

Наследственные болезни обмена веществ, проявляющиеся в периоде новорожденности

Е.Д. Белоусова, М.Ю. Никанорова, Е.А. Николаева

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Статья посвящена актуальной и малоизвестной широкому кругу врачей проблеме - диагностике и лечению врожденных дефектов метаболизма в неонатальном периоде. Описываются симптомы, на основании которых педиатр и невролог могут заподозрить у новорожденного метаболическое заболевание, приводится алгоритм необходимых лабораторных исследований. Кратко изложены общие принципы лечения неонатальных врожденных дефектов метаболизма.

Ключевые слова:

новорожденные, наследственные болезни обмена веществ, симптоматика, диагностика, лечение.

Диагностика и лечение врожденных аномалий метаболизма - одна из самых сложных задач как для невролога, так и для педиатра. С одной стороны, трудности диагностики связаны с клиническим полиморфизмом заболеваний, по-разному протекающих у детей различного возраста, с другой - с тем, что самые различные нарушения обмена в одной и той же возрастной группе могут иметь сходные клинические проявления [1].

Особые трудности вызывает диагностика врожденных дефектов метаболизма у новорожденного [2]. 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. Однако явная прогрессивность течения с утратой функций не характерна для новорожденного, так как сами эти функции еще не сформированы. Поэтому большинство детей с неонатальными формами наследственных дефектов метаболизма либо умирают в первые месяцы жизни без установленного диагноза, либо длительно наблюдаются с самыми разными неадекватными 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 (см. ниже).

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

Нарушения метаболизма аминокислот

Нарушения цикла синтеза мочевины (дефицит N-ацетилглутаматсинтетазы, 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, α -кетоглутаратдегидрогеназы и аконитазы) Нарушения синтеза и обмена карнитина (системная недостаточность карнитина, дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы II и ацилкарнитинтрансферазы) Нарушения β -окисления жирных кислот (дефициты ацил-CoA-дегидрогеназ жирных кислот с короткой, средней, длинной и очень длинной углеродной цепью, множественный дефицит ацил-CoA-дегидрогеназ)

Нарушения обмена биотина

Дефицит биотинидазы

Дефицит синтетазы голокарбоксилаз

Болезни пероксисом

Синдром Целлвегера

Неонатальная адренолейкодистрофия

Гиперпипеколовая ацидемия

Дефицит ацил-CoA-оксидазы пероксисом

Дефицит 3-оксиацил-CoA-тиолазы пероксисом

Бифункциональная недостаточность протеинов

Лейкодистрофии

Болезнь Краббе

Лейкодистрофия Канавана - Ван Богарта - Бертранда

Метахроматическая лейкодистрофия

Лейкодистрофия Пелицеуса - Мерцбахера

Суданотфильные лейкодистрофии

Нарушения обмена углеводов

Дефицит фруктозо-1,6-альдозазы

Наследственная непереносимость фруктозы

Галактоземия (дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы)

Редко, но встречаются неонатальные формы таких заболеваний, как болезнь Менкеса, гликогеноз типа II, болезнь Нимана-Пика и Гоше, [синдром Барта](#), тирозинемия I типа, [болезнь Альперса](#), а также сиалидоз [3].

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

Таблица 1. Распространенность наследственных заболеваний обмена веществ с неонатальным дебютом	
Заболевание	Частота
Дефицит аргининсукцинатлиазы	1/70 000
Дефицит карбамоилфосфатсинтетазы	1/1 000 000- 1/800 000
Дефицит аргининсукцинатсинтетазы	1/250 000
Некетотическая гиперглицинемия	1/55 000
Болезнь с запахом мочи кленового сиропа	1/200 000
Изовалериановая ацидемия	1/200 000
Пропионовая ацидемия	1/350 000
Метилмалоновая ацидемия	1/48 000
Дефицит ацил-СоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной углеродной цепи	1/9 000-1/13 000
Синдром Цельвегера	1/50 000-1/100 000

Дефицит биотинидазы	1/35 000-1/54 000
Дефицит орнитинкарбамоилтрансферазы	1/80 000
Дефицит аргининсукцинатлиазы	1/90 000
Тирозинемия I типа	1/30 000
Аргининемия	1/990 000

Распространенность других, менее изученных дефектов метаболизма неизвестна. Число описаний больных с редкими неонатальными метаболическими заболеваниями колеблется от единичных до сотен наблюдений.

