

Редкие формы синдрома мальассимиляции у детей

В педиатрической практике достаточно часто встречаются (и своевременно диагностируются) нарушения расщепления и всасывания углеводов (дисахаридная недостаточность, непереносимость моносахаридов) и белков (целиакия, непереносимость белка коровьего молока). Врожденный, наследственно обусловленный синдром мальассимиляции жиров, электролитов, желчных кислот, некоторых витаминов и микроэлементов встречается значительно реже, но имеет вполне определенное клиническое значение [2, 5].

Первичное нарушение всасывания жиров

Эта патология связана с нарушением синтеза апопротеина В, в результате чего образуются аномальные хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности. Ген, ответственный за синтез апопротеина В, локализуется в хромосоме 2, и заболевания, обусловленные дефицитом апопротеина В, связаны с мутацией гена. Тип наследования — аутомно-рецессивный. В результате нарушения липидного обмена развивается генерализованный дефект клеточных мембран всех органов, что клинически проявляется генетически определенными заболеваниями, такими как абеталипопротеинемия, гомозиготная гипобеталипопротеинемия, болезнь Андерсона, сходными по клиническим проявлениям.

Абеталипопротеинемия (болезнь Бассена-Корнвейга) проявляется с первых месяцев жизни ребенка и характеризуется снижением аппетита, беспокойством или вялостью, недостаточной прибавкой массы тела [6]. В дальнейшем клиническая картина заболевания напоминает таковую при целиакии: анорексия, срыгивания и рвота, гипотрофия, анемия, увеличение живота, обильный разжиженный серовато-беловатый кал со значительным содержанием жира (стеаторея продолжается всю жизнь). На первом году жизни замедляется психомоторное развитие ребенка, формируется неврологическая симптоматика: мышечная гипотония, нистагм, нарушение проприоцепции, мозжечковая атаксия (напоминающая атаксию Фридриха, но без сахарного диабета) и офтальмологическая патология — пигментная ретинопатия или ретинит, ночная слепота, офтальмоплегия (без катаракты).

Исследование крови выявляет полное отсутствие бета-липопротеинов, очень низкий уровень липидов, фосфолипидов, холестерина, витаминов А и Е, анемию, акантоцитоз (изменение формы эритроцитов — «засубренность» края вследствие отсутствия ряда липидов, необходимых для построения полноценных мембран). Копрологическое исследование выявляет стеаторею. Морфометрическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки выявляет высокую концентрацию в биоптатах триглицеридов и отсутствие апопротеина В.

Лечение следует начинать как можно раньше, в периоде новорожденности, что позволяет предупредить развитие изменений со стороны глаз, нервной и мышечной систем. Лечебная диета предусматривает замену жирных кислот с длинной молекулой на полиненасыщенные среднецепочные. Назначаются линетол и жирорастворимые витамины, в первую очередь витамин Е (токоферол), применение которого с лечебной целью (длительно, в течение многих лет) дает положительный эффект и улучшает прогноз заболевания. Проводится также заместительная терапия витаминами D, А, К.

Семейная гипобеталипопротеинемия. Заболевание наследуется по аутомно-доминантному типу. Отсутствие эндогенных триглицеридов приводит к нарушениям абсорбции и транспорта жира и

жирорастворимых витаминов. Клинические проявления напоминают таковые при абеталипопротеинемии, но заболевание протекает значительно легче, без формирования тяжелых изменений со стороны нервной системы и глаз. В плазме крови отмечается низкий уровень триглицеридов, холестерина и апопротеина В. Рекомендуются ограничение жира в пище, в ряде случаев назначают жирорастворимые витамины.

Болезнь Андерсона передается по аутомно-рецессивному типу. В результате дефицита жирорастворимых витаминов развивается диарея с мальабсорбцией жира и постепенной задержкой физического развития. В плазме крови определяется низкий уровень триглицеридов, холестерина, липопротеинов, апопротеина В. Лечение заключается в ограничении жирной пищи и назначении жирорастворимых витаминов.

