

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

**А. Н. Горячко, Г. Ф. Елиневская, В. Л. Бутыгина**

# **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 616-053.31-008.9-056.7 (075.8)  
ББК 57.33 я 73  
Г 71

Рекомендовано Научно-методическим советом университета  
в качестве учебно-методического пособия 28.01.2009 г., протокол № 5

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. А. А. Устинович; канд. мед. наук, доц.  
А. П. Шепелькевич

**Горячко, А. Н.**  
Г 71 Наследственные болезни обмена веществ у новорожденных детей : учеб.-  
метод. пособие / А. Н. Горячко, Г. Ф. Елиневская, В. Л. Бутыгина. – Минск :  
БГМУ, 2009. – 32 с.

ISBN 978-985-528-063-8.

В издании отражены современные представления об этиологии заболеваний обмена веществ с манифестацией клинических проявлений в неонатальном периоде, клинической характеристикой врожденных дефектов метаболизма, лабораторной диагностикой и лечением наследственных заболеваний.

Предназначено для студентов высших медицинских учреждений, неонатологов и педиатров.

УДК 616-053.31-008.9-056.7 (075.8)  
ББК 57.33 я 73

ISBN 978-985-528-063-8

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2009

## Введение

Снижение детской заболеваемости и смертности является одной из важных задач здравоохранения. Сейчас разработано и внедрено в практику много новых успешных мер борьбы с инфекционными и алиментарными болезнями, но несмотря на это наследственная патология остается ведущим фактором заболеваемости и смертности у детей.

Диагностика и лечение врожденных нарушений метаболизма — сложная задача для педиатра. С одной стороны, диагностические трудности связаны с клиническим полиморфизмом заболеваний, по-разному протекающих у детей различного возраста, с другой — что самые различные нарушения обмена в одной и той же возрастной группе могут иметь сходные клинические проявления. Особые трудности вызывает диагностика врожденных дефектов метаболизма у новорожденного. Заболевания протекают тяжело и заканчиваются летально до того, как становится очевидной специфическая метаболическая и неврологическая картина. В периоде новорожденности проявляются примерно 25 % известных наследственных болезней обмена веществ и почти все они отличаются особой тяжестью состояния ребенка. По остроте начала и течению наследственные болезни обмена веществ в неонатальном периоде могут напоминать нейроинфекции и нейродистресс-синдром. Поэтому большинство детей с неонатальными формами наследственных дефектов метаболизма умирают в первые месяцы жизни без установленного диагноза или длительно наблюдаются с самыми разными диагнозами. Чаще всего наследственные болезни обмена скрываются под маской детского церебрального паралича, умственной отсталости и эпилепсии, резистентной к антиконвульсантам. Причины неонатальных наследственных метаболических нарушений многочисленны.

**Этиология наследственных заболеваний обмена веществ  
с манифестацией клинических проявлений  
в неонатальном периоде**

**Нарушения метаболизма аминокислот**

Нарушения цикла синтеза мочевины (дефицит N-ацетилглутамат-синтетазы, карбамоилфосфатсинтетазы, орнитинкарбамоилтрансферазы, аргининсукцинатсинтетазы, аргининсукцинатлиазы и аргиназы).

Гиперорнитинемия – гипераммониемия – гомоцитруллинурия, болезнь с запахом мочи «кленового сиропа» (лейциноз).

**Нарушения метаболизма органических кислот**

Некетотическая гиперглицинемия.

Изовалериановая ацидемия.

Пропионовая ацидемия.

Метилмалоновая ацидемия.

Мевалоновая ацидурия.

3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидемия.

**Митохондриальные энцефалопатии**

Нарушения в системе пируватдегидрогеназного комплекса (дефицит пируваткарбоксилазы, пируватдегидрогеназы, дигидролипоилтрансацилазы и дигидролипоилдегидрогеназы).

Нарушения функций дыхательной цепи (дефициты ферментов I–IV комплекса дыхательной цепи).

Нарушения функций ферментов цикла Кребса (дефицит фумаразы, сукцинатдегидрогеназы,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы и аконитазы).

Нарушения синтеза и обмена карнитина (системная недостаточность карнитина, дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы II и ацилкарнитин-транслоказы).

Нарушения  $\beta$ -окисления жирных кислот (дефициты ацил- $C_6$ A-дегидрогеназ жирных кислот с короткой, средней, длинной и очень длинной углеродной цепью, множественный дефицит ацил- $C_6$ A-дегидрогеназ).

**Нарушения обмена биотина**

Дефицит биотинидазы.

Дефицит синтетазы голокарбоксилаз.

**Болезни пероксисом**

Синдром Цельвегера.

Неонатальная адренолейкодистрофия.

Гиперпипеколовая ацидемия.

Дефицит ацил- $C_6$ A-оксидазы пероксисом.

Дефицит 3-оксиацил- $C_6$ A-тиолазы пероксисом.

Бифункциональная недостаточность протеинов.

## **Лейкодистрофии**

Болезнь Краббе.

Лейкодистрофия Канавана–Ван Богарта–Бертранда.

Метахроматическая лейкодистрофия.

Лейкодистрофия Пелицеуса–Мерцбахера.

Суданофильные лейкодистрофии.

## **Нарушения обмена углеводов**

Дефицит фруктозо-1,6-альдолазы.

Наследственная непереносимость фруктозы.

Галактоземия (дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы).

Редко встречаются неонатальные формы заболеваний: болезнь Менкеса, гликогеноз типа II, болезнь Ниманна–Пика и Гоше, синдром Барта, тирозинемия I типа, болезнь Альперса, а также сиалидоз.

## **Эпидемиология**

Данные о распространенности наиболее изученных наследственных метаболических заболеваний приведены в табл. 1.

*Таблица 1*

**Распространенность наследственных заболеваний обмена веществ в неонатальном периоде**

<b>Заболевание</b>	<b>Кол-во родов</b>
Дефицит ацил-С <sub>0</sub> А-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной углеродной цепи	1/9 000–1/13 000
Галактоземия	1/23 500–1/101 000
Тирозинемия I типа	1/30 000
Дефицит биотинидазы	1/35 000–1/54 000
Метил малоновая ацидемия	1/48 000
Синдром Целвегера	1/50 000–1/100 000
Некетотическая гиперглицинемия	1/55 000
Дефицит аргининсукцинатлиазы	1/70 000
Дефицит орнитинкарбамоилтрансферазы	1/80 000
Дефицит аргининсукцинатлиазы	1/90 000
Болезнь с запахом мочи «кленового сиропа»	1/200 000
Изовалериановая ацидемия	1/200 000
Дефицит аргининсукцинатсинтетазы	1/250 000
Пропионовая ацидемия	1/350 000
Аргининемия	1/990 000
Дефицит карбамоилфосфатсинтетазы	1/1 000 000–1/800 000

## **Генетические данные**

Большинство врожденных дефектов метаболизма с проявлениями в неонатальном периоде имеют аутосомно-рецессивный тип наследования. Исключениями являются неонатальная адrenoлейкодистрофия, лейкодистрофия Пелицеуса–Мерцбахера, болезнь Менкеса и синдром Барта, которые наследуются по рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу, и

дефицит орнитинкарбамоилтрансферазы, передающийся доминантно в сцеплении с X-хромосомой. Дефицит пируватдегидрогеназы и множественный дефицит ацил-С<sub>0</sub>А-дегидрогеназ имеют два типа наследования: аутосомно-рецессивный или рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Нарушения в системе транспортной цепи электронов в дыхательной цепи наследуются по митохондриальному типу (материнское наследование). Дефицит I комплекса дыхательной цепи (С<sub>0</sub>Q-редуктазы) передается как по аутосомно-рецессивному, так и по митохондриальному типу, описаны также X-сцепленные формы.

Значительные успехи достигнуты в молекулярной диагностике неонатальных дефектов метаболизма. В табл. 2 представлены врожденные метаболические заболевания с картированными генами.