Генетические данные. Большинство врожденных дефектов метаболизма с проявлениями в неонатальном периоде имеют аутосомно-рецессивный тип наследования.

Исключениями из правила являются неонатальная [адrenoлейкодистрофия](#), лейкодистрофия Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Менкеса и синдром Барта, которые наследуются по рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу, и дефицит орнитинкарбамоилтрансферазы, который передается доминантно, в сцеплении с X-хромосомой. Дефицит пируватдегидрогеназы и множественный дефицит ацил-СоА-дегидрогеназ имеют два возможных типа наследования - аутосомно-рецессивный и 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 (NADH; CoQ-редуктазы) наследуется 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 с неонатальным дебютом	
Заболевание	Хромосома, локус
Болезнь с запахом мочи кленового сиропа:	
-ген E1 α	19q13.1-q13.2
-ген E1 β	6p22-p21
-ген E2	1p31
-ген E3	7
Изовалериановая ацидемия	15q13-q15
Пропионовая ацидемия:	
- α -субъединица	13q32

- β -субъединица	3q21-q22
Метилмалоновая ацидемия	6p21.2-p12
Дефицит пируваткарбоксилазы	11 (длинное плечо)
Дефицит пируватдегидрогеназы:	
- α -субъединица	Xp22-сеп
- β -субъединица	3
Дефицит дегидролипоилдегидрогеназы	7q31-q32
Дефицит IV комплекса дыхательной цепи:	
-4-я субъединица	16q22
-Vb-субъединица	2сеп-q13
Дефицит фумаразы	1q42.1
Дефицит сукцинатдегидрогеназы	1p35-p36.1
Дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы II	1p11-p13
Синдром Барта	Xq28
Болезнь Менкеса	Xq13.3
Некетотическая гиперглицинемия	9 (короткое плечо)
Дефицит ацил-СоА-дегидрогеназы жирных кислот:	
-со средней длиной углеродной цепи	1p22.1
-с короткой углеродной цепью	12
-с длинной углеродной цепью	2q34-q35
Дефицит биотинидазы	3p25
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 электроннотранспортного флавопротеина)	15q23-25

Общая клиническая характеристика врожденных дефектов метаболизма в неонатальном периоде

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. На наследственное заболевание метаболизма указывают сведения о возможном близкородственном браке родителей, неврологическая симптоматика у одного из родителей, наличие сибса, страдающего неврологическим заболеванием или умершего по неясной причине в неонатальном периоде, младенчестве или детстве. Как правило, тяжесть состояния самого 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 от рождения до первых клинических проявлений заболевания. <Светлый промежуток> является хоть и 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. Для недоношенного со сроком гестации от 30 до 34 нед характерно в основном стимулированное бодрствование (при стимуляции ребенок просыпается, двигается и плачет), имеется также 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 аномалий метаболизма. Этим термином обозначается генерализованная мышечная гипотония. Симптомокомплекс <вялого ребенка> включает позу <лягушки>, снижение сопротивления к 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 наиболее частых симптомов врожденных дефектов метаболизма. Наиболее часто - это 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.). Как правило, 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. В менее тяжелых случаях сосание нарушено,

новорожденный неплотно обхватывает губами сосок, отмечается постоянное подтекание молока из углов рта и поперхивания при глотании. Нарушения сосания и глотания при врожденных дефектах обмена могут иметь различное происхождение: дисплазия двигательных зон коры головного мозга, отвечающих за орофарингиальную мускулатуру, за счет пренатального воздействия 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, так как данные функции обеспечиваются той же мускулатурой.

Дыхательные нарушения нередко 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 в сочетании с неврологической симптоматикой у новорожденного с высокой вероятностью свидетельствует о возможном наличии наследственного заболевания обмена веществ, хотя также может отмечаться при инфекционных и гематологических болезнях. Увеличение размеров печени характерно для болезней пероксисом, митохондриальных энцефаломиопатий, нарушений обмена аминокислот и органических кислот, а также для более редких неонатальных форм болезней накопления (лейкодистрофии Краббе, болезней Нимана - Пика и Гоше, сиалидоза и др.).

Анорексия и рвота также относятся к общим симптомам, наблюдающимся при многих врожденных метаболических заболеваниях. Они особенно характерны для гипераммониемий, органических ацидемий и нарушений β -окисления жирных кислот. Более редким симптомом поражения желудочно-кишечного тракта является диарея. Как правило, все эти симптомы вызывают задержку прибавки массы у новорожденного, и их легко принять за желудочно-кишечные заболевания.