Нарушение всасывания электролитов

Врожденная хлоридная диарея (гипохлоремический алкалоз) — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение транспорта ионов хлора и кислотного остатка угольной кислоты ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$), разбалансировка их равновесия.

Заболевание наследуется по аутомно-рецессивному типу. Особенностью течения беременности будущих матерей является многоводие. Дети обычно рождаются недоношенными, уже при рождении отмечается значительное увеличение размеров живота новорожденного. Часто развивается парез кишечника, продолжающийся длительно и иногда приводящий к развитию его непроходимости. С первых дней жизни у ребенка выражена диарея, повторная рвота, в результате чего развивается дистрофия. Ацидоз крови сменяется тяжелым метаболическим алкалозом. Вследствие водно-электролитных расстройств повышается температура тела. В дальнейшем уровень натрия сыворотки крови повышается, достигая иногда нормального уровня, за счет развивающегося гипoadостеронизма.

Наиболее характерным диагностическим показателем является высокая концентрация ионов хлора (Cl^-) в кале (часто выше 150 ммоль/л или более 1 г/сут), превышающая суммарную концентрацию ионов натрия (Na^+) и калия (K^+), хотя и их концентрация обычно повышена, а также низкий уровень или полное отсутствие хлоридов в моче, которая имеет щелочную реакцию. Рентгенологическое исследование брюшной полости выявляет значительное расширение подвздошной и толстой кишки с большим количеством жидкости в их просвете. При УЗИ плода у беременной отмечается многоводие, у плода расширены и наполнены жидкостью петли кишок.

Необходима пожизненная заместительная терапия электролитами и жидкостью из расчета 10 ммоль $\text{Cl}^-/\text{кг}$ массы тела в сутки (2-3 ммоль в виде KCl , 7-8 м/моль NaCl); рег ос назначают 0,7% раствор натрия хлорида и 0,3% раствор калия хлорида для детей в возрасте до 1

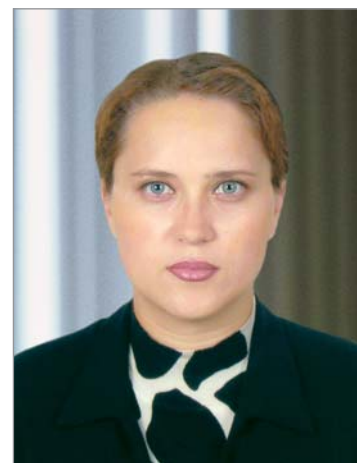
года; 1,8% раствор натрия хлорида и 1,9% раствор калия хлорида для старших детей.

Первичная мальассимиляция желчных кислот. Заболевание связано с врожденным дефектом транспортных переносчиков желчных кислот в подвздошной кишке. Вследствие стимуляции желчными кислотами (дезоксихолевой и хенодесоксихолевой) циклических аденозинмонофосфатов (цАМФ) слизистой оболочки кишки развивается секреторная диарея. Появляются обильные водянистые испражнения, присущие секреторной диарее, которые приобретают ярко-желтую или зеленую окраску. Постепенно развивается гипотрофия. Характерна стеаторея, значительная потеря с калом желчных кислот, в результате чего их концентрация в крови и моче снижена. Осмолярное давление кишечного содержимого при секреторной диарее значительно ниже, чем в плазме крови. Диагноз подтверждается выявлением увеличенного количества желчных кислот в кале, положителен дыхательный тест с ^{14}C -холинглицином. Лечебный эффект отмечается при использовании низкожировой диеты.

Мальассимиляция витаминов

Наследственный дефицит кобаламина (витамина B_{12}). Заболевание наследуется по аутомно-рецессивному типу и проявляется обычно после истощения запасов фетального кобаламина, что при значительном его дефиците соответствует возрасту ребенка от 1 до 5 лет, а при частичном дефиците — более старшему возрасту. Основным клиническим симптомом заболевания является мегалобластная анемия, на фоне которой развиваются задержка физического и психомоторного развития, атрофический глоссит или стоматит, миелопатия. Выражены признаки нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта: плохой аппетит, рвота, нарушения стула в виде поноса или чередование его с запором, увеличение печени и селезенки [1].

