

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.023>
УДК 616.71-007.234-02:577.122.8]-036.1-053.1



Галашевская А.А.¹ ✉, Почкайло А.С.², Зайцев Д.В.², Лазарчик И.В.², Фурсевич И.А.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Минская областная детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Остеопороз как проявление лизинурической непереносимости белка: обзор литературы и клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Галашевская А.А., Почкайло А.С. – концепция статьи, обработка литературных источников, сбор материала, написание и окончательное редактирование; Зайцев Д.В., Лазарчик И.В., Фурсевич И.А. – окончательное редактирование.

Информированное согласие: авторы получили информированное согласие законного представителя пациента и самого пациента на опубликование изображений в медицинском издании и использование информации о состоянии здоровья пациента в научной литературе.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю признательность пациенту и его семье за предоставленное согласие на публикацию клинических данных. Их готовность к сотрудничеству и доверие к медицинскому сообществу, без сомнения, являются важным вкладом в расширение знаний об орфанных заболеваниях.

Для цитирования: Галашевская А.А., Почкайло А.С., Зайцев Д.В., Лазарчик И.В., Фурсевич И.А. Остеопороз как проявление лизинурической непереносимости белка: обзор литературы и клинический случай. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):471–487. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.023>

Подана: 05.05.2025

Принята: 05.09.2025

Контакты: ag.minsk.by@gmail.com

Резюме

Лизинурическая непереносимость белка (ЛНБ; OMIM #222700) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене SLC7A7, что приводит к нарушению транспорта лизина, аргинина, орнитина в кишечнике и почках с последующим метаболическим дисбалансом. В классических случаях заболевание дебютирует в раннем детском возрасте после введения белкового прикорма и включает триаду ключевых симптомов: гипераммониемию, выраженную непереносимость белка и задержку физического развития. Характерной особенностью заболевания является мультисистемность поражения, включая легочные, почечные, гематологические, иммунные, неврологические и костно-мышечные нарушения. Гетерогенность клинической картины затрудняет своевременную диагностику.

В статье представлен обзор современных данных о клинических проявлениях, диагностике и лечении ЛНБ. Особое внимание уделено описанию клинического случая генетически подтвержденной ЛНБ у 17-летней девушки с тяжелым остеопорозом, множественными компрессионными переломами позвонков, низкорослостью и рецидивирующей энцефалопатией неясного генеза.

Ключевые слова: лизинурическая непереносимость белка, гипераммониемия, остеопороз, переломы костей, рецидивирующая энцефалопатия, наследственные болезни обмена веществ, SLC7A7

Halasheuskaya A.¹ ✉, Pachkaila A.², Zaitsau D.², Lazarchyk I.², Fursevich I.²

¹ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk Regional Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Osteoporosis as a Manifestation of Lysinuric Protein Intolerance: A Literature Review and a Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Halasheuskaya A., Pachkaila A. – article concept, literary sources processing, material collection, text writing and final editing; Zaitsau D., Lazarchyk I., Fursevich I. – final editing.

Informed consent: the authors obtained informed consent from the patient's legal representative and the patient himself to publish her images in a medical journal and to use personal information about the patient's health status in scientific literature.

Acknowledgments. The authors express their sincere gratitude to the patient and her family for their consent to publish the clinical data. Their willingness to cooperate and trust in the medical community are, undoubtedly, an important contribution to expanding knowledge about orphan diseases.

For citation: Halasheuskaya A., Pachkaila A., Zaitsau D., Lazarchyk I., Fursevich I. Osteoporosis as a Manifestation of Lysinuric Protein Intolerance: A Literature Review and a Case Report. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):471–487. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.3.023>

Submitted: 05.05.2025

Accepted: 05.09.2025

Contacts: ag.minsk.by@gmail.com

Abstract

Lysinuric protein intolerance (LPI; OMIM #222700) is a rare autosomal recessive disorder caused by mutations in the SLC7A7 gene, leading to impaired transport of lysine, arginine, and ornithine in the intestine and kidneys, resulting in metabolic imbalance. In classical cases, the disease debuts in early childhood after the introduction of protein-rich complementary foods and is characterized by a triad of key symptoms: hyperammonemia, severe protein intolerance, and delayed physical development. A hallmark of LPI is multisystem involvement, including pulmonary, renal, hematological, immune, neurological, and musculoskeletal abnormalities. The heterogeneity of clinical presentation complicates timely diagnosis.

The article provides a review of current data on LPI clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Special emphasis is placed on a clinical case of genetically confirmed LPI in a 17-year-old female patient, presenting with severe osteoporosis, multiple vertebral compression fractures, short stature, and recurrent encephalopathy of unknown etiology.

Keywords: lysinuric protein intolerance, hyperammonemia, osteoporosis, bone fractures, recurrent encephalopathy, inherited metabolic disease, SLC7A7

■ ВВЕДЕНИЕ

Лизинурическая непереносимость белка (ЛНБ; синоним – двухосновная аминокислотурия II; OMIM #222700; МКБ-10 – E72.0; МКБ-11 – 5C60.Y) – редкое наследственное метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся нарушением транспорта катионных аминокислот (лизина, аргинина и орнитина) через клеточные мембраны кишечника и почек [1, 2]. ЛНБ связана с мутациями в гене SLC7A7, который кодирует белок у-LAT1, ответственный за транспорт

катионных аминокислот. Нарушение функции этого белка приводит к недостаточному всасыванию катионных аминокислот в кишечнике, их избыточной экскреции с мочой и, как следствие, к дефициту лизина, орнитина и аргинина в крови [1, 2]. Основные метаболические последствия при ЛНБ связаны с дефицитом аргинина и орнитина – ключевых субстратов цикла мочевины (цикла Кребса – Хензелейта). Их недостаток вызывает вторичные нарушения в цикле образования мочевины, приводя к избыточному накоплению в крови аммиака (гипераммониемии). В качестве компенсаторной реакции (нередко неосознанной – до момента установления правильного диагноза) у многих пациентов формируется стойкое отвращение к богатой белком пище, что еще более усугубляет и без того имеющий место нутритивный дефицит [1, 3, 4].

Впервые ЛНБ была описана в 1965 г. J. Perheentupa и J.K. Visakorpi у трех финских детей с врожденным нарушением метаболизма, клинически проявляющимся отвращением к животному белку, тяжелой задержкой роста, периодической рвотой и диареей, гипераммониемией, гепатомегалией и тенденцией к гранулоцитопении [5]. На сегодняшний день в мировой литературе описано свыше 200 случаев ЛНБ. Наиболее распространено данное заболевание в Финляндии (1 : 50 000), Японии и Италии, при этом спорадические случаи регистрируются повсеместно [3].