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 с неонатальным дебютом	
Заболевание	Черепно-лицевая дисморфия
Синдром Цельвегера 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	Вздернутый нос с широкой спинкой, низко посаженные ротированные кзади ушные раковины, микрогнатия
Дефицит кофактора	Треугольное лицо, курносый нос с широкой переносицей,

молибдена	энофтальм, телекант, расщелина мягкого неба
Мевалоновая ацидурия	Широкая переносица, микрогнатия, низко расположенные ушные раковины
* При других болезнях пероксисом (кроме болезни Целльвегера) черепно-лицевая дисморфия менее постоянна и менее выражена.	

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

Таблица 4. Экстраневрологические проявления наследственных врожденных дефектов метаболизма в неонатальном периоде		
Объект поражения	Характер поражения	Заболевания
Кожа	Эритематозные высыпания	Пропионовая ацидемия
		Метилмалоновая ацидемия
		Дефицит синтетазы голокарбоксилаз
		Болезнь с запахом мочи кленового сиропа
		Цитруллинемия
		Аргининянтарная ацидурия
		Тирозинемия I типа
Глаза	Катаракта	Дефицит ацил-СоА-дегидрогеназы жирных кислот с короткой углеродной цепью
		Синдром Целльвегера и другие болезни пероксисом
		Галактоземия
		Изовалериановая ацидемия
	Пигментная дегенерация сетчатки	Мевалоновая ацидурия
		Синдром Целльвегера и другие болезни пероксисом
	Дисплазия сетчатки	Дефицит биотинидазы
		Дефицит сульфитоксидазы и кофактора молибдена

		Дефицит биотинидазы
	Дислокация хрусталика. Глаукома	Синдром Цельвегера и другие болезни пероксисом
Сердце	Кардиомиопатия	Дефицит I и IV комплексов дыхательной цепи Нарушение β -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-CoA-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

Специфический запах мочи является важным диагностическим признаком и встречается при лейцинозе (запах <кленового сиропа> или сена), изовалериановой ацидемии и множественном дефиците ацил-CoA-дегидрогеназ (и при том, и при другом заболевании характерен запах <сыра> или <потных ног>), дефиците биотинидазы, дефиците синтетазы голокарбоксилаз, β -метилкротонилглицинурии (запах <кошачей мочи>), тирозинемии I типа (запах <кипящей капусты>) и при болезни с запахом мочи кленового сиропа [5].

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 наследственных дефектов метаболизма в неонатальном периоде

При подозрении на наследственное нарушение обмена веществ рекомендуется на первом этапе проведение стандартных клинических и биохимических исследований крови. О возможном 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 β -окисления жирных кислот);
- гипогликемия с низким содержанием кетоновых тел (характерна для нарушений митохондриального β -окисления жирных кислот);
- гипераммониемия (характерна для нарушений цикла мочевины, дефицита ацил-CoA-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 более детальное лабораторное обследование новорожденного, включающее определение спектра аминокислот крови и мочи, органических кислот в моче, карнитина и ацилкарнитинов в крови (см. таб. 5).

Таблица 5. Алгоритм лабораторной диагностики при предполагаемом наследственном дефекте метаболизма у новорожденного		
Гипераммониемия + дыхательный алкалоз	→ Определение содержания аминокислот в крови и моче	Болезни цикла биосинтеза мочевины
Кетоацидоз + гипогликемия	→ Определение содержания аминокислот в крови и моче	Органические ацидемии
	→ Определение содержания органических кислот в моче	

	→ Определение содержания глюкозы, галактозы, редуцирующих веществ в моче	Наследственные нарушения обмена углеводов
Гипокетонемия + гипогликемия	→ Определение содержания органических кислот в моче	Болезни транспорта и β -окисления жирных кислот
	→ Определение содержания ацилкарнитина в моче	
	→ Определение уровня карнитина в крови	
Аминоацидурия Аминоацидемия	→ Определение содержания аминокислот в крови и моче	Аминоацидопатии
Лактат-ацидоз	→ Определение уровня лактата, пирувата, кетоновых тел в крови	Митохондриальные энцефалопатии
	→ Гистохимическое определение активности митохондриальных ферментов в биоптате мышцы	
	→ Определение уровня жирных кислот с очень длинной углеводной цепью в крови	Пероксисомные болезни
	→ Определение уровня фитановой и пипеколовой кислот в крови и моче	

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, как правило, малоспецифичны и более важны для дифференциального диагноза с гипоксически-ишемическими поражениями и внутричерепными кровоизлияниями у новорожденных [6]. Возможно наличие пренатальных поражений коры и белого вещества, базальных ядер и мозолистого тела в виде снижения плотности указанных образований. Более информативной является магнитно-резонансная томография головного мозга, которая проводится на 1-м году жизни ребенка и может демонстрировать 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 могут использоваться для дифференциальной диагностики.

