепочечных жирных кислот, фитановой, пипеколиновой и других жирных кислот, но снижена концентрация холестерина. Также выявляется увеличение содержания железа и меди. В культуре кожных фибробластов снижена активность ряда пероксисомных ферментов. При электронной микроскопии биоптатов печени отмечается изменение числа и размеров пероксисом в гепатоцитах [13, 54].

Терапия симптоматическая и носит поддерживающий характер. Прогноз неблагоприятный, дети обычно умирают в возрасте до 6 мес по причине развития печеночной декомпенсации, аспирационной пневмонии, сердечной недостаточности, судорожного синдрома [13].

Абеталипопротеинемия

Липиды в крови транспортируются в виде растворимых липопротеинов, классифицируемых в соответствии с плотностью и электрофоретической подвижностью. Типичный липопротеин состоит из липидной сердцевины (холестерин и триглицериды), окруженной слоем фосфолипидных и холестериновых молекул и белковыми частицами – апопротеинами. Существует 2 главных пути транспорта липопротеинов: экзогенный путь, при котором липиды пищи переносятся из кишечника в печень в виде хиломикрон, и эндогенный, при котором липиды транспортируются из печени в периферические ткани в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Абеталипопротеинемия – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с отсутствием β -липопротеинов.

При этом в плазме не обнаруживаются хиломикроны, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и ЛПОНП, что приводит к выраженной мальабсорбции жиров и дефициту жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К). Нарушаются процессы образования апопротеина В (основного апопротеина хиломикронов и ЛПОНП) и/или накопления и секреции ЛПОНП и хиломикронов.

Абеталипопротеинемия связана с мутациями гена микросомального белка-переносчика триглицеридов (МТТР). Этот белок принимает участие в образовании β -липопротеинов, которые необходимы как для абсорбции из пищи жиров, холестерина и жирорастворимых витаминов, так и для эффективного транспорта этих веществ в кровеносное русло. Большинство мутаций гена МТТР приводит к образованию слишком коротких молекул белка-переносчика, что препятствует нормальному образованию β -липопротеинов в организме. Мутации, связанные с МТТР, наследуются по ауто-сомно-рецессивному варианту [55, 56].

Клинические проявления заболевания, как правило, возникают на первых годах жизни с появлением стеатореи, рвоты и задержки роста [57]. Акантоцитоз, появляющийся в результате нарушения липидного состава эритроцитарных мембран, приводит к укорочению жизненного цикла эритроцитов, гипербилирубинемии, гиперплазии эритроцитарного ростка и ретикулоцитозу. В раннем детском возрасте развивается пигментная дегенерация сетчатки, что может привести к прогрессирующей потере зрения. В подростковом возрасте вследствие спиноцеребеллярной дегенерации появляются атаксия, дизартрия и периферическая нейропатия. Часто определяется жировая инфильтрация печени, у некоторых пациентов описаны случаи цирроза.

Диагноз абеталипопротеинемии ставится на основании наличия соответствующей клинической картины и ряда лабораторных показателей – акантоцитоза, низкой концентрации в плазме жирорастворимых витаминов, отсутствии β -липопротеинов при электрофорезе, невозможности определения апопротеина В.

Терапия включает диету с пониженным содержанием жира (менее 15 г/сут); при этом купируются гастроинтестинальные симптомы, ускоряется рост детей. Важно обеспечивать ребенка эссенциальными жирными кислотами. Среднецепочечные триглицериды (СЦТ) являются источником жирных кислот и могут быть использованы в качестве источника энергии, однако их применение повышает риск фиброза печени; СЦТ назначают короткими курсами у детей с выраженной недостаточностью питания [57]. Необходимо пероральное назначение жирорастворимых витаминов, особенно А и К. Токоферол (витамин Е) в дозе 150–200 мг/кг/сут замедляет прогрессирование неврологического процесса и патологии сетчатки, а при назначении в ранние сроки может привести к обратному развитию этих симптомов [58, 59].