ЛНБ долгое время рассматривалась как относительно доброкачественное заболевание, однако накопленные к настоящему времени клинические данные указывают на ее мультисистемный и прогрессирующий характер. Заболевание сопряжено с высоким риском жизнеугрожающих осложнений, таких как легочный альвеолярный протеиноз, терминальная почечная недостаточность, синдром активации макрофагов [6]. Раннее выявление и коррекция метаболических нарушений могут улучшить качество жизни пациентов, однако риск фатальных осложнений остается значительным.

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ЛНБ может дебютировать в неонатальном периоде, но чаще проявляется в младенчестве или раннем детстве после перехода ребенка с грудного вскармливания на белковый прикорм [3, 6, 7].

Ранние клинические симптомы ЛНБ [8]:

- рецидивирующая рвота и диарея;
- эпизоды ступора или комы после употребления богатой белком пищи;
- отказ от еды, отвращение к белковым продуктам;
- задержка физического развития («неспособность процветать», failure to thrive);
- гепатоспленомегалия;
- мышечная гипотония.

Поздние клинические проявления ЛНБ [7–14]:

- задержка роста;
- ранний (часто тяжелый) остеопороз с патологическими костными переломами;
- поражение легких: альвеолярный протеиноз, фиброз;
- поражение почек: протеинурия, нефрокальциноз, хроническая болезнь почек (ХБП);
- гематологические отклонения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения;
- иммунные расстройства: синдром гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ), аутоиммунная патология (СКВ, ревматоидный артрит).

Также могут наблюдаться гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, острый панкреатит [8].

Согласно ретроспективному анализу J.L. Contreras et al. (2021 г.), охватившему 157 пациентов с ЛНБ, частота встречаемости у них метаболических нарушений составила 52%, желудочно-кишечных – 43%, гематологических – 55%, иммунных – 54%, почечных – 41%, неврологических – 25%, легочных – 18% [7]. Наиболее распространенными метаболическими и гастроинтестинальными симптомами были: задержка физического развития («неспособность процветать», *failure to thrive*) (52%), отвращение к богатой белком пище (36%), рвота (30%), а среди мультисистемных проявлений чаще всего встречались гепатоспленомегалия (46%), протеинурия (34%), анемия (29%) и остеопороз (24%).

Особенности течения ЛНБ

У детей с ЛНБ употребление продуктов с высоким содержанием белка нередко провоцирует тошноту, рвоту, возникновение абдоминальных болей. В качестве защитной реакции у большинства пациентов с раннего возраста формируется компенсаторный механизм в виде избирательного отказа от белковой пищи и спонтанный переход на вегетарианский рацион питания. Следует подчеркнуть, что отвращение к пище, богатой белком, является ярким патогномоничным маркером ЛНБ [1, 3]. Дефицит белка в рационе приводит к нутритивной недостаточности, мышечной гипотонии и остеопорозу. Со временем у пациентов формируется фенотип, напоминающий целиакию («тонкие» конечности и относительно увеличенный живот), что объясняет частую первичную обращаемость к врачу-гастроэнтерологу [6].

В течение первых месяцев жизни обычно развивается гепатоспленомегалия, которая становится поводом для направления ребенка к врачу-гематологу, особенно при выявлении сопутствующих анемии, изолированной тромбоцитопении или панцитопении [6]. Иногда наблюдается прогрессирующее поражение печени – от стеатоза до фиброза и цирроза [15].

Избыточное потребление белковой пищи у пациентов с ЛНБ может спровоцировать неврологические нарушения, обусловленные транзиторной или персистирующей гипераммониемией. Выраженность симптомов зависит от уровня гипераммониемии и возраста ребенка. У младенцев отмечаются снижение мышечного тонуса и летаргия, а у детей старшего возраста – атаксия и поведенческие нарушения в виде раздражительности или апатии. При резком увеличении белка в рационе возможен гипераммониемический криз, сопровождающийся судорогами, потерей сознания и риском развития комы [6]. Интеллектуальное развитие большинства пациентов остается в норме, однако у лиц с частыми или тяжелыми эпизодами гипераммониемии возможны когнитивные нарушения из-за нейротоксического воздействия аммиака на мозг [6].

При ЛНБ уже в раннем детском возрасте нередко обнаруживаются прогрессирующие интерстициальные изменения в легких, которые на начальных этапах часто протекают бессимптомно. В детском возрасте также у многих пациентов развивается легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) – жизнеугрожающее осложнение, обусловленное накоплением сурфактанта в альвеолах. Это приводит к прогрессирующей гипоксии и тяжелой дыхательной недостаточности, требующей экстренной респираторной поддержки. ЛАП является наиболее опасным легочным осложнением ЛНБ. Вторым по распространенности осложнением является легочный фиброз, который может возникать изолированно или сочетаться с альвеолярным

протеинозом. Из-за высокого риска бессимптомного течения и быстрого прогрессирования легочных поражений при первичной диагностике ЛНБ всем пациентам рекомендовано проведение компьютерной томографии легких высокого разрешения, позволяющей выявить доклинические изменения, включая интерстициальные поражения и начальные признаки фиброза [8, 12].

Серьезным осложнением ЛНБ является поражение почек. Ранним маркером нефрологических нарушений служит бессимптомная изолированная протеинурия, которая при отсутствии лечения может привести к дисфункции проксимальных канальцев и нефрокальцинозу, часто прогрессирующим до ХБП. Гломерулярные поражения встречаются реже, но также ассоциированы с высоким риском развития ХБП [13, 14].

Иммунная дисфункция является хорошо известным осложнением ЛНБ, хотя механизм связи метаболических нарушений при ЛНБ с аутоиммунитетом остается неясным [7]. Иммунологические проявления были зарегистрированы в нескольких случаях и могут проявляться в форме системной красной волчанки, ревматоидного артрита, витилиго и иммунной тромбоцитопенической пурпуры [1, 7].

ГЛГ является еще одним из иммунных осложнений, наблюдаемых при ЛНБ [1]. ГЛГ представляет собой опасное для жизни состояние, обусловленное гиперактивацией цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток и макрофагов с массивным выбросом провоспалительных цитокинов. Клинические проявления включают лихорадку, спленомегалию, неврологические нарушения, коагулопатию, нарушение функции печени, цитопению, гипертриглицеридемию, гиперферритинемию и гемофагоцитоз [16]. При отсутствии лечения ГЛГ может трансформироваться в синдром активации макрофагов, сопровождающийся массивным гемолизом и полиорганной недостаточностью. У новорожденных детей ГЛГ часто ошибочно интерпретируется как перинатальная инфекция, что удлиняет «диагностическую Одиссею» ЛНБ [6]. Однако, как продемонстрировано в исследовании W. Mauhin et al. (2017 г.), при ЛНБ в большинстве случаев ГЛГ имеет субклиническое течение, ограничиваясь спленомегалией и лабораторными отклонениями (гипертриглицеридемией, гиперферритинемией и гипофибриногенемией), не требующими экстренных вмешательств [1].