При иммунологическом исследовании выявляется функционально неактивный кобаламин или его отсутствие. Исследование кобаламина сыворотки крови выявляет низкое его содержание на фоне мегалобластной анемии. Иногда имеют место гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия. Исследование желудочной секреции свидетельствует о нормальных показателях соляной кислоты и пепсина, эндоскопическое и морфологическое исследование состояния слизистой оболочки желудка также не выявляют изменений. Нарушенная абсорбция кобаламина нормализуется при поступлении в организм внутреннего фактора Касла в составе желудочного сока или препаратов витамина B_{12} , лечебная и поддерживающая дозы которого подбираются индивидуально. После нормализации гематологических и биохимических показателей поддерживающая доза гидроксикобаламина может составить 0,25 мг один раз в три месяца. Однако для предупреждения неврологических нарушений чрезвычайно важно раннее начало специфического лечения.



О.Ю. Белоусова

Нарушение транспорта кобаламина энтероцитами (синдром Imerslund-Grasbeck). Заболевание наследуется по аутомно-рецессивному типу, и первые симптомы появляются обычно в возрасте от 1 до 5 лет, что связано с истощением запасов фетального кобаламина в печени. В большинстве случаев выявляется отсутствие в подвздошной кишке рецепторов комплекса фактора Касла-кобаламин. У многих больных отмечается сопутствующая протеинурия, часто носящая тубулярный характер с экскрецией всех протеиновых фракций без селективной альбуминурии. В выраженных случаях встречаются неврологические нарушения (повышенная спастичность, атаксия, церебральная атрофия).

Состояние пищеварительных органов при этой патологии не нарушено, функциональная активность фактора Касла не изменена, антитела к нему отсутствуют. Для лечения используют гидроксикобаламин, поддерживающие дозы которого позволяют компенсировать его недостаток в организме больного, однако устранения сопутствующей протеинурии обычно не удается добиться.

Дефицит транскобаламина 2 (ТК2). Достаточно редкое и не до конца изученное заболевание в детском возрасте, связанное с нарушением генетической связи ТК2 с локусом группы крови R на 22 хромосоме: дефицитные состояния могут быть связаны с делециями или точечными мутациями гена.

Клинические проявления заболевания развиваются уже в первые месяцы жизни ребенка: бледность, слабость, задержка физического развития, диарея, мегалобластная анемия. Через 6-24 мес после появления первых симптомов заболевания развиваются неврологические нарушения: отставание умственного развития, невропатия, миелопатия, энцефалопатия, снижается клеточный и гуморальный иммунитет.

Исследование транскобаламина выявляет неспособность этого белка-переносчика связывать кобаламин, хотя содержание последнего в сыворотке крови обычно в пределах нормы. Часто отмечается гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия. Лечение заключается в применении перорально или парентерально гидроксид- или цианокобаламина в дозе 0,5-1,0 мг два раза в неделю. Схема лечения предусматривает начальную дозу гидроксикобаламина 1 мг/сут ежедневно до достижения гематологической ремиссии с последующим переходом на применение препарата 1-2 раза в неделю. Одновременно назначаются большие дозы фолиевой или фоллиновой кислоты (до 15 мг 4 раза в день). Большие дозы гидроксикобаламина необходимы для поддержания высокого уровня кобаламина в крови в пределах 1-10 нг/мл; фолиевая кислота назначается только на фоне гидроксикобаламина, поскольку она не приводит к исчезновению

неврологической симптоматики и может спровоцировать гематологический рецидив.

Врожденное нарушение абсорбции фолиевой кислоты. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Отмечается задержка физического развития, диарея, стоматит, быстро нарастает неврологическая симптоматика, проявляющаяся частыми судорогами. Однако наиболее выраженным симптомом заболевания является мегалобластная анемия, которая появляется в первые месяцы жизни ребенка и сочетается с низким уровнем фолатов в сыворотке крови.

Лечение наследственного нарушения всасывания фолиевой кислоты заключается в поддержании нормальной концентрации фолатов в сыворотке крови и ликворе. При этом доза фолиевой кислоты, принимаемой парентерально, может значительно варьировать, достигая 100 мг в сутки; в ряде случаев приходится прибегать к парентеральному введению фолиевой или фолиниевой кислоты.