Нормотриглицеридемическая гипобеталипопротеинемия, также известная как «семейный дефект апопротеина В-100», ассоциирована с дефицитом апопротеина В, что вызывает снижение уровня ЛПНП. Известно более 30 мутаций гена апопротеина В. У гетерозигот симптоматика отсутствует, у гомозигот клинические проявления неотличимы от абеталипопротеинемии. Терапевтический подход тот же, что и при абеталипопротеинемии [60, 61].

Литература

1. Baber M.D. A case of congenital cirrhosis of the liver with renal tubular defects akin to those in the Fanconi syndrome, *Arch Dis Child* 1956; 31: 335.
2. Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Семьякина А.Н. Наследственные болезни обмена. В кн. *Наследственная патология человека*. Под ред. Вельтищева Ю.Е., Бочкова Н.П. М., 1992; 1 т.: 41–161.
3. Mitchell G.A., Lambert M., Tanguay R.M. Hypertyrosinemia. In Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, vol 1, ed 7, New York, 1995, McGraw-Hill, 1077.
4. Paradis K. Tyrosinemia: the Quebec experience. *Clin Invest Med* 1996; 19: 311–6.
5. Grompe M., St-Louis M., Demers S.I., et al. A single mutation of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in French Canadians with hereditary tyrosinemia type I. *N Engl J Med* 1994; 331(6): 353–7.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. СПб., 2001.
7. Lindblad B., Lindstedt S., Steen G. On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 4641.
8. Phaneuf B.D., D. Tanguay R.M., Gagne R. Assignment of the fumarylacetoacetate hydrolase gene to chromosome 15q23-15q25. (Abstract) *Cytogenet. Cell Genet.* 1989; 51: 962 only.
9. Timmers C., Grompe M. Six novel mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene of patients with hereditary tyrosinemia type I. *Hum. Mutat.* 1996; 7: 367–9.
10. Edwards S.W., Knox W.E. Homogentisate metabolism: the isomerization of maleylacetoacetate by an enzyme which requires glutathione. *J Biol Chem* 1956; 220: 79.
11. Manabe S., Sassa S., Kappas A. Hereditary tyrosinemia: formation of succinylacetone-amino acid adducts. *J Exp Med* 1985; 162: 1060.
12. Stoner E., et al. Biochemical studies of a patient with hereditary hepatorenal tyrosinemia: evidence for a glutathione deficiency. *Pediatr Res* 1984; 18: 1332.
13. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М., 2005; 364.
14. Сорокина Т.В., Серебренникова Т.Е., Байдакова Г.В. и др. Случай острой формы тирозинемии 1-го типа у новорожденного ребенка. *Педиатрия* 2008; 87(4): 148–50.
15. Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. М., 2001; 432.
16. Mitchell G., Larochelle J., Lambert M., et al. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *New Eng. J Med.* 1990; 322: 432–7.
17. Lindblad B., Fallstrom S.P., Hoyer S., et al. Cardiomyopathy in fumarylacetoacetate deficiency (hereditary tyrosinaemia): a new feature of the disease. *J Inher. Metab. Dis.* 1987; 10(suppl. 2): 319–22.
18. Weinberg A.G., Mize C.E., Worthen H.G. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. *Pediatr* 1976; 88: 434.
19. Tuchman M., Freese D.K., Sharp H.L., et al. Persistent succinylacetone excretion after liver transplantation in a patient with hereditary tyrosinemia type 1. *J Inher. Metab. Dis.* 1985; 8(1): 21–4.
20. Kvittingen E.A., Halvorsen S., Jellum E. Deficient fumarylacetoacetate fumarylhydrolase activity in lymphocytes and fibroblasts from patients with hereditary tyrosinemia. *Pediatr.* 1983; Res 17(7): 541–4.
21. Tanguay R.M. Molecular basis of hereditary tyrosinemias: proof of the primary defect by Western blotting. In Scott WA and others, editors: *Advances in gene technology: human genetic disorders*. Cambridge, 1984, Cambridge University Press, 250.
22. Kvittingen E.A., Steinmann B., Gitzelmann R., et al. Prenatal diagnosis of hereditary tyrosinemia by determination of fumarylacetoacetase in cultured amniotic fluid cells, *Pediatr Res* 1985; 19: 334.
23. Kvittingen E.A., Guibaud P.P., Divry P., et al. Prenatal diagnosis of hereditary tyrosinemia 1 by determination of fumarylacetoacetase in chorionic villus material. *Eur J Pediatr* 1986; 144(6): 597–8.