Важно отметить, что классические симптомы ЛНБ могут оставаться незамеченными в течение первого и второго десятилетия жизни из-за подсознательного ограничения потребления белковой пищи, что нередко приводит к поздней диагностике, когда уже развиваются необратимые осложнения [8].

■ ДИАГНОСТИКА

Алгоритм диагностики ЛНБ включает следующие этапы [8]:

- клиническая оценка – анализ анамнеза (отвращение к богатой белком пище, задержка роста, неврологические эпизоды) и выявление мультисистемных проявлений;
- биохимические исследования – анализ аминокислотного профиля сыворотки крови и мочи (снижение уровней аргинина, орнитина, лизина в крови и повышение их экскреции с мочой); определение уровня аммиака в крови (повышение уровня аммиака после потребления богатой белком пищи; концентрация его натощак – обычно в норме);
- молекулярно-генетический анализ – выявление патогенных мутаций в гене SLC7A7.

Таблица 1
Лабораторные отклонения у пациентов с ЛНБ
Table 1
Laboratory abnormalities in LPI patients

Метод исследования	Лабораторные отклонения	Примечание
Общий анализ крови	Анемия (нормохромная или гипохромная)	Неспецифичные гематологические проявления
	Лейкопения	
	Тромбоцитопения	
Биохимический анализ крови	Гиперферритинемия	При субклиническом ГЛГ наиболее характерно выявление анемии, тромбоцитопении или панцитопении в сочетании с биохимическими нарушениями (гипофибриногенемией, высокой активностью ЛДГ, гиперферритинемией и гипертриглицеридемией)
	Гиперхолестеринемия	
	Гипертриглицеридемия	
	Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)	
	АЛТ, АСТ (активность может немного превышать норму)	
Коагулограмма	Гипофибриногенемия	
Аммиак в крови	Гипераммониемия	Рекомендуется проводить оценку уровня аммиака в двух состояниях: – натощак (базовые значения, как правило, остаются в пределах нормы); – после белковой провокации (употребление пищи с высоким содержанием белка), при которой наблюдается постпрандиальная гипераммониемия
Аминокислоты в крови (тан-демная масс-спектрометрия, ТМС)	Снижение уровней аргинина, орнитина и лизина	Показатели могут быть в пределах референсных значений
	Повышение уровней серина, глицина, цитруллина, пролина, аланина и глутамина	Часто вторично повышены из-за дисфункции цикла мочевины вследствие первичных нарушений
Аминокислоты в моче	Повышение уровней аргинина, орнитина и лизина	Наиболее выраженное повышение характерно для лизина
Оротовая кислота в моче	Повышение уровня оротовой кислоты	Отражает дисфункцию цикла мочевины; показатели могут оставаться в пределах референсных значений на фоне низкобелковой диеты

Основные лабораторные отклонения, наблюдаемые при ЛНБ [3, 6], представлены в табл. 1.

Раннее выявление ЛНБ имеет решающее значение для предотвращения тяжелых эпизодов гипераммониемии, которые могут вызывать необратимые повреждения нервной системы. Кроме того, своевременное установление диагноза позволяет предвидеть возможные осложнения со стороны других органов, что достигается благодаря тщательному мониторингу за состоянием пациента [17].

К сожалению, диагностика ЛНБ часто затруднена и запаздывает из-за неспецифической клинической симптоматики и ложной нормализации лабораторных маркеров. Например, при длительном ограничении белка в рационе или нутритивной недостаточности уровни аммиака и катионных аминокислот в крови могут находиться в пределах референсных значений, маскируя при этом метаболический дефект [3, 8, 18].

■ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Фенотипическая изменчивость и отсутствие специфической клинической картины нередко становятся причиной различных ошибочных диагнозов у пациентов с ЛНБ. Данную патологию следует дифференцировать с заболеваниями, имеющими схожую симптоматику, такими как: нарушения цикла образования мочевины, лизосомные болезни накопления (болезнь Гоше или Ниманна – Пика), заболевания, сопровождаемые мальабсорбцией (целиакия и другие), аутоиммунные заболевания, гемохроматоз, остеопороз [3, 8, 11].

■ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время специфическое лечение ЛНБ отсутствует. Лечение проводится эмпирически и включает в себя 3 ключевых направления: купирование острой гипераммониемии, долгосрочное лечение и лечение осложнений.

Купирование острой гипераммониемии

Целью этого направления в лечении является экстренное снижение уровня аммиака в крови. Лечение острой гипераммониемии проводится по соответствующим протоколам, утвержденным для лечения нарушений цикла образования мочевины [19, 20], включая:

- полное исключение белка из рациона питания пациента на 24–48 часов (при этом необходимо учитывать, что продолжительное ограничение белка (>48 часов) опасно развитием катаболизма белка);
- инфузионную терапию (10% глюкоза) – для подавления катаболизма и обеспечения организма энергией;
- медикаментозную детоксикацию (внутривенное введение L-аргинина, при недостаточной эффективности L-аргинина используется бензоат натрия, натрия фенилацетат или натрия фенилбутират).

В большинстве случаев вышеупомянутое медикаментозное лечение способствует нормализации уровня аммиака в крови, при отсутствии эффекта показан гемодиализ [3].

Долгосрочное лечение

Ключевыми элементами долгосрочного лечения являются: ограничение белка в рационе (с целью минимизации риска развития гипераммониемии) и обеспечение поступления достаточного количества незаменимых аминокислот [21]. Применяют следующие подходы:

- соблюдение пациентом низкобелковой диеты – ограничение уровня поступающего белка до минимально безопасного (индивидуальный расчет – с учетом возраста, массы тела и метаболического статуса пациента). При ЛНБ суточная норма белка для детей составляет 0,8–1,5 г/кг/сут, для взрослых – 0,5–0,8 г/кг/сут [8];
- дотация L-цитруллина (из расчета ≤ 100 мг/кг/день, в 4 приема, во время еды) – применяется в дополнение к низкобелковой диете [8]. Применение L-цитруллина снижает риск постпрандиальной гипераммониемии, повышает толерантность к белку, улучшает нутритивный статус за счет повышения аппетита и увеличения потребления пищи, уменьшает выраженность гепатомегалии и повышает повседневную активность пациента [3];

- дотация L-карнитина (из расчета 25–50 мг/кг/сут) – используется при гипокарнитинемии [8]. В исследовании L.M. Tanner et al. (2008 г.), включившем 37 пациентов с ЛНБ, обнаружено, что гипокарнитинемия ассоциирована с женским полом пациентов, наличием почечной недостаточности и применением лекарственных препаратов, выводящих аммиак [22];
- дотация L-лизина (в небольших дозах, из расчета 20–30 мг/кг/сут) – применяется при дефиците лизина [8]. В исследовании L.M. Tanner et al. (2007 г.) показано, что пероральный прием лизина в низких дозах обеспечивает долгосрочную концентрацию лизина в плазме у пациентов с ЛНБ, не вызывая гипераммониемии или нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [23];
- назначение лекарственных препаратов, связывающих аммиак (бензоат натрия, фенилбутират натрия) – рекомендованы при персистирующей гипераммониемии [3, 8]. Однако на текущий момент данные лекарственные средства не зарегистрированы в Республике Беларусь, что ограничивает их применение в клинической практике.

