

Глава 1

Органические ацидурии и аминокислотопатии

Термин «органическая ацидемия» (ОА), или «органическая ацидурия», относится к группе заболеваний, которые характеризуются повышенной экскрецией органических кислот с мочой. Большинство этих заболеваний возникают в результате нарушения определенной стадии катаболизма аминокислот. Многие из ОА — ферментопатии.

Самая распространенная группа среди этих заболеваний — нарушения катаболизма разветвленных аминокислот и лизина. Эта группа включает лейциноз (болезнь с запахом кленового сиропа мочи), изовалериановую, пропионовую, метилмалоновую ацидурию, недостаточность 3-метил-КоА-карбоксилазы, недостаточность 3-гидрокситриметил-глутарил-КоА-лиазы, недостаточность кетотиолазы и глутаровую ацидурию тип I.

Пациенты с органическими ацидуриями обычно рождаются с хорошими оценками по шкале Апгар, весо-ростовыми показателями. Заболевания могут манифестировать с 1-й недели до 1-го года жизни, гораздо реже встречаются формы с более поздним дебютом. Клинические проявления классических, ранних форм ОА характеризуются острым началом с развитием симптомов метаболической декомпенсации: нарушения вскармливания, рвота, нарушения сознания до степени угнетения и комы, эпилептических приступов, изменения мышечного тонуса.

При поздней манифестации ОА симптомы включают нарушения психоречевого развития, атаксию, различные очаговые неврологические симптомы, синдром Рейе, повторные приступы необъяснимого кетоацидоза или различные психиатрические расстройства.

Выявление у ребенка тяжелого метаболического ацидоза в первые дни жизни позволяет заподозрить заболевания из группы ОА. Некоторые заболевания из группы

ОА не сопровождаются выраженными метаболическими нарушениями, а проявляются преимущественно неврологической симптоматикой (глутаровая ацидурия тип I, болезнь Канаван).

Основные подходы к лабораторной диагностике нарушений обмена аминокислот и органических кислот

Для определения органических кислот применяют разнообразные хроматографические методы — высокоэффективную жидкостную хроматографию, хромато-масс-спектрометрию, тандемную масс-спектрометрию (ТМС). Более 250 различных органических кислот и глициновых конъюгатов возможно обнаружить в образце мочи. Их концентрация зависит от диеты, приема лекарственных препаратов и некоторых других физиологических причин. Известно около 65 НБО, которые характеризуются специфичным профилем органических кислот. Относительно небольшое количество органических кислот являются высокоспецифичными, и их наличие в больших концентрациях в моче позволяет точно установить диагноз. Сукцинилацетон при тирозинемии тип 1, N-ацетил-аспартат при болезни Канаван, мевалоновая кислота при мевалоновой ацидурии. Однако в подавляющем большинстве случаев диагноз НБО на основании только анализа органических кислот мочи установить довольно трудно, и требуется проведение дополнительной, подтверждающей диагностики. Концентрация органических кислот при НБО характеризуется достаточно широким диапазоном — от повышения их уровня в несколько сотен раз до незначительного превышения, близкого к нормальному.

Одним из перспективных направлений в развитии программ диагностики НБО служит применение методов, позволяющих количественно определять множество метаболитов, являющихся маркерами разных групп НБО. К таким методам относится ТМС. Для трех наиболее обширных групп НБО (нарушений обмена аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального β -окисления) ТМС применяется в качестве первого этапа диагностики.

Органические кислоты, образующие ацилкарнитиновые эфиры можно количественно определять методом ТМС (табл. 1). Ряд показателей высокоспецифичные, но многие повышаются при нескольких наследственных нарушениях метаболизма, поэтому подтверждающая диагностика, сопоставление клинических и лабораторных данных крайне важны для точной верификации диагноза. Например, повышение концентрации пропионилкарнитина (СЗ) может свидетельствовать о пропионовой ацидурии, метилмалоновой ацидурии, недостаточности витамина В₁₂, недостаточности кобаламина С, D или F.

Таблица 1.