24. Gagné R., Lescault A., Grenier A., et al. Prenatal diagnosis of hereditary tyrosinemia: measurement of succinylacetone in amniotic fluid. *Prenat Diagn.* 1982; 2(3): 185–8.
25. Pettit B.R., MacKenzie F., King G.S., et al. The antenatal diagnosis and aid to the management of hereditary tyrosinemia by use of a specific and sensitive GC-MS assay for succinylacetone. *J Inherit Metab Dis.* 1984; 7 (Suppl. 2): 135–6.
26. Jakobs C., Kvittingen E.A., Berger R., et al. Prenatal diagnosis of tyrosinaemia type I by use of stable isotope dilution mass spectrometry, 1985; 144(2): 209–10.
27. Grenier A., Cederbaum S., Laberge C., et al. A case of tyrosinemia type I with normal level of succinylacetone in the amniotic fluid. *Prenatal Diagn.* 1996; 16(3): 239–42.
28. Starzl T.E., Zitelli B.J., Shaw B.W. Jr., et al. Changing concepts: liver replacement for hereditary tyrosinemia and hepatoma. *J Pediatr.* 1985; 106(4): 604–6.
29. Kvittingen E.A., Jellum E., Stokke O., et al. Liver transplantation in a 23-year-old tyrosinemia patient: effects on the renal tubular dysfunction. *J Inherit Metab Dis.* 1986; 9(2): 216–24.
30. Tuchman M., Freese D.K., Sharp H.L., et al. Contribution of extrahepatic tissues to biochemical abnormalities in hereditary tyrosinemia type 1: study of three patients after liver transplantation. *J Pediatr.* 1986; 110: 399.
31. Laine J., Salo M.K., Krogerus L., et al. The nephropathy of type I tyrosinemia after liver transplantation. *Pediatr. Res.* 1995; 37: 640–5.
32. Lindstedt S., Holme E., Lock E.A., et al. Treatment of hereditary tyrosinemia type 1 by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet.* 1992; 340(8823): 813–7.
33. Holme E., Lindstedt S. Tyrosinemia type I and NTBC. *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21: 507–17.
34. Barkaoui E., Debray D., Habés D., et al. Favorable outcome of treatment with NTBC of acute liver insufficiency disclosing hereditary tyrosinemia type I. *Arch Pediatr.* 1999; 6(5): 540–4.
35. Dionisi-Vici C., Deodato F., Raschinger W., et al. Classical organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria, and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29(2–3): 383–9.
36. Adjalla C.E., Hosack A.R., Gilfix B.M., et al. Seven novel mutations in mut methylmalonic aciduria. *Human Mutation* 1998; 11: 270–4.
37. Nyhan W.L., Rice-Asaro M., Acosta P. Advances in the treatment of amino acid and organic acid disorders. In: *Treatment of Genetic Diseases* (ed. R.J. Desnick), pp. 45–67. Churchill Livingstone, New York.
38. Onkenhout W., Venizelos V., Scholte H.R., et al. Intermediates of unsaturated fatty acid oxidation are incorporated in triglycerides but not in phospholipids in tissues from patients with mitochondrial beta-oxidation defects. *J Inherit. Metab. Dis.* 2001; 24: 337–44.
39. Hoffmann G.F., von Kries R., Klose D., et al. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. *Eur J Pediatr.* 2004; 163(2): 76–80.
40. Zschocke J., Schulze A., Lindner M., et al. Molecular and functional characterization of mild MCAD deficiency. *Hum. Genet.* 2001; 108: 404–8.
41. Iafolla A.K., Thompson R.J.Jr., Roe C.R. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *J Pediatr.* 1994; 124: 409–15.
42. Simila S., von Wendt L., Ruostesuo J., et al. Nonketotic C6-C10-dicarboxylic aciduria presenting as familial hepatic steatosis. (Letter) *Am. J. Med. Genet.* 1984; 18: 543–5.