Таблица 2

**Локализация генов, ответственных за развитие наследственных заболеваний обмена веществ в неонатальном периоде**

<b>Заболевание</b>	<b>Картинированные гены</b>
Болезнь с запахом мочи «кленового сиропа»: Ген E1 $\alpha$ Ген E1 $\beta$ Ген E2 Ген E3	19q13.1–q13.2 6p22–p21 1p31 7
Изовалериановая ацидемия	15q13–q15
Пропионовая ацидемия: $\alpha$ -субъединица $\beta$ -субъединица	13q32 3q21–q22
Метилмалоновая ацидемия	6p21.2–p12
Дефицит пируваткарбоксилазы	11 (длинное плечо)
Дефицит пируватдегидрогеназы: $\alpha$ -субъединица $\beta$ -субъединица	Xp22–сеп 3
Дефицит дегидролипоилдегидрогеназы	7q31–q32
Дефицит IV комплекса дыхательной цепи: 4-я субъединица Vb-субъединица	16q22 2сеп–q13
Дефицит фумаразы	1q42.1
Дефицит сукцинатдегидрогеназы	1p25–p36.1
Дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы II: синдром Барта болезнь Менкеса	Xq28 Xq13.3
Некетотическая гиперглицинемия	9 (короткое плечо)
Дефицит ацил-СоА-дегидрогеназы жирных кислот: со средней длиной углеродной цепи с короткой углеродной цепью с длинной углеродной цепью	1p22.1 12 2q34–q35
Дефицит биотинидазы	3p25

<b>Заболевание</b>	<b>Картинированные гены</b>
Дефицит синтетазы голокарбоксилаз	21q22.1
Синдром Цельвегера	8q21
Болезнь Краббе	14q21-q31
Лейкодистрофия Канавана–Ван Богарта–Бертранда	17p13-pter
Метахроматическая лейкодистрофия	22q13.31-qter
Лейкодистрофия Пелицеуса–Мерцбахера	Xq22
Множественный дефицит ацил-СоА-дегидрогеназ (дефицит электронно-транспортного флавопротеина)	15q23-25

### **Общая клиническая характеристика врожденных дефектов метаболизма**

Несмотря на то, что точный диагноз возможен только при применении лабораторных методов исследования, важное значение имеют анамнестические и клинические данные, на основании которых врач может заподозрить наличие у новорожденного врожденного дефекта метаболизма.

#### **Анамнез**

Факторами риска по развитию наследственных болезней обмена веществ являются: близкородственные браки родителей; неврологическая симптоматика у одного из родителей; наличие сибса, страдающего неврологическим заболеванием или умершего по неясной причине в неонатальном периоде, в младенчестве или детстве. Тяжесть состояния новорожденного не соответствует относительно благополучному течению данной беременности и родов, т. е. отсутствуют указания в анамнезе на тяжелую гипоксию плода и асфиксию новорожденного, травматические повреждения нервной системы.

#### **Начало заболевания**

Для многих неонатальных нейрометаболических заболеваний характерен «светлый промежуток» продолжительностью в несколько дней с рождения до первых клинических проявлений заболевания. Он является частым, но не обязательным симптомом при наследственных болезнях обмена веществ.

#### **Нарушения режима сна–бодрствования**

Для здорового доношенного новорожденного характерны периоды спонтанно возникающего бодрствования, когда ребенок просыпается, двигается и плачет. У недоношенного со сроком гестации от 30 до 34 недель наблюдается стимулированное (при стимуляции ребенок просыпается, двигается и плачет) и кратковременное спонтанное бодрствование. У новорожденного с наследственным заболеванием обмена веществ возможны

все степени тяжести нарушения уровня бодрствования (нарушения сознания) — от легкой сонливости до тяжелой комы.

Симптомокомплекс «вялого ребенка» является типичным для наследственных нарушений метаболизма. Этим термином обозначается генерализованная мышечная гипотония. Симптомокомплекс «вялого ребенка» включает позу «лягушки», снижение сопротивления пассивным движениям, увеличение объема движений в суставах, снижение общей двигательной активности и задержку моторного развития. Мышечная гипотония и снижение сухожильных рефлексов, характерные для наследственных дефектов метаболизма, позднее (на 1–2-м году жизни) сменяются мышечной дистонией и спастичностью. Исключением являются неонатальная форма лейкодистрофии Краббе и болезнь с запахом мочи «кленового сиропа», при которых уже в неонатальном периоде возможно повышение мышечного тонуса.

### **Неонатальные судороги**

Один из частых симптомов врожденных дефектов метаболизма миоклонии и минимальные судорожные проявления (непроизвольные движения в области лица или конечностей: насильственное открывание глаз или моргание, тоническая девиация глазных яблок, жевательные и глотательные движения, сосание и др.). Судороги метаболического генеза повторяются и плохо поддаются лечению антиконвульсантами. Возможен эпилептический статус.

### **Необъяснимые трудности вскармливания**

Для наследственных дефектов метаболизма характерны нарушения сосания и глотания. В тяжелых случаях ребенок не сосет грудь и не глотает, что требует зондового кормления. При менее выраженных нарушениях процесс сосания изменен, новорожденный неплотно обхватывает губами сосок, отмечается постоянное подтекание молока из углов рта и поперхивания при глотании. Патология сосания и глотания при врожденных дефектах обмена имеют различное происхождение: дисплазия двигательных зон коры головного мозга, отвечающих за орофарингиальную мускулатуру; пренатальное воздействие токсичных метаболитов у плода; летаргия у новорожденного; общая мышечная гипотония, которая захватывает и мышцы, отвечающие за сосание и глотание. В дальнейшем у больных отмечаются нарушения жевания и дизартрия.

### **Дыхательные нарушения**

Встречаются при наследственных заболеваниях обмена веществ. Гиперпноэ и апноэ наблюдаются при отсутствии заболеваний сердца или легких и респираторного дистресс-синдрома. Их возникновение связано с воздействием токсичных продуктов метаболизма на дыхательный центр или сопутствующим метаболическим ацидозом.



### **Увеличение размеров печени и селезенки**

Гепатоспленомегалия характерна для болезней пероксисом, митохондриальных энцефаломиопатий, нарушений обмена аминокислот и органических кислот, а также для более редких неонатальных форм болезней накопления (лейкодистрофии Краббе, болезней Ниманна–Пика и Гоше и др.).

### **Анорексия и рвота**

Относятся к общим симптомам, наблюдающимся при многих врожденных метаболических заболеваниях. Они характерны для гипераммониемий, органических ацидемий и нарушений  $\beta$ -окисления жирных кислот. Одним из симптомов поражения желудочно-кишечного тракта является диарея. Все эти симптомы вызывают задержку прибавки массы у новорожденного, и их легко принять за желудочно-кишечные заболевания.

### **Черепно-лицевая дисморфия**

Помимо общих клинических проявлений, характерным симптомом многих метаболических заболеваний является черепно-лицевая дисморфия (табл. 3).

Таблица 3

**Черепно-лицевая дисморфия при различных наследственных заболеваниях обмена веществ в неонатальном периоде**

<b>Заболевание</b>	<b>Черепно-лицевой дисморфизм</b>
Синдром Целлвегера и другие болезни пероксисом	Брахицефалия; одутловатое, плоское лицо с опухшими веками; высокий лоб; сглаженные надбровные дуги; гипертелоризм; эпикант, монголоидный разрез глаз; микрогнатия
Множественный дефицит ацил-СоА-дегидрогеназ	Высокий лоб; низко расположенные ушные раковины; гипертелоризм
Дефицит пируватдегидрогеназы	Вздёрнутый нос с широкой спинкой; низко посаженные ротируемые кзади ушные раковины; микрогнатия
Дефицит кофактора молибдена	Треугольное лицо; курносый нос с широкой переносицей; энофтальм; телекант; расщелина мягкого нёба
Мевалоновая ацидурия	Широкая переносица; микрогнатия; низко расположенные ушные раковины

### **Экстраневрологические проявления**

Типичные для отдельных наследственных заболеваний обмена веществ изменения кожи, внутренних органов и глаз приведены в табл. 4.