Врожденный дефект абсорбции фолиевой кислоты следует дифференцировать с ее приобретенным дефицитом: недостаточное поступление фолиевой кислоты при длительном вскармливании грудным молоком без своевременного введения прикорма, избыточное использование козьего молока, повышенная потребность в фолиевой кислоте вследствие быстрого роста ребенка. Недостаток фолиевой кислоты в организме может быть также связан с синдромом мальабсорбции углеводов и белков, действием некоторых лекарственных веществ, хроническим гемолизом, тиреотоксикозом. Анемия развивается через несколько месяцев после уменьшения или прекращения поступления фолатов в организм ребенка. Из других симптомов приобретенного дефицита фолиевой кислоты следует отметить анорексию, задержку физического развития, снижение иммунитета, что проявляется частыми интеркуррентными заболеваниями при отсутствии неврологической патологии. Лечение начинают с внутримышечного введения фолиевой кислоты в дозе 2-200 мкг/сут в течение 10-14 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1-5 мг/сут в течение 30-60 дней, что приводит к исчезновению анемии к концу лечения.

Мальабсорбция минеральных веществ

Врожденное нарушение всасывания цинка (энтеропатический акродерматит — болезнь Danbolt-Closs). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Нарушение гомеостаза цинка происходит в проксимальных отделах тонкой кишки из-за частичного блока интестинальной абсорбции, что приводит к его дефициту с развитием лимфоидной атрофии, низкой активности гормонов тимуса, низкой активности антителообразования, изменению дифференцировки Т-клеток, повышенной чувствительности к инфекциям. Отмечаются изменения клеточного состава, в том числе пищеварительного тракта, атрофия ворсинок тонкой кишки, уменьшение активности дисахаридаз щеточной каймы, развитие атрофических изменений слизистой оболочки [4].

Заболевание обычно проявляется после исключения из питания грудного молока, что связано с наличием в нем цинксвязывающего лиганда, которого не содержит коровье молоко [3]. Если это происходит в грудном возрасте, то клинические проявления заключаются в появлении частого водянистого стула, анорексии, задержке физического развития. Эти симптомы обычно предшествуют появлению кожных изменений — сыпи, располагающейся вокруг рта, носовых ходов, за ушами и на дистальных

отделах конечностей, которая носит симметричный характер. Высыпания вначале эритематозные, затем приобретают везикуло-буллезный характер с пустулезными элементами, развивается гиперкератоз. Одновременно поражаются слизистые оболочки, что приводит к гингивитам, стоматитам, глосситам. Часто встречается алопеция и деформация ногтей. Изменения со стороны глаз характеризуются развитием блефаритов, конъюнктивитов, нарушениями адаптации в темноте. На этом фоне обычно возникают вторичные инфекции стафилококковой или грибковой природы. К ранним проявлениям дефицита цинка относят повышенную возбудимость, изменение настроения, депрессивные состояния. Клинические симптомы прогрессируют вплоть до начала специфической терапии цинком.

Диагноз основывается на снижении уровня цинка крови натошак на 20-40%, одновременно снижены уровень щелочной фосфатазы и экскреция цинка с мочой. Определение абсорбции цинка с нагрузкой Zn^{65} выявляет резкое ее снижение.

Лечение в раннем детском возрасте — использование грудного молока. Для устранения дефицита цинка доза для детей первого года жизни составляет 10-20 мг Zn в сутки, старшим детям — 20-40 мг в сутки. Используют глюконат, ацетат или сульфат цинка (200 мг сульфата цинка содержат 45 мг цинка). Суточная доза делится на 2-3 приема. Эффект лечения проявляется к концу первой недели, некоторым больным приходится вводить поддерживающую дозу постоянно, однако прогноз заболевания обычно благоприятный.

В процессе наблюдения за больными следует исключить приобретенный дефицит цинка, который может развиваться на фоне длительной диареи. При этом развивается своего рода порочный круг: диарея приводит к дефициту цинка, а последний способствует развитию диареи. Восполнение дефицита цинка в этих случаях значительно улучшает течение и прогноз заболевания.