Лечение осложнений

К настоящему времени эффективного лечения поздних и полиорганных осложнений не разработано. Для лечения заболеваний легких были опробованы различные подходы, включая применение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, у пациентов с ЛАП, однако они не показали значительного клинического эффекта. При ЛАП лучшим терапевтическим подходом по-прежнему остается бронхоальвеолярный лаваж легких [17]. Лечение почечных, аутоиммунных и гематологических осложнений, а также остеопороза при ЛНБ должно проводиться под руководством профильных врачей-специалистов в соответствии со стандартизированными протоколами [8, 17].

■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мы представляем клинический случай генетически подтвержденной ЛНБ у 17-летней девушки с тяжелым остеопорозом, множественными компрессионными переломами позвонков, низкорослостью и рецидивирующей энцефалопатией неясного генеза. Насколько нам известно, данный клинический случай является первым документированным описанием ЛНБ в белорусской популяции.

Девочка впервые поступила в Республиканский центр детского остеопороза, функционирующий на базе учреждения здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница», в октябре 2019 г. в возрасте 12 лет с жалобами на длительные спонтанные боли в позвоночнике, возникшие на фоне продолжительной глюкокортикоидной терапии (ГКС-терапии) по поводу рецидивирующей энцефалопатии неуточненного генеза.

Анамнез жизни и настоящего заболевания

Девочка родилась от II беременности, II самостоятельных родов в сроке 40 недель (старшая сестра здорова). Масса тела при рождении – 3200 г, длина тела – 51 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. На первом году жизни росла и развивалась соответственно возрасту;

в физическом и нервно-психическом развитии не отставала от сверстников; находилась на грудном вскармливании до 1 года 6 месяцев.

С двухмесячного возраста до 7 лет у ребенка отмечались частые острые респираторные инфекции (до 8–10 раз в год), с 6 месяцев – анемия легкой степени. В 7 месяцев диагностирована инфекция мочевыводящих путей с повышением СОЭ до 52 мм/час, по поводу чего ребенок получал стационарное лечение. В последующем в течение года сохранялись изменения в общем анализе крови: анемия легкой степени, ускоренная СОЭ до 44 мм/час. Ребенок в возрасте 1 года 10 месяцев обследован на областном уровне, верифицирован диагноз: ВАМП: двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3-й степени. Вторичный пиелонефрит, латентное течение. Анемия легкой степени смешанной этиологии. Симптоматическая нейтропения средней степени тяжести. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия. В биохимическом анализе крови отмечалось стойкое повышение активности ЛДГ (1080–1282 Ед/л). В дальнейшем ребенок неоднократно госпитализировался по поводу выявленной ВАМП в областную детскую больницу и в урологический центр республиканского уровня. В связи с сохраняющейся гепатоспленомегалией и изменениями в общем анализе крови (анемия, ускоренная СОЭ) девочка также неоднократно проходила обследование в онкогематологическом центре республиканского уровня. В ходе обследования данных за онкогематологическую патологию не выявлено.

В возрасте 4 лет ребенок впервые консультирован врачом-генетиком – наследственных дефектов метаболизма не выявлено; кариотип – 46, XX.

В 4 года 8 месяцев у девочки на фоне полного здоровья появились вялость, сонливость, шаткость походки, неинтенсивная головная боль, снижение аппетита, по поводу чего она была госпитализирована в областную больницу по месту жительства. При поступлении в биохимическом анализе крови наблюдались гипертрансаминаземия (АСТ – 326 Ед/л, АЛТ – 448 Ед/л, в динамике через 4 суток – 35 Ед/л и 50 Ед/л соответственно), а также повышение активности ЛДГ до 1750 Ед/л. В общем анализе крови отмечалось снижение гемоглобина (в диапазоне 108–106 г/л) и лейкоцитов ($4,3\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 26 мм/час. Спустя 5 суток в утренние часы зафиксирован повторный приступ вялости, сонливости, мышечной слабости. При проведении компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, а также при исследовании спинномозговой жидкости патологических изменений не выявлено. На электроэнцефалограмме отмечалась выраженная дезорганизация коркового ритма; нормальный ритм практически отсутствовал; над задними отведениями регистрировались медленные волны дельта- и тета-диапазонов без четкого амплитудного преобладания. Ребенок консультирован врачом-офтальмологом, врачом-оториноларингологом, врачом-неврологом, врачом-эндокринологом, врачом-гематологом. Установлен диагноз: гепатоспленомегалия. Нормохромная, нормоцитарная, гипорегенераторная анемия легкой степени. МАС: ФХЛЖ. Загиб в шейке желчного пузыря. ВАМП: ПМР 1-й степени справа. Вторичный пиелонефрит, латентное течение. Содружественное периодическое альтернирующее сходящееся косоглазие. Энцефалитическая реакция неуточненного генеза. С целью исключения лимфопролиферативных заболеваний на 10-е сутки ребенок повторно обследован в онкогематологическом центре республиканского уровня; данных в пользу наличия профильной патологии не выявлено; пациент в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Подобное состояние у девочки повторилось в апреле 2019 г. в возрасте 11 лет 8 месяцев. На фоне полного здоровья появились вялость, сонливость, снижение аппетита, нарушение речи и координации, в связи с чем ребенок был госпитализирован в неврологическое отделение областной больницы. При проведении МРТ головного мозга выявлена МР-картина одиночных очагов глиоза в больших полушариях головного мозга. Ребенку проводилась инфузионная, антибактериальная, симптоматическая и ГКС-терапия (дексаметазон, преднизолон). На фоне лечения отмечалась положительная динамика: девочка стала активной, купировались координаторные нарушения. На 15-е сутки ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии с заключительным клиническим диагнозом: неуточненная рецидивирующая энцефалопатия. Сложный гиперметропический астигматизм обоих глаз, амблиопия слабой степени правого глаза. Сходящееся содружественное альтернирующее косоглазие обоих глаз. МАС: ДХЛЖ. При выписке рекомендовано продолжить ГКС-терапию (преднизолон – в дозе 0,9 мг/кг/сут с постепенной отменой в течение 4 месяцев).