Специфический запах мочи является важным диагностическим признаком и встречается при лейцинозе (запах ««кленового сиропа»» или сена), изовалериановой ацидемии и множественном дефиците ацил-СоА-дегидрогеназ (и при том и при другом заболевании характерен запах «сыра» или «потных ног»), дефиците биотинидазы, дефиците синтетазы голокарбоксилаз, (3-метилкротонилглицинурии (запах «кошачей мочи»), тиро-

зинемии I типа (запах «кипящей капусты») и при болезни с запахом мочи «кленового сиропа».

Таблица 4

**Экстраневрологические проявления наследственных врожденных дефектов в неонатальном периоде**

<b>Объект поражения</b>	<b>Характер поражения</b>	<b>Заболевание</b>
Кожа	Эритематозные высыпания	Пропионовая ацидемия Метилмалоновая ацидемия Дефицит синтетазы голокарбоксилаз Болезнь с запахом мочи «кленового сиропа» Цитруллинемия Аргининянтарная ацидурия Тирозинемия I типа Дефицит ацил-СоА-дегидрогеназы жирных кислот с короткой углеродной цепью
Глаза	Катаракта  Пигментная дегенерация сетчатки  Дисплазия сетчатки  Дислокация хрусталика Глаукома	Синдром Цельвегера и другие болезни пероксисом Галактоземия Изовалериановая ацидемия Мевалоновая ацидурия Синдром Цельвегера и другие болезни пероксисом  Дефицит биотинидазы Дефицит сульфитоксидазы и кофактора молибдена Дефицит биотинидазы Синдром Цельвегера и другие болезни пероксисом
Сердце	Кардиомиопатия	Дефицит I и IV комплексов дыхательной цепи Нарушение $\beta$ -окисления митохондриальных жирных кислот Дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы II 3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидемия Синдром Цельвегера Синдром Барта
Почки	Поликистоз	Синдром Цельвегера и другие болезни пероксисом Дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы II Множественный дефицит ацил-СоА-дегидрогеназ
	Поликистоз + диспластические изменения Синдром Де Тони–Дебре–Фанкони	Дефицит III и IV комплексов дыхательной цепи
Поджелудочная железа	Панкреатит	Изовалериановая ацидемия Метилмалоновая ацидурия 3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидемия Болезнь с запахом мочи «кленового сиропа»

### Клиническая диагностика

В типичном случае наследственного дефекта метаболизма новорожденный рождается доношенным от физиологически протекающих родов, и его состояние после рождения вполне благополучно. Через некоторое время (1–3 дня) состояние ребенка ухудшается, развиваются летаргия или ступор, появляются судороги, дыхательные расстройства, анорексия и рвота. В зарубежной литературе такое состояние получило наименование «нейродистресс». Для неврологического статуса характерны диффузная мышечная гипотония и нарушения сосания и глотания. Подозрение на наличие врожденного дефекта метаболизма получает подтверждение, если имеется отягощенность родословной по неврологическим заболеваниям, специфический запах мочи и экстраневрологические проявления — кардиомиопатия, гепатоспленомегалия и др.

### Лабораторная диагностика

При подозрении на наследственное нарушение обмена веществ рекомендуется на первом этапе проведение стандартных клинических и биохимических исследований крови (табл. 5).

Таблица 5

Алгоритм лабораторной диагностики при предполагаемом наследственном дефекте метаболизма у новорожденных

Клинические проявления	Биохимические изменения крови	Наследственные нарушения
Гипераммониемия + дыхательный алкалоз	Определение содержания аминокислот в крови и моче	Болезни цикла биосинтеза мочевины
Кетоацидоз + гипогликемия	Определение содержания аминокислот в крови и моче Определение содержания органических кислот в моче	Органическая ацидемия
Кетоацидоз + гипогликемия	Определение содержания глюкозы, галактозы, редуцирующих веществ в моче	Наследственные нарушения обмена углеводов
Гипокетонемия + гипогликемия	Определение содержания органических кислот в моче Определение содержания ацилкарнитина в моче Определение уровня карнитина в крови	Болезни транспорта и $\beta$ -окисления жирных кислот
Аминоацидурия Аминоацидемия	Определение содержания аминокислот в крови и моче	Аминоацидопатия
Лактатацидоз	Определение уровня лактата, пировата, кетоновых тел в крови Гистохимическое определение активности митохондриальных ферментов в биоптате мышцы	Митохондриальные энцефалопатии

Клинические проявления	Биохимические изменения крови	Наследственные нарушения
Лактатацидоз	Определение уровня жирных кислот с очень длинной углеродной цепью в крови Определение уровня фитановой и пипеколовой кислот в крови и моче	Пероксисомные болезни

О наличии метаболического заболевания свидетельствуют:

- анемия, лейко- и тромбоцитопения (характерны для изовалериановой, пропионовой и метилмалоновой ацидемий);
- нейтропения (характерна для синдрома Барта);
- ацидоз в сочетании с кетозом (характерен для большинства органических ацидемий).
- повышение содержания лактата в крови (характерно для нарушений метаболизма пирувата, дефектов дыхательных комплексов и ферментов  $\beta$ -окисления жирных кислот);
- гипогликемия с низким содержанием кетоновых тел (характерна для нарушений митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот);
- гипераммониемия (характерна для нарушений цикла мочевины, дефицита ацил-С<sub>0</sub>А-дегидрогеназ жирных кислот со средней длиной углеродной цепи и для большинства органических ацидемий).

На втором этапе обследования при наличии хотя бы одного из перечисленных выше лабораторных нарушений показано детальное лабораторное обследование новорожденного с определением спектра аминокислот крови и мочи, органических кислот в моче, карнитина и ацилкарнитин в крови.

Следующим этапом диагностики является определение активности ферментов, дефицитом которых вызвано заболевание, в культуре фибробластов, лимфоцитах или биоптатах мышцы и печени.

На завершающем этапе проводится молекулярная диагностика патологии с помощью ДНК-зондов.

Нейросонографические исследования в неонатальном периоде мало специфичны и более важны для дифференциального диагноза с гипоксически-ишемическими поражениями и внутричерепными кровоизлияниями у новорожденных. Возможно наличие пренатальных поражений коры и белого вещества, базальных ядер и мозолистого тела в виде снижения плотности указанных образований. Информативной является магнитно-резонансная томография головного мозга, которая проводится на 1-м году жизни ребенка и может выявлять кортикальные дисгенезии, гипоплазию мозолистого тела и мозжечка, а также повреждения белого вещества головного мозга.

Результаты электроэнцефалографии, электронейромиографии, исследования вызванных корковых потенциалов в неонатальном периоде неспецифичны и не используются для дифференциальной диагностики.

### Дифференциальный диагноз

Сходные с наследственными дефектами метаболизма клинические симптомы (неврологические проявления, нарушения дыхания и сознания, судороги, мышечная гипотония, рвота) встречаются при гипоксических и ишемических энцефалопатиях, пороках развития головного мозга, внутриутробных инфекциях или внутричерепных кровоизлияниях. Основные анамнестические и клинические различия наследственных болезней обмена и гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных приведены в табл. 6.

Таблица 6

**Дифференциальный диагноз наследственных заболеваний обмена веществ и гипоксически-ишемических энцефалопатии в неонатальном периоде**

Симптом	Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	Наследственная болезнь метаболизма
Отягощенность родословной по неврологическим заболеваниям	—	+
Гипоксия плода	+	—
Отягощенное течение беременности и родов	+	—
Заболевания матери, вызывающие нарушения плацентарного кровотока (хронические воспалительные заболевания половой сферы, патология плаценты, артериальная гипертензия и др.)	+	—
Мекониальное окрашивание околоплодных вод	+	—
Недоношенность	+	±
Появление неврологических нарушений сразу после рождения	+	—
Черепно-лицевая дисморфия	—	+
Гепатомегалия, кардиомиопатия, поликистоз почек	—	+
Нейросонографические изменения, характерные для гипоксически-ишемической энцефалопатии	+	—

### Лечение наследственных дефектов метаболизма в неонатальном периоде

Во многих случаях необходимы экстренные терапевтические мероприятия, направленные на борьбу с ацидозом, гипогликемией, гипераммониемией и гиповолемией. Концентрация токсичных метаболитов в крови должна быть нормализована как можно быстрее, чтобы предотвратить не-

обратимое повреждение головного мозга. Наиболее эффективным способом лечения в остром периоде является гемодиализ.