Классическая болезнь Менкеса. Заболевание развивается в результате дефекта мембранных транспортных каналов меди с развитием медной недостаточности. Частота заболевания определяется как 1:35 000 родившихся детей. Заболевание относится к аллельным мутациям. Ген кодирует белок, отличающийся наличием шести участков связывания металлов; он может быть вовлечен в транспорт меди в некоторые внутриклеточные субстанции для инкорпорации в медьсодержащие ферменты. Этот белок экспрессируется во всех органах, кроме печени. Молекулы меди, освобождающиеся после гидролиза медьсодержащих пищевых продуктов, транспортируются в виде низкомолекулярных комплексов с аминокислотами. Именно изменение мембранных процессов является причиной заболевания ввиду невозможности движения через базолатеральную мембрану ионов.

Дефицит меди оказывает влияние на структуру и функции многих органов и тканей, клеточных мембран, ферментных систем. Дети рождаются обычно недоношенными, плохо сосут. Характерна гипотермия и повышение неконъюгированной фракции билирубина. В возрасте 3-6 месяцев проявляется отставание психомоторного развития ребенка, появляется сонливость, вялость сосания, судорожные подергивания. Характерно толстое лицо с нависающими челюстями, раздутые щеки, губы с рисунком «лука Купидона», нарушение качества и роста волос и бровей: повышенная ломкость, тусклость, серо-коричневый цвет, спутанность. Нарушается эластичность кожи и тургор тканей, появляются

разболтанность суставов, дивертикулез мочеполювых органов, измененные извитые артерии с расширенными и суженными участками; в ряде случаев формируется остеопороз, прогрессируют неврологические нарушения.

Легкая болезнь Менкеса характеризуется стертой клинической симптоматикой, свойственной классическому варианту болезни. Ведущими симптомами являются задержка психомоторного развития и явления атаксии.

Синдром затылочного рога (X-сцепленная (вялая) кожа, IX тип синдрома Элерса-Данлоса). Заболевание связано с врожденным нарушением всасывания меди в результате дефицита фермента лизилоксидазы. Клинические проявления заболевания напоминают таковые при болезни Менкеса: изменение лица, вялость кожи и суставов, дивертикулы мочевыводящих путей, изменения артерий, грыжи, разрывы сетчатки. Изменения со стороны нервной системы, депигментация кожи, поражение волос, желтуха — гораздо менее характерны.

Диагностика состояний, обусловленных врожденным дефицитом меди, основывается на определении особенностей фенотипа. Уровень меди и сывороточного церулоплазмينا в сыворотке крови снижен уже через 2 недели после рождения ребенка. Низкое содержание меди отмечается и в биоптатах слизистой оболочки кишечника. Существует метод пренатальной диагностики: высокий уровень меди в некультивируемых ворсинках хориона может быть использован для идентификации пораженных мальчиков и даже девочек-гетерозигот.

С целью лечения назначается гистидинат меди парентерально. Начальная доза для новорожденных — 100-200 мг меди в сутки, более старшим детям — 1 г в сутки. Это позволяет быстро восстановить уровень меди и церулоплазмينا, однако костные изменения, вялость кожи, разболтанность суставов и изменения волос могут сохраняться длительное время. Необходим контроль за насыщенностью медью путем измерения активности медьсодержащих ферментов (супероксиддисмутазы в нейтрофилах, цитохром-С-оксидазы в тромбоцитах), так как допустимый интервал уровня меди в клетках больных очень невелик.

Врожденное нарушение (повышение) всасывания железа (наследственный гемохроматоз). Патология наследуется по аутосомно-рецессивному признаку и является одним из наиболее частых наследственных заболеваний европейцев. В результате чрезмерного всасывания железа в желудочно-кишечном тракте происходит постепенное его накопление в клетках паренхиматозных органов — печени, сердце, эндокринных железах.