На фоне приема преднизолона с мая 2019 г. девочку периодически стали беспокоить боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. К сентябрю 2019 г. болевой синдром усилился, что потребовало госпитализации в неврологическое отделение областной больницы. При обследовании по данным рентгенографии позвоночника выявлены деформации тел грудных и поясничных позвонков за счет снижения высоты (преимущественно – в передних и средних отделах) с формированием характерной («рыбьей») формы. МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника показала наличие неравномерной компрессии тел позвонков (снижение высоты в среднем на 30–50%, максимально на 75% на уровне Th11); склерозирование замыкательных пластинок с вогнутой деформацией (местами – по типу «рыбьих позвонков»); признаки отека костного мозга тел позвонков, остистых и поперечных отростков (данные изменения соответствуют патологическим переломам тел позвонков на фоне спондилопатии) (рис. 1А). Дополнительно выявлены МР-признаки гепатоспленомегалии.

Для исключения наследственных метаболических заболеваний девочка повторно проконсультирована врачом-генетиком. В рамках обследования проведен селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ. Для исключения болезней накопления исследована активность лизосомных ферментов в лейкоцитах: значимые отклонения не выявлены; исключены болезнь Гоше, болезнь Фабри, альфа-маннозидоз, фукозидоз, метахроматическая лейкодистрофия. По результатам сухой пробы мочи наследственных нарушений обмена веществ не обнаружено. При исследовании содержания аминокислот и ацилкарнитинов в образцах высушенной крови методом ТМС выявлены неспецифические изменения профиля аминокислот: снижение в крови концентрации аргинина (1,84 мкмоль/л при норме 2,84–26,5) и фенилаланина (27 мкмоль/л при норме 35,1–83,2), повышение – метионина (40 мкмоль/л при норме 11,8–36,9) и ацетилкарнитина (49 мкмоль/л при норме 11,6–45,9); орнитин – на нижней границе референсных значений (21 мкмоль/л при норме 19,1–107). Для уточнения диагноза через месяц проведено повторное исследование ТМС, в ходе которого диагностически значимых отклонений не обнаружено.

Для определения дальнейшей тактики лечения остеопороза девочка была направлена в Республиканский центр детского остеопороза с направительным диагнозом: стероидный остеопороз тяжелой степени тяжести. Дисгормональная

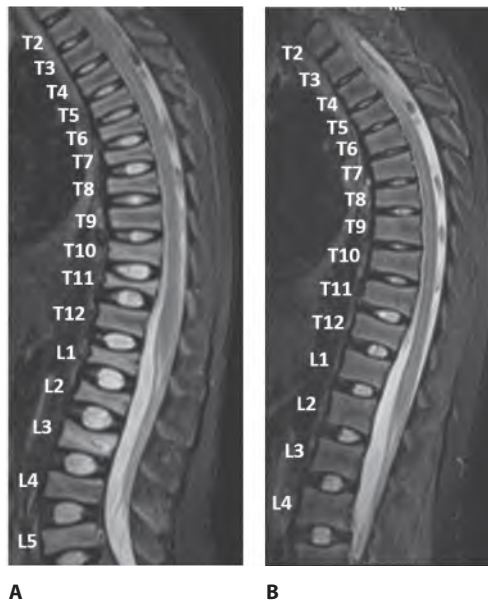


Рис. 1. Динамика МР-томографических изменений грудного и поясничного отделов позвоночника (описание в тексте): А – исходное МРТ-исследование (сентябрь 2019 г.); В – контрольное МРТ-исследование через 3 года 7 месяцев (апрель 2023 г.)
Fig. 1. MRI changes in the thoracic and lumbar spine over time (see description in the text): А – Baseline MRI (September 2019); В – control MRI after 3 years 7 months (April 2023)

спондилопатия. Синдром Иценко – Кушинга. Вторичная низкорослость. Врожденное нарушение обмена веществ? Энзимопеническая гемолитическая анемия?

При анализе анамнеза переломов выявлено, что у девочки в возрасте 1 года 8 месяцев был диагностирован закрытый косой перелом средней трети левой бедренной кости со смещением (травма в быту – бежала и упала на левую ногу с высоты собственного роста). В 2 года произошел повторный перелом в том же месте.

Семейный анамнез по остеопорозу не отягощен: низкоэнергетические переломы у родственников первой и второй степени родства не зарегистрированы.

Данные обследования пациента (на момент первичного обращения в Республиканский центр детского остеопороза)

Антропометрические данные пациента: масса тела – 30 кг, длина тела – 132 см, индекс массы тела (ИМТ) – 17,2 кг/м². Оценка физического развития с использованием антропометрического калькулятора программного обеспечения Всемирной организации здравоохранения WHO AnthroPlus: Z-score длина тела / возраст –2,9 SD, что свидетельствует о низкорослости; Z-score ИМТ/возраст –0,4 SD (норма).

При лабораторном исследовании выявлены гипокальциемия и гиперфосфатемия (табл. 2).

Ребенку проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) по педиатрическим программам исследования (поясничный отдел позвоночника)

Таблица 2
Биохимические показатели крови пациента
Table 2
Blood biochemical parameters in our patient

Биохимические показатели крови	Референсные значения	Показатели пациента
Кальций общий, ммоль/л	2,2–2,7	2,1 (↓)
Фосфор неорганический, ммоль/л	0,87–1,45	1,86 (↑)
Общая щелочная фосфатаза, Ед/л	98–279	234 (N)
Паратиреоидный гормон (ПТГ), пг/мл	15–57	22 (N)
25(ОН)D, нг/мл	30–60	60 (N)

(L1-L4) и все тело без включения костей черепа (total body less head, TBLH), а также оценка позвоночника в боковой проекции при помощи программы Vertebral fracture assessment. Для оценки минерализации костной ткани проанализированы показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ, BMD – Bone Mineral Density, г/см²), а также интегральный показатель – Z-критерий (Z-score), который выражается в стандартных отклонениях (SD) и характеризует МПКТ обследуемого ребенка в сравнении со средневозрастной нормой для детей того же пола и возраста. В соответствии с рекомендациями Международного общества клинической денситометрии (ISCD, 2019 г.) значения МПКТ при Z-критерии $\leq -2,0$ SD расценивались как «низкая МПКТ» для данного пола и возраста ребенка. По данным ДРА выявлено выраженное снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (BMD L1-L4 0,306 г/см², Z-score –4,7 SD) и во всем теле (BMD TBLH = 0,400 г/см², Z-score –2,8 SD). При оценке позвоночника в боковой проекции на уровне Th10-L4 выявлены двояковогнутые деформации тел Th10-Th12 и L2-L4 позвонков 1–3-й степени, клиновидная деформация тела L1 позвонка 2-й степени.