Принципы лечения генетически детерминированных дефектов метаболизма условно делятся на «прямые» и «непрямые». К «прямым» подходам относят замену дефектного фермента или гена, ответственного за синтез фермента. Такой подход обеспечивает кардинальное решение проблем, связанных с метаболическими расстройствами. «Прямое» вмешательство в настоящее время невозможно.

К «непрямым» подходам к терапии относятся:

- уменьшение поступления в организм веществ, обмен которых нарушен;
- введение недостающего метаболита;
- удаление токсичных веществ;
- сведение к минимуму введения препаратов или действия других факторов, способствующих ухудшению состояния больного;
- назначение витаминов, являющихся кофакторами дефектных ферментов;
- снижение образования токсичных метаболитов.

Уменьшение введения плохо метаболизируемых веществ достигается с помощью модификаций диеты. Данный метод используется у больных с болезнями обмена аминокислот, нарушениями в цикле синтеза мочевины, при некоторых органических ацидуриях и митохондриальных энцефаломиопатиях. В лечении нарушений окисления жирных кислот применяется диетотерапия с ограничением жиров (до 15 % калорийности) и обогащением углеводами (до 65 % калорийности).

Связывание токсичного метаболита другими веществами и выведение его из организма в виде нетоксичных соединений реализуется посредством применения специальных лекарственных средств. Так, при гипераммониемии используются бензоат, фенилацетат и фенилбутират натрия. Бензоат натрия связывается с глицином и в виде нетоксичного соединения выводится из организма. При неэффективности данных препаратов используется гемо- или перитонеальный диализ. Параллельно при гипераммониемии проводится резкое ограничение в диете белка и внутривенно вводится глюкоза. Использование данных методик лечения привело к тому, что 93 % детей с нарушениями цикла синтеза мочевины доживают до 1 года. При изовалериановой ацидемии с целью выведения токсичных метаболитов используется глицин, при дефектах  $\beta$ -окисления жирных кислот — карнитин как средство, повышающее интенсивность внутриклеточного транспорта жирных кислот.

К факторам, провоцирующим ухудшение течения некоторых дисметаболических заболеваний (например, дефицита ацил-С<sub>0</sub>А-дегидрогеназ) в неонатальном периоде и после него, относятся длительное голодание, из-

быток белков и жиров в диете и интеркуррентные заболевания. Нередко они «запускают» каскад необратимых метаболических нарушений. Поэтому при многих наследственных болезнях обмена веществ следует избегать белковых или жировых пищевых нагрузок или голодания, проводить лечение интеркуррентных болезней.

Назначение высоких доз витаминов (тиамина 200–1000 мг/сут, рибофлавина 100 мг/сут и никотинамида 1 г/сут) дает лечебный эффект при различных видах митохондриальных энцефаломиопатий. Некоторые рибофлавинзависимые формы множественного дефицита ацил-С<sub>0</sub>А-дегидрогеназ (глутаровая ацидемия, тип II) поддаются лечению высокими дозами рибофлавина (до 100 мг/сут).

Основные виды терапии наследственных болезней метаболизма с неонатальным дебютом представлены в табл. 7.

Таблица 7

**Особенности терапии при неонатальных формах наследственных заболеваний обмена веществ**

<b>Заболевание</b>	<b>Лечение</b>
Нарушение в цикле синтеза мочевины	Гемодиализ, перитонеальный диализ Высококалорийная диета с резким ограничением содержания белка и добавками аминокислот Внутривенное или энтеральное введение бензоата натрия (250 мг/кг/сут) или фенилацетата (250–500 мг/кг/сут) или фенилбутирата (500 мг/кг/сут) L-аргинин (400–800 мг/кг/сут) Пересадка печени
Некетотическая гиперглицинемия	Внутривенное введение бензоата натрия (250 мг/кг/сут) Пиридоксин (50 мг/кг/сут) Декстрометорфан Противопоказан прием вальпроатов
Болезнь с запахом «кленового сиропа»	Гемодиализ, перитонеальный диализ Высококалорийная диета с ограничением аминокислот с разветвленной цепью (40–60 мг лейцина на 1 кг массы) Тиамин (50 мг–500 мг/сут)
Изовалериановая ацидемия	Диета с ограничением содержания белка L-карнитин (100 мг/сутки) Глицин (до 250 мг/кг/сут)
Метилмалоновая ацидурия	Диета с резким ограничением содержания белка (изолейцин, валин, метионин, треонин) Гидроксикобаламин, аденозилкобаламин (15 мг/сут) L-карнитин (100 мг/кг/сут) Метронидазол (10–15 мг/сут)
Пропионовая ацидемия	Гемодиализ, перитонеальный диализ Диета с резким ограничением содержания белка (изолейцин, валин, метионин, треонин) L-карнитин (100 мг/кг/сут) Биотин (5–10 мг/сут) Метронидазол (10–15 мг/сут)

Заболевание	Лечение
Дефицит 3-гидро-3-метилглутарил-СоА-лиазы	Частое кормление для исключения голодания Диета с низким содержанием белка и липидов (углеводное питание) L-карнитин (100 мг/кг/сут)
Дефицит фруктозо-1,6-бифосфатазы	Диета с исключением фруктозы Внутривенное введение глюкозы и бикарбоната
Дефицит пируватдегидрогеназного комплекса	Диета с высоким содержанием жиров и низким — углеводов L-карнитин (100 мг/кг/сут) Тиамин (до 200 мг/сут) Дихлорацетат (35–50 мг/кг/сут) Липоевая кислота (до 500 мг/сут)
Дефицит пируват-карбоксилазы	Диета с высоким содержанием жиров и низким — углеводов Биотин (10 мг/сут) Аспартаговая кислота
Дефицит I комплекса дыхательной цепи митохондрий	Диета с ограничением углеводов Никотинамид (до 500 мг/сут) Рибофлавин (до 100 мг/сут) L-карнитин (50–100 мг/кг/сут) Дихлорацетат (35–50 мг/кг/сут)
Множественная недостаточность ацил-СоА-дегидрогеназ жирных кислот	Диета с низким содержанием белка и липидов. Рибофлавин (100–300 мг/сут) L-карнитин (100 мг/кг/сут)
Дефицит ацил-СоА-дегидрогеназ жирных кислот со средней длиной углеродной цепи	Частое кормление для исключения голодания Диета со сниженным содержанием жиров и повышенным — углеводов L-карнитин (100 мг/кг/сут) Рибофлавин (100–300 мг/сут) Внутривенное введение растворов глюкозы и бикарбоната натрия

Значение своевременной диагностики врожденных дефектов метаболизма чрезвычайно велико. К доступным скрининговым методикам при наследственных болезнях обмена веществ с проявлениями в неонатальном периоде относятся определение содержания лактата, глюкозы и аммония в крови, органических кислот и аминокислот в моче. Несвоевременное установление диагноза и отсутствие адекватного лечения может привести к смерти новорожденного или тяжелой неврологической инвалидности. Правильная трактовка патологии способна обеспечить оптимальное нервно-психическое развитие ребенка.



## Врожденные энзимопатии с острым началом в неонатальном периоде

Наиболее частыми заболеваниями с острым началом в неонатальном периоде среди моносахаридазных энзимопатий является галактоземия, а среди дисахаридазных — врожденная непереносимость лактозы.

### Галактоземия

Наследственное заболевание, при котором нарушен процесс ферментативного превращения галактозы в глюкозу. Галактоза относится к углеводным соединениям, которые играют важную роль в организме растущего ребенка. Галактоза является важным источником энергии для клетки и служит необходимым пластическим материалом для образования гликопротеидов, гликолипидов и других комплексных соединений, используемых организмом для формирования клеточных мембран, нервной ткани, нервных окончаний, процессов миелинизации нейронов.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

#### Этиология и патогенез

В основе галактоземии лежит дефицит ферментов галактокиназы (сокращенное международное название GALK), галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT), уридилдифосфогалактозо-4-эпимераза (GALE).