Ген, связанный с развитием заболевания (HFE), расположен на 6 хромосоме, и его мутации ассоциируются с классическими клиническими проявлениями наследственного гемохроматоза (НГ). В настоящее время известны две основные мутации, первая из которых связана с заменой цистеина тирозином, а вторая формируется в результате замены гистидина аспарагином. Исследования расщепления HFE в клетках различных тканей позволяют считать, что он может играть различную роль в обмене железа в зависимости от типа клеток.

В норме запасы железа в организме человека составляют 3-4 г. Большая его часть находится в форме функционально активных соединений (гемоглобин, миоглобин), а меньшая представляет собой депонированную форму (ферритин, гемосидерин). Депонированное железо составляет около 1 г у мужчин и 0,3 г у женщин. При НГ запасы железа достигают 14-40 г, из которых 20-30 г мобилизованы. Накопление железа значительно меньше у детей и подростков,

когда потребность в железе выше и значительно нарастает в молодом возрасте. Постепенно с возрастом темп депонирования железа несколько уменьшается по мере увеличения его общих запасов в организме. При НГ отложение железа происходит в клетках паренхиматозных органов в отличие от вторичного гемохроматоза, когда преимущественным местом отложения являются клетки ретикулоэндотелиальной системы. Наибольшее количество железа скапливается в клетках печени и поджелудочной железы (в 50-100 раз выше нормы), селезенки, почек, желудка (в 5 раз выше нормы). Одним из основных патофизиологических механизмов, определяющих повреждение органов при НГ, является значительное увеличение активности свободнорадикальных процессов, для которых ионы железа являются мощными катализаторами.

Клинические проявления наследственного гемохроматоза у детей выражены слабо или отсутствуют. Физическое и психомоторное развитие не отличается от здоровых детей. Наиболее частыми жалобами являются слабость, сонливость, боли в животе, артралгии. При обследовании выявляется гепатомегалия, реже — спленомегалия, пигментация кожи серого оттенка. Однако диагноз обычно устанавливается при обследовании по поводу другого заболевания, так как вышеописанные симптомы проявляются редко.

Диагностика основывается на определении уровня сывороточного железа и коэффициента насыщения трансферрина железом натошак (диагностически значимым считается коэффициент насыщения 70% и более). Ферритин сыворотки у детей менее информативен, поскольку запасы железа у них невелики. К биопсии печени в детском возрасте прибегают исключительно редко. Особое значение при обследовании семьи имеет генетическое исследование для выявления клинически интактных гомозигот.

Лечение заключается в удалении избыточного железа с помощью систематических флеботомий. У детей их следует начинать с момента установления диагноза, не дожидаясь развития клинических проявлений. Уровень гемоглобина и гематокрит контролируются после каждой флеботомии. Уровень ферритина прогрессивно снижается по мере удаления железа, а насыщение трансферрина остается высоким вплоть до истощения его запасов. Своевременное назначение флеботомий позволяет избежать тяжелых осложнений, важнейшими из которых являются патология сердца (дилатационная кардиопатия), печени (фиброз и цирроз), сахарный диабет. При своевременном и систематическом лечении прогноз заболевания благоприятный.

Наследственный гемохроматоз следует отличать от вторичного, развивающегося у детей на фоне частых лечебных гемотрансфузий при заболеваниях крови. Он не связан с повышенным всасыванием железа и зависит от нарушения механизма его экскреции.

Литература

1. Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. (ред.). Детская гастроэнтерология. М.: 2002. — 591 с.
2. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология дитячого віку // К: СПД Коляда, 2007. — 440 с.
3. Белоусова О.Ю. Диетическое лечение диарейного синдрома у детей // Проблемы сучасної медичної науки та освіти. — 2009. — № 2. — С.70-76.
4. Bhan M.K., Dhandari N. Role of zinc and vitamin A in persistent diarrhea // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1998. — Vol. 26. — № 3. — P. 446-453.
5. Carrazza F.R. Effects of malnutrition on expression and activity of lactase in children // Gastroenterology. — 1997. — Mar. 112:3. — P. 42-44.
6. Cordano A. Clinical manifestations of nutritional copper deficiency in infants // Am. J. Clin. Nutr. — 1998. — 67(suppl). — P. 1012S-1016S.