Дифференциальный диагноз. Сходные с наследственными дефектами метаболизма клинические симптомы (неврологические симптомы, нарушения дыхания и сознания,

судороги, мышечная гипотония, рвота) часто встречаются при гипоксически-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-ишемической 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	+	-
Примечание. * возможна, но не характерна.		

Лечение. Во многих случаях необходимы экстренные терапевтические мероприятия, направленные на борьбу с жизнеугрожающими ацидозом, гипогликемией, гипераммониемией и гиповолемией [7]. Концентрация токсичных метаболитов в крови должна быть нормализована как можно быстрее, чтобы предотвратить необратимое повреждение головного мозга. Наиболее эффективным способом лечения в остром периоде является гемодиализ.

Принципы лечения генетически детерминированных дефектов метаболизма можно условно разделить на <прямые> и <непрямые> [2]. К <прямым> подходам относят замену дефектного фермента или гена, ответственного за синтез фермента. Данный подход обеспечивает кардинальное решение проблем, связанных с метаболическими

расстройствами. Однако, к сожалению, <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;
- уменьшение 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 β -окисления жирных кислот - карнитин как средство, повышающее интенсивность внутриклеточного транспорта жирных кислот.

К факторам, провоцирующим ухудшение течения некоторых дисметаболических заболеваний (например, дефицита ацил-CoA-дегидрогеназ) в неонатальном периоде и после него, относятся длительное голодание, избыток 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-СоА-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	
Заболевание	Лечение
Нарушения 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 в сутки) или фенилацетата (250-500 мг/кг в сутки) или фенилбутирата (500 мг/кг в сутки) L-аргинин (400-800 мг/кг в сутки) Пересадка печени
Некетотическая гиперглицинемия	Внутривенное введение бензоата натрия (250 мг/кг в сутки) Пиридоксин (50 мг/кг в сутки) Декстрометорфан Противопоказан прием вальпроатов
Болезнь с запахом мочи 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 в сутки) 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 в сутки) Биотин (5-10 мг/сут) Метронидазол (10-15 мг/сут)
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 в сутки)
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 в сутки) Тиамин (до 200 мг/сут) Дихлорацетат (35-50 мг/кг в сутки) Липоевая кислота (до 500 мг/сут)
Дефицит пируваткарбоксилазы	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 в сутки) Дихлорацетат (35-50 мг/кг в сутки)
Множественная недостаточность ацил-СоА-дегидрогеназ жирных кислот	Диета с низким содержанием белка и липидов Рибофлавин (100-300 мг/сут) L -карнитин (100 мг/кг в сутки)
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 в сутки) 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 к тяжелой неврологической инвалидности. Правильная трактовка патологии способна обеспечить оптимальное нервно-психическое развитие ребенка и оказать членам его семьи своевременную специализированную медико-генетическую помощь.

Российский вестник перинатологии и педиатрии, N6-2000, с.12-19

Литература

1. Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Семячкина А.Н. Наследственные болезни обмена. Наследственная патология человека. Под общей редакцией Ю.Е. Вельтищева, Н.П. Бочкова. М 1992; 41- 101.
2. 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; 6-44.
3. Наследственные болезни и синдромы у детей с нарушениями нервно-психического развития. Под редакцией П.А. Темина, Л.З. Казанцевой. В печати.
4. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А., Белоусова Е.Д. Митохондриальные болезни, обусловленные мутациями ядерной ДНК. Наследственные болезни нервной системы. М: Медицина 1998; 409- 469.

5. Николаева Е.А. Органические ацидемии, сопровождающиеся судорожным синдромом. Диагностика и лечение эпилепсии у детей. Можайск: Терра 1997; 395-426.
6. Metabolic Diseases of the Nervous System. Textbook of Child Neurology. Ed. J.H. Menkes. Baltimore: Williams and Wilkins 1995; 29-151.
7. Metabolic and Degenerative Diseases of the Central Nervous System. Pathology, Biochemistry, and Genetics. Ed. J. Cervos-Navarro, H. Urich. San Diego: Academic Press 1995; 873