На основании жалоб на спонтанные боли в спине, дебютировавшие на фоне ГКС-терапии, наличия двух низкоэнергетических переломов бедра в анамнезе, множественных деформаций (переломов) позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника в сочетании с низкой МПКТ выставлен клинический диагноз: лекарственный остеопороз с патологическим переломом. Множественные компрессионные деформации позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника. Девочке рекомендована диета с повышенным содержанием белка, кальция и витамина D (включая повышенное потребление молочных продуктов); назначен длительный прием комбинированных лекарственных препаратов карбоната кальция и холекальциферола, активные метаболиты витамина D (альфакальцидол в дозе 0,5 мкг/сут).

Наблюдение в динамике

При повторной консультации через 1 год наблюдалась положительная динамика: болевой синдром в позвоночнике купировался, по данным ДРА отмечался прирост МПКТ как во всем теле (BMD TBLH 0,453 г/см² (+13%), Z-score –2,2 SD), так и в поясничном отделе позвоночника (BMD L1-L4 0,341 г/см² (+11%), Z-score –4,3 SD), а также уменьшение степени деформации позвонков. При оценке биохимических показателей крови обращала на себя внимание сохраняющаяся гиперфосфатемия (max до 2,25 ммоль/л) на фоне нормальных значений общего кальция, ПТГ, общей щелочной фосфатазы и 25(ОН)D. Девочка дополнительно наблюдалась врачом-эндокринологом

на республиканском уровне, проводилась дифференциальная диагностика имеющейся патологии с псевдогипопаратиреозом, целиакией.

При ежегодном динамическом наблюдении отмечалось увеличение абсолютных значений МПКТ и Z-критерия в поясничном отделе позвоночника (рис. 2А, В), однако показатели МПКТ оставались сниженными ($Z\text{-score} < -2,0\text{ SD}$). Параллельно наблюдался прирост абсолютных значений МПКТ всего тела, который сопровождался снижением Z-критерия в этой области (рис. 2С, D), что свидетельствовало о недостаточном накоплении костной массы относительно возрастной нормы.

В возрасте 15 лет 8 месяцев выполнена контрольная МРТ грудного и пояснично-грудного отделов позвоночника. По сравнению с предыдущим исследованием отмечалась положительная динамика: увеличение высоты тел позвонков и отсутствие признаков отека костного мозга. Однако сохранялось умеренное диффузное снижение высоты тел позвонков Th4-Th11 с минимальной клиновидной деформацией (рис. 1В). Учитывая стойкие структурные изменения позвонков по данным МРТ в сочетании с низкими показателями МПКТ, врачебным консилиумом после получения информированного согласия законного представителя пациента было принято решение

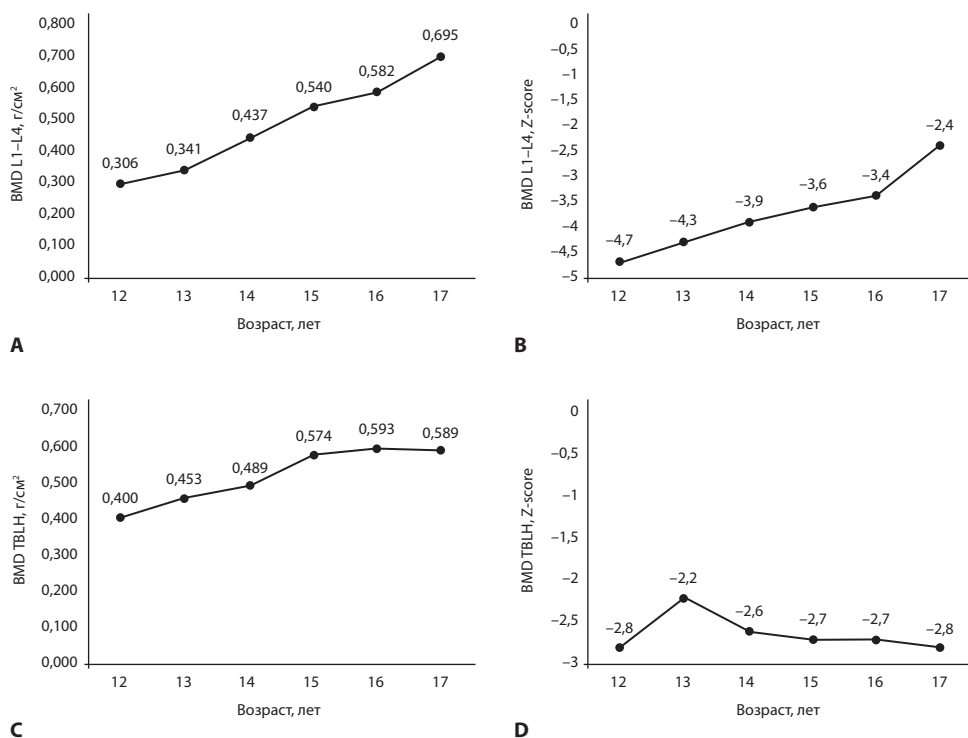


Рис. 2. Динамика МПКТ пациента на протяжении 5 лет наблюдения (А – BMD L1-L4 (абсолютное значение, г/см²), В – BMD L1-L4 (Z-score), С – BMD TBLH (абсолютное значение, г/см²), D – BMD TBLH (Z-score))

Fig. 2. Changes in the patient's BMD over 5 years of follow-up (А – BMD L1-L4 (absolute value, g/cm²), В – BMD L1-L4 (Z-score), С – BMD TBLH (absolute value, g/cm²), D – BMD TBLH (Z-score))

о назначении лечения бисфосфонатами. Памидроновая кислота вводилась внутривенно в дозе 1 мг/кг/сутки в течение 3 последовательных дней, курсами с интервалом 4 месяца. При оценке денситометрических показателей после 4 курсов введения памидроновой кислоты в поясничном отделе позвоночника отмечен устойчивый прирост абсолютных значений МПКТ (увеличение от 0,582 г/см² до 0,695 г/см², +19,4%) и Z-score (увеличение от -3,4 SD до -2,4 SD); во всем теле наблюдалась тенденция к снижению как абсолютных показателей МПКТ (снижение от 0,593 г/см² до 0,589 г/см², -0,7%), так и Z-score (снижение от -2,7 SD до -2,8 SD). Положительная динамика в поясничном отделе может свидетельствовать об эффективности бисфосфонатов в отношении прироста плотности трабекулярной костной ткани, в то время как отсутствие улучшения показателей для всего тела, включая тенденцию к снижению Z-score МПКТ, может отражать системную диссоциацию в ремоделировании костной ткани, требующую дальнейшего изучения.