43. Stanley C.A., Hale D.E., Coates P.M., et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in children with non-ketotic hypoglycemia and low carnitine levels. *Pediatr. Res.* 1983; 17: 877–84.
44. Gregersen N., Winter V., Curtis, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: the prevalent mutation G985 (K304E) is subject to a strong founder effect from northwestern Europe. *Hum. Hered.* 1993; 43: 342–50.
45. O'Reilly L., Bross P., Corydon T.J., et al. The Y42H mutation in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase, which is prevalent in babies identified by MS/MS-based newborn screening, is temperature sensitive. *Europ. J Biochem.* 2004; 271: 4053–63.
46. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. *The metabolic and molecular bases of Inherited Diseases.* 8th. ed., McCraw-Hul. Inc., Health Professions Division, 2004.
47. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей: практич. рук.: перевод с англ. Под ред. Апросиной З.Г., Мухина Н.А. М., 2002; 859.*
48. Depreter M., Espeel M., Roels F. *Human peroxisomal disorders. Microsc Res Techn* 2003; 61: 203–23.
49. Berriot-Varoqueaux N., Aggerbeck L.P., Samson-Bouma M., et al. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annual Review of Nutrition* 2006; 20: 663–97.
50. Benayoun L., Granot E., Rizer L., et al. Abetalipoproteinemia in Israel: evidence for a founder mutations in the Ashkenazi Jewish population and a contiguous gene deletion in an Arab patient. *Molecular genetics and metabolism* 2007; 90(4): 453–7.
51. Rodriguez-Oquendo A., Kwiterovich Jr. P.O. Dyslipidemias. In: *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 3rd edn (eds J Fernandes, J-M. Saudubray, G van den Berghe), 2000. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
52. Bishara S., Merin S., Cooper M., et al. Combined vitamin A and E therapy prevents retinal electrophysiological deterioration in abetalipoproteinemia. *British J of Ophthalmology* 1982; 66: 767–70.
53. Chowers I., Banin E., Merin S., et al. long-term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia patients. *Eye*, 2001; 15: 525–30.
54. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. *Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей. М., 1998; 481–7.*
55. James W.D., Berger T.G., et al. *Andrew's Diseases of the Skin: Clinical Dermatology.* Saunders Elsevier, 2006.
56. Homer V.M., George P.M., du Toit S., et al. Mental retardation and ataxia due to normotriglyceridemic hypobetalipoproteinemia. *Ann Neurol* 2005; 58(1): 160–3.
57. Hardie R.M., Newton L.H., Bruce J.C., et al. The changing clinical pattern of Reye's syndrome 1982-1990. *Archives of Diseases in Childhood*, 1996; 74: 400–5.
58. Belay E.D., Bresee J.S, Holman R.C., et al. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *New England J of Medicine* 1999; 340: 1377–82.
59. Casteels-Van Daele M., Van Geet C., Wouters C., et al. Reye syndrome revisited: a descriptive term covering a group of heterogenous disorders. *European J of Pediatrics* 2000; 159: 641–8.
60. Glasgow J.F., Middleton B. Reye syndrome – insights on causation and prognosis. *Archives of Diseases in Childhood* 2001; 85: 351–3.
61. Porter J.D., Robinson P.H., Glasgow J.F. Trends in the incidence of Reye's syndrome and the use of aspirin. *Archives of Diseases in Childhood* 1990; 65: 826–9.

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