Первой стадией превращений галактозы является ее фосфорилирование, которое осуществляется с помощью фермента галактокиназы (GALK). Продуктом этой реакции является галактозо-1-фосфат, который в свою очередь метаболизируется с помощью бифункционального фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT) в уридилдифосфогалактозу. Последняя с помощью уридилдифосфогалактозо-4-эпимераза (GALE) обратимо преобразуется в уридилдифосфоглюкозу. Результатом недостаточности любого из трех ферментов — GALK, GALT или GALE, является повышение концентрации галактозы в крови, что служит основным звеном патогенеза галактоземии.

**Дефект GALK** наряду с повышением уровня галактозы в крови приводит к возрастанию концентрации галактитола — минорного продукта, образующегося в норме при преобразовании галактозы. Галактитол накапливается в тканях и экскретируется с мочой. Дефицит GALK, как правило, асимптоматичен. Он может сопровождаться развитием катаракты, вызываемой накоплением галактозы в хрусталике с ее последующим восстановлением в галактитол, высокие концентрации которого повреждают хрусталик. Активность других ферментов обмена галактозы (GALT, GALE) у пациентов нормальная. Популяционная частота недостаточности GALK не вполне ясна и приблизительно определяется как 1:100 000.

**Дефект GALE** клинически напоминает классическую форму галактоземии (см. ниже), но с нормальной активностью GALT. Частота заболевания составляет 1:23 000 в Японии и неизвестна в других популяциях.

Как правило, под галактоземией подразумевают заболевание, обусловленное **дефектом GALT**, так называемую классическую форму галактоземии (OMIM 230 400). Частота классической формы варьирует от 1:23 500 в Ирландии и 1:44 000 в Великобритании до 1:101 000 в Швеции. Частота галактоземии в России составляет, по обобщенным данным литературы, 1:16 242.

### **Клиническая картина**

Заболевание обычно манифестирует в первые недели жизни тяжелой, угрожающей жизни симптоматикой (рвота, диарея, мышечная гипотония, снижение массы тела и др.), сопровождается слабым сосанием, задержкой развития, нередко геморрагическим диатезом, желтухой. Неконъюгированная гипербилирубинемия, характерная для ранней стадии болезни, далее превращается в конъюгированную. Печень увеличена, часто определяются признаки тяжелой гепатоцеллюлярной дисфункции — гипогликемия, повышение активности трансаминаз и концентрации аминокислот в плазме, особенно фенилаланина, тирозина и метионина. Наблюдается снижение синтеза факторов свертывания крови в печени с развитием коагулопатии (от мягкой до умеренной степени) и гипоальбуминемии (табл. 8).

*Таблица 8*

**Частота клинических симптомов у новорожденных с классической галактоземией**

<b>Клинические проявления</b>	<b>Частота, %</b>
Гепатоцеллюлярная патология	89
Из них:	
желтуха	74
гепатомегалия	43
повышение активности трансаминаз	10
нарушение процессов свертывания крови	9
асцит	4
Непереносимость пищи	76
Из них:	
рвота	47
диарея	12
трудности кормления	23
Задержка развития	29
Летаргия	16
Судороги	1
Сепсис	10

Нередко обнаруживаемые гиперхлоремический метаболический ацидоз, гипофосфатемия, генерализованная гипераминацидурия свидетельствуют о вторичной ренальной тубулопатии. Офтальмологическое об-

следование с помощью щелевой лампы обнаруживает наличие точечных помутнений в хрусталике, свидетельствующих о начальных стадиях развития катаракты. Иммунная недостаточность приводит к возникновению сепсиса, чаще обусловленного грамотрицательными микроорганизмами, в 90 % случаев — *Escherichia coli*. 20–30 % детей с классической формой галактоземии умирают от сепсиса, а оставшиеся — от хронической недостаточности печени.

### **Лабораторная диагностика**

Основным диагностическим критерием классической формы галактоземии является дефицит активности GALT в крови. Дети с вышеописанной клинической картиной или с положительным первичным результатом неонатального скрининга, при проведении которого выявлена повышенная концентрация галактозы в крови, нуждаются в измерении активности GALT. Наиболее часто применяемым методом является тест Бойтлера с последующим определением активности фермента. Если анализу активности фермента предшествовало переливание крови, может быть получен ложноотрицательный результат. Период от переливания крови до измерения активности GALT должен составлять не менее 120 дней. В некоторых случаях дополнительно проводят исследование изоформ GALT с помощью изоэлектрического фокусирования и др.

Диагностическим и прогностическим показателем является уровень галактозо-1-фосфата в эритроцитах. У нелеченых детей концентрация этого вещества превышает 2 мг в 1 дл крови (норма до 0,3 мг/дл) и может быть использована для мониторинга эффективности лечения. Дополнительную информацию дают оценка концентрации галактитола, экскретуемого с мочой (норма — менее 78 ммоль на 1 моль креатинина), исследование способности окисления  $^{13}\text{C}$ -галактозы в  $^{13}\text{CO}_2$  и др.

### **Неонатальный скрининг**

Впервые массовый скрининг на галактоземию с использованием крови, высушенной на фильтровальной бумаге, был введен Р. Гатри в 1963 г. в США. В ряде случаев в качестве первичного теста использовали обнаружение в моче новорожденных редуцирующих веществ, отличных от глюкозы (тест Бенедикта — положителен, тест на глюкозу — отрицателен). Этот тест неспецифичен и малоинформативен и не может являться достоверным диагностическим критерием. В настоящее время в программах массового скрининга на галактоземию выполняют вместе или по отдельности измерение концентрации галактозы, галактозо-1-фосфата и активности GALT в образцах крови, высушенной на фильтровальной бумаге.

Современные методы определения галактозы широко варьируют, начиная от микробиологических и заканчивая тандемной масс-спектрометрией. Использование в качестве критерия уровня галактозы в крови позволяет одновременно с дефектом GALT выявлять и дефициты

GALK и GALE, поскольку содержание галактозы в крови в этих случаях также увеличено.

Преимуществом анализа ферментативной активности GALT является независимость от характера питания и пищевых ограничений, если таковые введены до обследования. Исследование активности фермента практически всегда выявляет классическую форму с генотипом G/G, но компаундные гетерозиготы D2/G и гомозиготы D2/D2 могут быть пропущены. При этом в случае предшествующего переливания крови может быть получен ложноотрицательный результат. С другой стороны, условия получения, транспортировки и хранения материала (температура, влажность) могут привести к снижению активности фермента, т. е. к ложноположительному результату.

Молекулярно-генетические методы до последнего времени имели ограниченное применение в рамках традиционного неонатального скрининга на метаболические болезни. В одном из немногих примеров можно привести идентификацию наиболее частой мутации AF508 при скрининге на муковисцидоз в образцах крови с положительным результатом, полученным определением иммунореактивного трипсина. В случае галактоземии анализ 5 частых мутаций (4 наиболее частых для классической формы и одной — для варианта Дуарте), выполненный параллельно с исследованием биохимических показателей, позволяет значительно оптимизировать скрининг — уменьшить количество ложноположительных результатов, дифференцировать компаундов с генотипом D2/G от классической формы и т. д.

В ряде стран галактоземия включена в программы неонатального скрининга. Большинство штатов США, Япония, многие страны Европы проводят скрининг новорожденных на это заболевание.

Однако галактоземия не отвечает всем критериям, выработанным ВОЗ для массового скрининга. Существенным моментом является малая эффективность лечения. Мнения различных групп исследователей по вопросу преимуществ ранней диагностики и раннего начала лечения в отношении дальнейшего течения и отдаленных проявлений болезни противоречивы. В некоторых странах неонатальный скрининг на галактоземию остановлен и признано более оправданным выявление заболевания на основе его клинических признаков. Это подразумевает клиническую грамотность и готовность врачей различных специальностей выявлять такое редкое метаболическое заболевание. Первичными клиническими показаниями для обследования на галактоземию служит наличие у ребенка раннего возраста гепатомегалии, желтухи, катаракты и задержки развития.