Важно отметить, что на протяжении всего периода лечения и наблюдения правильный диагноз пациента по-прежнему оставался неverified и на его костную ткань продолжали негативно воздействовать все факторы риска, присущие ЛНБ и ведущие к прогрессированию патогномоничного для данного заболевания остеопороза. Следует также обратить внимание и на наличие в общем анализе крови пациента персистирующей лейкопении (min – $3,2 \times 10^9$ /л), а в биохимическом анализе крови – интермиттирующей гиперферритинемии (max – до 448 мкг/л). Сочетание этих отклонений с рецидивирующей энцефалопатией неясного генеза, низкорослостью и остеопорозом указывало на возможную генетическую природу патологии.

Окончательная верификация диагноза стала возможной лишь в возрасте 17 лет – благодаря проведению молекулярно-генетического исследования. По результатам анализа данных высокопроизводительного секвенирования (полный экзом) обнаружен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 4 гена SLC7A7 (chr14:23249189T>C) в гетерозиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене (NM_003982.4:c.571A>G;p.LysI91Glu), который классифицирован как вероятно патогенный. В 5-м экзоне этого же гена обнаружен вариант нуклеотидной последовательности (chr14:23248080G>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене (NM_003982.4:c.692C>T;p.Ala231Val) и классифицированный как вариант неопределенного значения, имеющий возможное отношение к фенотипу. Выявление данных мутаций в гене SLC7A7 в сочетании с клиническим фенотипом позволило впервые за весь период наблюдения установить диагноз ЛНБ.

В рамках патогенетической терапии пациенту назначили строгую низкобелковую диету и пероральный прием L-цитруллина. Однако при тщательном анализе пищевого анамнеза выяснилось, что девочка с 3-летнего возраста неосознанно избегала употребления белковых продуктов животного происхождения (мясо, рыба, молочные продукты).

После верификации диагноза ЛНБ для исключения ассоциированных с заболеванием легочных осложнений была выполнена компьютерная томография грудной клетки. Результаты исследования не выявили патологических изменений легких, характерных для ЛНБ. Ультразвуковое исследование брюшной полости, помимо подтверждения ранее верифицированной гепатоспленомегалии, выявило наличие диффузных изменений печени наподобие жирового гепатоза.

При дополнительном лабораторном обследовании установлено, что уровень аммиака в крови натошак оставался в пределах референсных значений – 47 мкмоль/л (норма <72 мкмоль/л), что исключало наличие текущей гипераммониемии; в биохимическом анализе крови обнаружены дислипидемия с изолированным повышением липопротеинов низкой плотности до 3,2 ммоль/л (норма <2,6 ммоль/л); в коагулограмме выявлена гипофибриногенемия (фибриноген – 1,32 г/л при норме 2,0–4,0 г/л) с удлинением тромбинового времени – 22,6 сек. (норма 10,3–16,7 сек.) и повышением уровня D-димеров – 910 нг/мл (норма <243 нг/мл).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай является первым документированным случаем ЛНБ в белорусской популяции, характеризующимся развитием тяжелого остеопороза с множественными компрессионными переломами позвонков как одного из основных проявлений заболевания. Ретроспективный анализ анамнестических данных в сочетании с выявленными мутациями гена SLC7A7 позволяет связать ранние клинические проявления у пациента с характерным фенотипом ЛНБ. У девочки с раннего возраста отмечались ключевые диагностические критерии заболевания, включающие избирательный отказ от белковой пищи, гепатоспленомегалию, стойкую гиперлактатдегидрогеназемию, повторные переломы. Два эпизода энцефалопатии, интерпретированные ранее как «неуточненные», с высокой вероятностью были обусловлены транзиторной гипераммониемией. Однако отсутствие целенаправленного исследования в остром периоде уровня аммиака и катионных аминокислот (патогномоничные маркеры ЛНБ) не позволило установить своевременный диагноз. Исследование уровня аргинина и орнитина вне обострения не выявило диагностически значимых отклонений. Отсутствие характерных изменений в аминокислотном спектре крови, по-видимому, было обусловлено длительным соблюдением низкобелковой диеты, что маскировало метаболические нарушения, типичные для ЛНБ. Дальнейшее прогрессирование заболевания с присоединением низкорослости, тяжелого остеопороза с множественными компрессионными переломами позвонков, персистирующей лейкопении и интермиттирующей гиперферритинемии указывало на мультисистемность поражения, что потребовало применения молекулярно-генетического исследования (полноэкзомного секвенирования).

Выявление у пациента двух гетерозиготных вариантов в гене SLC7A7 (с.571A>G и с.692C>T) в сочетании с клиническим фенотипом, несмотря на отсутствие патогномоничных биохимических маркеров, подтвердило диагноз ЛНБ. Патогенность варианта с.571A>G (p.Lys191Glu) доказана в предыдущих исследованиях по данным научной литературы [24], в то время как клиническая значимость варианта с.692C>T (p.Ala231Val) требует дальнейшего изучения. Предположительно, комбинация этих мутаций модулирует тяжесть фенотипа.

Связь ЛНБ с низкоэнергетическими переломами и выраженным снижением МПКТ описана в единичных наблюдениях [10, 11, 25–27], что подчеркивает уникальность данного случая и необходимость включения ЛНБ в спектр дифференциальной диагностики при выявлении у пациента необъяснимых переломов, задержки роста и рецидивирующей энцефалопатии неясного генеза.

Описанный клинический случай расширяет фенотипический спектр ЛНБ и подчеркивает системные сложности диагностики редких метаболических заболеваний.

Задержка верификации диагноза инициирует своеобразную «диагностическую Одиссею»: многократные госпитализации, консультации различных врачей-специалистов и обширные (зачастую избыточные, инвазивные для пациента, сопряженные с высокой лучевой нагрузкой) лабораторно-инструментальные исследования.

Критического осмысления требует ошибочная тактика ведения пациента в части диетических рекомендаций, обусловленная поздней верификацией диагноза ЛНБ. Стандартные при остеопорозе рекомендации по увеличению потребления молочных продуктов при недиагностированной ЛНБ приводят к протеиновой перегрузке, усугубляя течение основного заболевания. Кроме того, неоправданное назначение ГКС, безусловно, способствует прогрессированию остеопороза – одного из ключевых проявлений данной патологии.