Дополнительным контингентом для обследования на галактоземию являются дети с повышенным уровнем фенилаланина в крови, выявленные при скрининге на фенилкетонурию, поскольку есть основания счи-

тать, что невысокая гиперфенилаланинемия может быть следствием функциональной недостаточности печени.

Накопленный к настоящему времени опыт изучения галактоземии свидетельствует о том, что диагностика заболевания может надежно осуществляться методами массового скрининга новорожденных детей. Имеются эффективные методики подтверждающей диагностики, основанные на исследовании общего содержания галактозы в крови, активности ферментов, участвующих в обмене галактозы, а также включающие проведение молекулярно-генетического анализа (ДНК-диагностика). Однако невысокая эффективность лечебных мероприятий, проводимых при галактоземии и отдаленные исходы заболевания у многих больных остаются неудовлетворительными, что требует дальнейших исследований и разработки более эффективных критериев оценки течения патологии и выяснения причин неблагоприятных исходов.

### **Лечение**

Основу лечения галактоземии, впервые предложенного еще в 1935 г., составляет безгалактозная диета. Продукты, содержащие лактозу, прежде всего молочные, исключают из пищи и замещают их безлактозными смесями, разработанными, в частности, на основе сои. После исключения галактозы из пищи острые неонатальные симптомы болезни, такие как тяжелая патология печени, исчезают. Предотвращаются развитие иммунодефицитного состояния и возникновение сепсиса, катаракта рассасывается, снижается риск раннего летального исхода.

Первоначальные надежды на эффективность диетического лечения галактоземии не оправдались. Длительное наблюдение за пациентами, выявленными в неонатальном или раннем возрасте и получающими адекватное лечение, показало, что безгалактозная диета не предотвращает осложнения болезни, развивающегося в более позднем возрасте. В ряде ретроспективных исследований, выполненных на значительных выборках пациентов с классической галактоземией, констатировали низкий уровень умственного развития пациентов, нарушение познавательных функций, а также функции речи. Отмечено нарастание снижения интеллектуального развития по мере роста пациента. Нередко при этом выявлялись атаксия, мышечная гипотония, экстрапирамидальные расстройства и ряд других неврологических осложнений. У 90 % пациенток с классической формой галактоземии наблюдалось нарушение овариальной функции. Причины неэффективности диеты с ограничением галактозы в отношении отдаленных проявлений заболевания остаются неясными. Для объяснения неудовлетворительных результатов лечения высказано несколько гипотез, основанных на поиске дополнительных источников галактозы в организме и накоплении токсичных продуктов промежуточного обмена. Предполага-

ются следующие причины низкой эффективности терапии и поражения органов и систем в период внутриутробного развития:

- наличие небольшого количества галактозы в диетических продуктах, созданных на соевой основе;
- токсическое действие высоких концентраций галактозо-1-фосфата;
- наличие неподдающегося контролю повышения эндогенного синтеза галактозы и галактозо-1-фосфата;
- недостаточность уридилдифосфогалактозы, возникающая в результате блока GALT и, как следствие, дефект реакций галактозилирования.

Высказано предположение, что функция фермента особенно важна в этом периоде, поскольку уже у 10-недельного плода обнаружена активность GALT, причем более высокая, чем в постнатальной жизни.

### **Врожденная непереносимость лактозы**

Врожденная непереносимость лактозы (типа Holzel, не сопровождающаяся лактозурией, и типа Durand, протекающей с лактозурией) — наследственное заболевание, обусловленное возрастной незрелостью энзима лактазы или врожденной алактазией (гиполактазией). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Одинаково часто проявляется у мальчиков и девочек. Частота лактазной недостаточности в Швеции составляет 3 %, в Англии — 20–30 %, в США среди белых — 6 %, негров — 73 %, в Африке и странах Средней Азии — до 100 %, в Литве — 37 %. Дефицит лактазы в России встречается в 10–75 % случаев. Непереносимость лактозы зависит от исторически сложившихся типов ведения сельского хозяйства — в скотоводческих регионах гиполактазия встречается реже.

#### **Этиология и патогенез**

При сниженной активности или отсутствии кишечной лактазы, расщепляющей дисахарид лактозу до моносахаров, — глюкозы и галактозы, не расщепленная лактоза задерживает воду в просвете кишечника, увеличивая объем кишечного содержимого. В нижних отделах тонкого и толстого кишечника происходит брожение лактозы под действием кишечной микрофлоры с образованием большого количества газообразного водорода и органических кислот, среда кишечного содержимого смещается в кислую сторону, что приводит к усилению перистальтики. Увеличение кишечного содержимого, большой объем газов и усиление перистальтики вызывают развитие диареи, сопровождающейся болями в животе. Жидкий стул с низким рН приводит к мацерации кожи вокруг анального отверстия. Урчание, боли в животе, жидкий стул появляются практически сразу после приема провоцирующей (лактозосодержащей) пищи.

## **Классификация**

Лактозная непереносимость разделяется на две формы: первичную, генетически обусловленную, и вторичную, возникшую в следствии первичного поражения кишечника или воздействия экзогенных факторов, угнетающих синтез лактазы (инфекция, паразиты, медикаменты и др.).

Первичная лактозная мальабсорбция подразделяется на врожденную, отмечающуюся у грудных детей (ранний тип) и лактозную мальабсорбцию взрослых (поздний тип), появляющуюся после периода молочного вскармливания, чаще всего после 4–5 лет.

Ранний тип врожденной мальабсорбции лактозы встречается в виде двух вариантов: типа Holzel, не сопровождающегося лактозурией, и типа Durand, протекающего с лактозурией.

### **Клиническая картина**

Алактазия новорожденных встречается редко. Врожденная непереносимость лактозы проявляется с первых дней жизни ребенка. Наиболее распространен первый вариант лактозной непереносимости — доброкачественная форма алактазии, которая не сопровождается лактозурией (тип Holzel). При данном варианте у новорожденных появляется водянистый пенистый стул с кислым запахом, отмечается метеоризм. Имеет место стеаторея, возникает синдром мальабсорбции с гипотрофией и другими экстраинтестинальными расстройствами. При энтеробиопсии гистологических изменений в слизистой оболочке не находят, активность лактазы снижена или вообще отсутствует. Исключение молока из рациона новорожденных приводит к исчезновению всех этих явлений. Лактозурия, дисахаридурия, аминокислотурия при этой форме лактозной интолерантности отсутствуют. Некоторые дети переносят малые дозы лактозы, поносы появляются у них при превышении дозы этого дисахарида и лимита их ферментативной активности. По мере подрастания ребенка постепенно улучшается переносимость лактозы, к 4–5 годам дефицит лактазы обычно исчезает.

Второй вариант лактозной непереносимости (тип Durand) протекает значительно тяжелее. Вскоре после рождения появляются водянистый понос, рвота. Рост ребенка замедляется. Со временем возникают признаки дегидратации, ацидоз, лактозурия, дисахаридурия, аминокислотурия. Развивается поражение почечных канальцев, центральной нервной системы. Могут быть признаки геморрагического диатеза. Рвота может быть настолько упорной, что клинически напоминает пилоростеноз. Нагрузка лактозой у больных детей вызывает подъем уровня сахара в крови. Снижение активности лактазы в слизистой оболочке тонкой кишки не отмечается, однако имеются выраженные морфологические изменения слизистой из-за токсического действия лактозы на печеночную паренхиму и почеч-

ные каналы. Полное исключение лактозы из питания ребенка приводит к некоторому улучшению состояния больного.

Приобретенный (вторичный) дефицит лактазы развивается при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Непереносимость лактозы обнаружена у больных хроническим гастритом (гастродуоденитом), хроническим энтеритом, неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона, целиакией.

У 20 % европейцев с синдромом мальабсорбции лактозы симптомы непереносимости отсутствуют при употреблении молока малыми порциями (30–50 мл), распределенными на весь день. Без возникновения симптомов непереносимости за сутки можно выпить 200 и даже до 400 мл свежего молока.