Становится очевидным, что внедрение алгоритмов генетического скрининга в подобных клинических ситуациях позволяет существенно сократить время до верификации точного диагноза, прервав изнурительную для пациента «диагностическую Одиссею», избежать ятрогенных осложнений, своевременно начать персонализированную терапию, улучшающую долгосрочный прогноз, а также снизить финансовую нагрузку на систему здравоохранения за счет исключения повторных госпитализаций, нецелевых исследований и консультаций.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛНБ – редкое аутосомно-рецессивное метаболическое заболевание, характеризующееся вариабельным фенотипом и требующее включения его в спектр дифференциальной диагностики при сочетании у пациента низкорослости, остеопороза и неврологических нарушений. Представленный в статье клинический случай подчеркивает необходимость повышения настороженности врачей-специалистов в отношении метаболических причин остеопороза и междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов, а также иллюстрирует острую потребность в раннем применении современных молекулярно-генетических методов диагностики в педиатрической практике, особенно в случаях обоснованного подозрения на наличие у пациента орфанной патологии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maunin W, Habarou F, Gobin S, et al. Update on Lysinuric Protein Intolerance, a Multi-faceted Disease Retrospective cohort analysis from birth to adulthood. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):3. doi: 10.1186/s13023-016-0550-8
2. LYSINURIC PROTEIN INTOLERANCE. OMIM. Available at: <https://omim.org/entry/222700> (accessed 23 March 2025).
3. Noguchi A, Takahashi T. Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance. *J Hum Genet.* 2019;64(9):849–858. doi: 10.1038/s10038-019-0620-6
4. Ziegler S.G., Kim J., Ehmsen J.T., et al. Inborn errors of amino acid metabolism – from underlying pathophysiology to therapeutic advances. *Dis Model Mech.* 2023;16(11):dmm050233. doi: 10.1242/dmm.050233
5. Perheentupa J., Visakorpi J.K. Protein intolerance with deficient transport of basic aminoacids. Another inborn error of metabolism. *Lancet.* 1965;2(7417):813–816. doi: 10.1016/s0140-6736(65)92446-3
6. Ogier de Baulny H., Schiff M., Dionisi-Vici C. Lysinuric protein intolerance (LPI): a multi organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder. *Mol Genet Metab.* 2012;106(1):12–17. doi: 10.1016/j.jymgme.2012.02.010
7. Contreras J.L., Ladino M.A., Aránguiz K., et al. Immune Dysregulation Mimicking Systemic Lupus Erythematosus in a Patient With Lysinuric Protein Intolerance: Case Report and Review of the Literature. *Front Pediatr.* 2021;9:673957. doi: 10.3389/fped.2021.673957
8. Nunes V., Niinikoski H. Lysinuric Protein Intolerance. 2006 Dec 21 [Updated 2018 Apr 12]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1361/>
9. Evelina M., Grazia M., Francesca O., et al. Growth Hormone Deficiency and Lysinuric Protein Intolerance: Case Report and Review of the Literature [published correction appears in *JIMD Rep.* 2015;19:1. doi: 10.1007/8904_2015_433.]. *JIMD Rep.* 2015;19:35–41. doi: 10.1007/8904_2014_362

10. Posey J.E., Burrage L.C., Miller M.J., et al. Lysinuric Protein Intolerance Presenting with Multiple Fractures. *Mol Genet Metab Rep.* 2014;1:176–183. doi: 10.1016/j.ymgmr.2014.03.004
11. Kalay I., Aykut H., Caliskan Z., et al. Lysinuric protein intolerance caused by a homozygous *SLC7A7* deletion and presented with hyperferritinemia and osteoporosis in two siblings. *Mol Genet Metab Rep.* 2023;37:101022. doi: 10.1016/j.ymgmr.2023.101022
12. Valimahamed-Mitha S., Berteloot L., Ducoin H., et al. Lung involvement in children with lysinuric protein intolerance. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(2):257–263. doi: 10.1007/s10545-014-9777-5
13. Nicolas C., Bednarek N., Vuiblet V., et al. Renal Involvement in a French Paediatric Cohort of Patients with Lysinuric Protein Intolerance. *JIMD Rep.* 2016;29:11–17. doi: 10.1007/8904_2015_509
14. Estève E., Krug P., Hummel A., et al. Renal involvement in lysinuric protein intolerance: contribution of pathology to assessment of heterogeneity of renal lesions. *Hum Pathol.* 2017;62:160–169. doi: 10.1016/j.humpath.2016.12.021
15. Shinawi M., Dietzen D.J., White F.V., et al. Early-onset hepatic fibrosis in lysinuric protein intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(6):695–698. doi: 10.1097/MPG.0b013e318227b02d
16. Gioia C., Paroli M., Izzo R., et al. Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5921. doi: 10.3390/ijms25115921
17. Martinelli D., Schiff M., Semeraro M., et al. CUGC for lysinuric protein intolerance (LPI). *Eur J Hum Genet.* 2020;28(8):1129–1134. doi: 10.1038/s41431-020-0617-9
18. Alqarajeh F., Omorodion J., Bosfield K., et al. Lysinuric protein intolerance: Pearls to detect this otherwise easily missed diagnosis. *Transl Sci Rare Dis.* 2020;5(1–2):81–86. doi: 10.3233/TRD-190035
19. Häberle J., Burlina A., Chakrapani A., et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(6):1192–1230. doi: 10.1002/jimd.12100
20. Bélanger-Quintana A., Arrieta Blanco F., Barrio-Carreras D., et al. Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients. *Nutrients.* 2022;14(13):2755. doi: 10.3390/nu14132755
21. Van Vliet D., Derks T.G., van Rijn M, et al. Single amino acid supplementation in aminoacidopathies: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:7. doi: 10.1186/1750-1172-9-7
22. Tanner L.M., Nääntö-Salonen K., Rashed M.S., et al. Carnitine deficiency and L-carnitine supplementation in lysinuric protein intolerance. *Metabolism.* 2008;57(4):549–554. doi: 10.1016/j.metabol.2007.11.019
23. Tanner L.M., Nääntö-Salonen K., Niinikoski H., et al. Long-term oral lysine supplementation in lysinuric protein intolerance. *Metabolism.* 2007;56(2):185–189. doi: 10.1016/j.metabol.2006.09.011
24. Sperandio M.P., Andria G., Sebastio G. Lysinuric protein intolerance: update and extended mutation analysis of the *SLC7A7* gene. *Hum Mutat.* 2008;29(1):14–21. doi: 10.1002/humu.20589
25. Cimbalištie L., Lehnert W., Huoponen K., et al. First reported case of lysinuric protein intolerance (LPI) in Lithuania, confirmed biochemically and by DNA analysis. *J Appl Genet.* 2007;48(3):277–280. doi: 10.1007/BF03195224
26. Al-Qattan S., Malcolmson C., Mercimek-Andrews S. Lysinuric protein intolerance mimicking N-acetylglutamate synthase deficiency in a nine-year-old boy. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;27:100741. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100741
27. Wang Y., Li H., Huang Z., et al. A novel variant in a Chinese boy with lysinuric protein intolerance: A case report and literature review. *Heliyon.* 2024;10(5):e27044. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27044