Клинические симптомы дефицита лактазы возникают через 1–2 ч после употребления молока и других молочных продуктов или пищи, приготовленной на молоке. Наблюдаются признаки желудочно-кишечного дискомфорта: тошнота и рвота, жидкий стул. Больных беспокоят боли в животе (от ощущения распирания до колик), вздутие живота.

Характерны резкая слабость, потливость, тахикардия, чувство озноба, головная боль, головокружение, иногда боль в области сердца и экстрасистолия. Степень тяжести проявлений зависит от дозы молока и лимита кишечной лактазы. Симптомы непереносимости молока, обусловленные дефицитом лактазы, исчезают через 3–4 ч после его употребления. Нарушение всасывания лактозы способствует развитию остеопороза, так как исключение из пищи молока или его не усвоение может вызывать дефицит кальция в организме.

#### **Лабораторная диагностика**

Диагностике лактазной недостаточности помогают анамнестические данные, клиническая симптоматика, в частности, указание на непереносимость молока, исчезновение или уменьшение проявлений бродильной диспепсии после исключения из пищевого рациона молочного сахара.

Наиболее информативными и точными являются следующие лабораторные методы диагностики лактазной недостаточности:

1. Прямое определение активности лактазы в кусочке слизистой оболочки тонкой кишки, полученном при аспирационной биопсии с помощью специального аспирационного зонда или дуоденофиброскопа. При лактазной недостаточности отмечается резкое понижение уровня лактазы в биоптате (от 0 до 2 мкг/мг/мин; норма 14–20 мкг/мг/мин), причем активность других дисахаридаз (сахаразы, мальтазы и др.) практически не изменяется и гистологическое строение слизистой оболочки тонкой кишки соответствует норме.

2. Нагрузочный лактозный тест заключается в нагрузке из расчета 1 г лактозы на 1 кг массы тела обследуемого с определением уровня реду-



цированных сахаров крови натощак и через 30 и 60 мин после приема лактозы. В норме прирост гликемии после нагрузки лактозой составляет более 1,1 ммоль/л. Такой прирост указывает на то, что уровень кишечной лактазы находится в пределах нормы и дальнейшие исследования можно не проводить. Если прирост гликемии после нагрузки лактозой 1,1 ммоль/л и менее, то через день проводят дополнительную нагрузку из моносахаров, составляющих структуру лактозы. Нагрузка состоит из смеси глюкозы (0,5 г на 1 кг массы тела) и галактозы (0,5 г на 1 кг массы тела). При приеме моносахаров (глюкоза, галактоза) получают представление о состоянии всасывания, так как они не нуждаются в предварительном расщеплении и сразу всасываются в тонкой кишке. Прирост концентрации сахара крови после нагрузки лактозой позволяет судить об активности лактазы.

При лактазной недостаточности всасывание не нарушено, а резко уменьшен гидролиз лактозы, поэтому гликемическая кривая после нагрузки лактозой будет понижена (1,1 ммоль/л и менее), а после нагрузки смесью глюкозы и галактозы не изменится (более 1,1 ммоль/л). При проведении лактозного теста обращают внимание на появление клинических симптомов непереносимости лактозы (понос, урчание, метеоризм, боль в животе и др.). При изучении процессов всасывания вместо смеси глюкозы и галактозы допускается использование одной глюкозы (1 г на 1 кг массы тела), так как глюкоза и галактоза транспортируются через слизистую оболочку кишки и являются переносчиками одного типа.

3. Определение толерантности к лактозе после нагрузки. При этом методе определяют то минимальное количество лактозы, принятое натощак, которое обуславливает однократное появление жидкого стула в течение 4 ч. Исследование начинают с 50 г лактозы. В коровьем молоке содержится 4,8 %, а в женском — 6,8 % лактозы, поэтому следует считать, что эта нагрузка эквивалентна употреблению 1042 мл коровьего или 735 мл грудного молока. Отсутствие жидкого стула в течение 4 ч после нагрузки лактозой свидетельствует о достаточной толерантности к ней. Если жидкий стул был (хотя бы однократно), это указывает на дефицит лактазы. Для выявления степени энзимопатии можно увеличивать или уменьшать дозу лактозы на 10 г ежедневно, начиная с первоначальной дозы 50 г. Это позволяет выявить то минимальное количество лактозы, которое вызывает однократную дефекацию с жидким стулом. Чем меньше эта доза, тем более выражена степень непереносимости лактозы. Данный метод исследования как менее обременительный для больного чаще используется у детей. В этом случае первоначальная нагрузка составляет 20–30 г лактозы.

4. Исследование содержания водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой. С этой целью обычно используется метод газовой хро-

матографии. В норме концентрация водорода в выдыхаемом воздухе незначительна (менее 0,1 мл/мин), при гиполактазии она существенно возрастает. Метод основан на образовании газообразного водорода в толстой кишке в результате бактериальной ферментации попавшей в нее неабсорбированной лактозы. Газ всасывается через слизистую оболочку толстой кишки, проникает в систему кровотока и выделяется через легкие при дыхании. Метод довольно точен, существует четкая корреляция между количеством водорода в выдыхаемом воздухе и степенью лактазной недостаточности.

Тест с приемом лактозы, меченой радиоактивным углеродом ( $^{14}\text{C}$ ). При его проведении измеряют радиоактивность выдыхаемого воздуха. При неизменном гидролизе лактозы уровень радиоактивности высокий, при гиполактазии — низкий.

### Лечение

Основной метод лечения — диетотерапия, направленная на обход метаболического блока. При искусственном вскармливании ребенку назначаются безлактозные смеси или смеси с содержанием лактозы менее 1 % — низколактозные (табл. 9).

Таблица 9

#### Молочные смеси и продукты, используемые при лактазной недостаточности

Название	Страна	Фирма-производитель
<i>Безлактозные смеси</i>		
НАН безлактозный	Швейцария	Нестле
Бebelак-ФЛ	Голландия	Лайемпф
Эльдолак-Ф	Голландия	Коберко Изоко
Мамекс безлактозный	Дания	Аринко
Портаген	США	Мид Джонсон
<i>Низколактозные смеси</i>		
БелЛакт низколактозный	Беларусь	ОАО «Беллакт»
Нутрилакт низколактозный	Россия	А/О Нутритек
Низколактозное молоко	Россия	ВНИМИ
Нутрилон низколактозный	Голландия	Нутриция
Хумана-ЛП	Германия	Хумана
Хумана-ЛП СТЦ	Германия	Хумана
<i>Смеси на основе изолята соевого белка</i>		
НАН соя	Швейцария	Нестле
Нутрия-Соя	Голландия	Нутриция
Хумана СЛ	Германия	Хумана
Энфамил-Соя	США	Мид Джонсон
Фрисо-Сой	Голландия	Фрисленд
Симилак-Изомил	США	Росс Лабораториз
Хайнц-Соевая смесь	США	Хайнц

Особенностью смеси «НАН безлактозный» является включение в нее нуклеотидов, что позволяет быстрее восстановить целостность слизистой оболочки, а значит, и активность лактазы.

При грудном вскармливании грудное кормление заменяют на лечебные смеси постепенно. Контроль эффективности диетотерапии производится на основании клинической картины, определения pH кала. Для нормализации клиники обычно достаточно заменить 1–2 кормления. При легкой форме болезни, когда самочувствие ребенка не нарушено, грудное вскармливание оставляют полностью, игнорируя нарушение стула. Другим вариантом лечения является обработка сцеженного грудного молока лактазой и кормление ребенка через 30 мин.

Введение прикормов и пищевых добавок имеет свои особенности. Каши готовят на низко- или безлактозных смесях (табл. 10). При умеренной гиполактазии возможно использование отмытого от сыворотки творога, сливочного масла, твердого сыра. При легкой гиполактазии детям старше одного года можно давать кисломолочные продукты.

Нужно помнить, что много лактозы содержится в сухом молоке, сметане, кондитерских изделиях, бифидум-, лактобактерине; лактоза является основным действующим веществом лактулозы.

Таблица 10

**Особенности введения блюд прикорма в рацион детей с гиполактазией**

Продукт и блюдо	Сроки введения прикорма (мес.)	
	дети с гиполактазией	здоровые дети
Фрукты, ягодные соки	3,5–4	3
Фруктовое пюре	4–4,5	3,5
Творог	5 (отмытые от сыворотки)	5
Желток	6	6
Пюре овощное	4	5
Масло растительное	4	5
Каша	5 (безмолочная или на низколактозной соевой смеси)	6 (молочная)
Масло сливочное	6 (при индивидуальной переносимости)	6
Пюре мясное	5–6	7
Молоко	8–9 (низколактозное)	8–9
Кефир	8–9 (трехсуточный)	8–9
Сухари, хлеб	8–9	8–9
Рыба	8–9	8–9

Вследствие подавления анаэробной флоры в кале у детей резко снижена или даже отсутствует лакто- и бифидофлора. При этом обычно устанавливается диагноз «дисбактериоз», но назначение биопрепаратов неэффективно — при нормализации клиники микробиоценоз кишечника нор-

мализуется самостоятельно. При вторичной гиполактазии активность фермента восстанавливается обычно в течение 1–3 месяцев. Примерная диета для ребенка, находящегося на смешанном вскармливании, приведена в табл. 11.

Таблица 11

**Примерный суточный рацион для ребенка 4,5 мес. с гиполактазией, находящегося на смешанном вскармливании**

<b>Час кормления</b>	<b>Рацион</b>	<b>Количество (мл)</b>
6.00	НАН безлактозный	100
	Сцеженное грудное молоко	50
9.30	НАН безлактозный	100
	Сцеженное грудное молоко	50
	Сок яблочный, разбавленный на 1/3 водой	20
13.00	Рисовая каша на воде	120
	Сцеженное грудное молоко	30
	Масло растительное	3,0
16.30	НАН безлактозный	100
	Сцеженное грудное молоко	50
20.00	Сцеженное грудное молоко	100
	НАН безлактозный	50
	Сок грушевый, разбавленный на 1/3 водой	20
23.30	НАН безлактозный	100
	Сцеженное грудное молоко	50

## Литература

1. Антоненко, А. Н. Особенности и коррекция лактазной недостаточности при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста / А. Н. Антоненко, Л. В. Феклисова, Е. Р. Мескина // М. : Детские инфекции. 2006. № 3. С. 15–18.
2. Баранова, А. А. Заболевания органов пищеварения у детей (тонкая и толстая кишка) / под ред. А. А. Баранова, Е. В. Климанской. М. : 1999. 272 с.
3. Битти, А. Д. Диагностические тесты в гастроэнтерологии / А. Д. Битти // пер. с англ. М. : Медицина, 1995. 224 с.
4. Вельтищев, Ю. Е. Митохондриальные болезни, обусловленные мутациями ядерной ДНК. Наследственные болезни нервной системы / Ю. Е. Вельтищев, П. А. Темин, Е. Д. Белоусова // М. : Медицина 1998. С. 409–469.
5. Вельтищев, Ю. Е. Наследственные болезни обмена. Наследственная патология человека / Ю. Е. Вельтищев, Л. З. Казанцева, А. Н. Семячкина. М. 1992. С. 41–101.
6. Денисов, М. Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра : рук. для врачей / М. Ю. Денисов М. : 2001. 376 с.
7. Козловский, А. А. Лактазная недостаточность / А. А. Козловский // Мед. новости, 2001. № 1. С. 20–23.
8. Коровина, И. А. Лактозная недостаточность у детей / И. А. Коровина, И. Н. Захарова, Н. Е. Малова // Вопр. совр. педиатр., 2002. Т. 1. № 4. С. 57–61.
9. Краснопольская, К. Л. Наследственные болезни обмена веществ : справ. пособие для врачей / К. Л. Краснопольская // М. : РОО Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат» 2005. С. 364.
10. Кузьмичева, Н. А. Галактоземия : диагностика и неонатальный скрининг / Н. А. Кузьмичева, С. Г. Калининкова, П. В. Новиков // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. 2007. № 1. С. 40–44.
11. Ладодо, К. С. Руководство по лечебному питанию / под ред. К. С. Ладодо. М. : Медицина, 2000. С. 161–188.
12. Пищевая непереносимость у детей. Клинические формы, подходы к диагностике и лечению / К. С. Ладодо [и др.] // Педиатрия. 1998. № 2. С. 77–82.
13. Биохимия человека / Р. Марри [и др.]. Мир, 1993. С. 274–298.
14. Самаль, Т. Н. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста — современные подходы / Т. Н. Самаль, С. Е. Украинцев // Мед. панорама. 2004. С. 60–62.
15. Студеникин М. Я. Затяжные и хронические болезни у детей : рук. / под ред. М. Я. Студеникина. М. : Медицина, 1998. С. 236–245.
16. Детское питание / М. В. Чичко [и др.]. Минск : Современное слово, 2001. 256 с.
17. The rate of de novo galactose synthesis in patients with galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency / G. T. Berry [et al.] // Mol Genet Meta, 2004. V. 81. P. 22–30.
18. Cervos-Navarro, J. Metabolic and Degenerative Diseases of the Central Nervous System. Pathology, Biochemistry, and Genetics. Ed. / J. Cervos-Navarro, H. Urich. // San Diego: Academic Press, 1995. P. 873.
19. Clare, J. T. A clinical guide to inherited metabolic diseases. Second edition / J. T. Clare // Cambridge university press, 2005. P. 100–107.
20. Holton, J. B. The metabolic and molecular basis of inherited disease / J. B. Holton, J. H. Walter, L. A. Tyfield // New York : McGraw-Hill, 2001. P. 1553–1587.
21. Novel mutations in the GALK1 gene in patients with galactokinase deficiency / M. Hunter [et al.] // Hum Mutat 2001. V. 17. P. 77–78.
22. Novel mutations in 13 probands with galactokinase deficiency / V. Kolosha [ et al.] // Hum Mutat, 2000. V. 15. P. 447–453.

23. Lyon, G. The Neurology of Neonatal Hereditary Metabolic Diseases. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children. Ed. / G. Lyon, R. D. Adams, E. H. Kolodny // New York : McGraw–Hill, 1996. P. 6–44.

24. *A longitudinal study of cognitive functioning in patients with classical galactosemia, including a cohort treated with oral uridine* / F. R. Manis [et al.] // J. Inherit Metab Dis 1997. V. 20. P. 549–555.

25. *US newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management and evaluation. Statement of council of regional networks for genetic services (CORN)* / K. A. Pass [et al.] // J. Pediat 2000. V. 137. Suppl 4. P. 1–46.

26. *Schweitzer–Krantz, S. Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosaemia* / S. Schweitzer–Krantz // Eur J Pediat, 2003. [и др.]. V. 162. Suppl 1. P. 50–53.

27. *Simonsen, H. Screening of newborn for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry* / H. Simonsen // Ugeskr Laeger, 2002. V. 25. P. 5607–5612.

28. *Verbal dyspraxia and galactosemia* / A. L. Webb [et al.] // Pediat Res, 2003. V. 53. P. 396–402.

РЕПОЗИТОРИЙ Е

## Оглавление

Введение .....	3
Этиология наследственных заболеваний обмена веществ с манифестацией клинических проявлений в неонатальном периоде .....	4
Общая клиническая характеристика врожденных дефектов метаболизма .....	7
Лабораторная диагностика .....	11
Дифференциальный диагноз .....	13
Лечение наследственных дефектов метаболизма в неонатальном периоде .....	13
Врожденные энзимопатии с острым началом в неонатальном периоде .....	17
Галактоземия .....	17
Врожденная непереносимость лактозы .....	22
Литература .....	29

Учебное издание

**Горячко Александр Николаевич**  
**Елиневская Галина Федоровна**  
**Бутыгина Виктория Леонидовна**

# **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало  
Редактор Н. А. Лебедко  
Компьютерная верстка О. Н. Быховцевой

Подписано в печать 29.01.09. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».  
Печать офсетная. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,51. Тираж 90 экз. Заказ 675.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».  
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.  
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.