Нарушения обмена аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального β-окисления, выявляемые методом ТМС

Изменение концентрации метаболитов	Заболевание
Аминокислоты	
Аргинин ↑	Аргининемия/недостаточность аргиназы
Цитруллин ↑	Цитруллинемия тип 1, аргининантарная ацидурия
Цитруллин ↓	Недостаточность орнитинтранскарбамилазы, недостаточность карбамоилфосфатсинтазы, недостаточность N-ацетилглутаматсинтазы
Глицин ↑	Некетотическая гиперглицинемия, пропионовая ацидурия
Лейцин/изолейцин ↑ валин ↑	Болезнь с запахом кленового сиропа мочи (лейциноз)
Метионин ↑	Гомоцистинурия
Орнитин ↑	Гиперорнитинемия-гипераммониемия-гомоцитруллинемия, складчатая атрофия сетчатки
Фенилаланин ↑	Фенилкетонурия
Тирозин ↑	Тирозинемия тип 1
Ацилкарнитины	
С0 ↓ тотальное снижение ацилкарнитинов	Нарушение транспорта карнитина ацилкарнитинов

Окончание таблицы 1.

Изменение концентрации метаболитов	Заболевание
C0 ↑ C16 ↓ C18:1 ↓ C18:2 ↓	Недостаточность карнитинпальмитоил трансферазы тип I
C0 ↓ C16 ↑ C18:1 ↑ C18:2 ↑	Недостаточность карнитинпальмитоил трансферазы тип II
C0 ↓ C16 ↑ C18:1 ↑ C18:2 ↑	Недостаточность карнитин/ацилкарнитинтранслоказы
C10 ↑ C10:1 ↑ C6 ↑ C8 ↑	Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
C10 ↑ C12 ↑ C14 ↑ C16 ↑ C18 ↑ C4 ↑ C5 ↑ C6 ↑ C8 ↑	Глутаровая ацидемия тип II
C10:2 ↑	Недостаточность 2,4-диеноил-КоА-редуктазы жирных кислот
C14 ↑ C14:1 ↑ C14:2 ↑ C16:1 ↑	Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
C16OH ↑ C18OH ↑ C18:1OH ↑ C16:1OH ↑	Недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
C3 ↑	Пропионовая ацидурия, метилмалоновая ацидурия
C3 ↑ C4DC ↑	Метилмалоновая ацидурия
C3DC ↑	Малоновая ацидемия
C4 ↑	Недостаточность изобутирил-КоА-дегидрогеназы, недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
C5 ↑	Изовалериановая ацидурия, недостаточность 2-метилбутирил-КоА-дегидрогеназы
C5OH ↑	Недостаточность 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы, недостаточность биотинидазы и недостаточность синтетазы голокарбоксилаз
C5:1 ↑ C5OH ↑	Недостаточность митохондриальной ацетоацетил-КоА-тиолазы
C5DC ↑	Глутаровая ацидемия тип I
C6DC ↑ C5OH ↑	Недостаточность 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы
C6DC	Недостаточность 3-метилглутаконил-КоА-гидратазы

Основные принципы лечения органических ацидурий и аминокацидопатий

Один из основных методов лечения этой группы заболеваний — диетотерапия, заключающаяся в ограничении поступления аминокислот, обмен которых нарушен.

Для этой цели назначают низкобелковую диету или полусинтетические лечебные продукты, содержащие смеси незаменимых аминокислот (кроме тех, метаболизм которых нарушен) для обеспечения возрастных потребностей ребенка в основных пищевых веществах, энергии, витаминах и минералах.

Низкобелковая диета должна обеспечивать минимально необходимое количество белка, азота и аминокислот для поддержания нормального роста и развития ребенка. Ниже представлены таблицы, в которых содержатся международные и российские рекомендации по суточным потребностям в белке и незаменимых аминокислотах (табл. 2, 3). Если диета не обеспечивает достаточную калорийность, это приводит к нарушению роста и усилению катаболизма, что вызывает повышение образования токсичных метаболитов (например, аммония при нарушениях цикла мочевины). Суточная потребность в энергии восполняется путем назначения безбелковых высококалорийных продуктов, таких как фрукты, некоторые овощи, специальных низкобелковых продуктов (макаронные изделия, хлеб, каши, печенье), жировых эмульсий, мальтодекстрина. Пациенты, находящиеся на низкобелковой диете, имеют высокий риск дефицита незаменимых жирных кислот и их длинноцепочечных производных, минералов и витаминов. Витамины А, С, фолиевая кислота в достаточном количестве поступают из фруктов и овощей, но может наблюдаться недостаточность цинка, меди, кальция, витаминов группы В. Поэтому пациентам должны быть дополнительно назначены соответствующие витаминно-минеральные комплексы и препараты, содержащие незаменимые жирные кислоты.

При назначении диеты необходимо следить за уровнем аминокислот и их метаболитов в плазме крови и моче, биохимическими маркерами нутритивного статуса (общий белок, протеинограмма и др.). Требуется динамическое наблюдение за физическим развитием пациента, а также периодическая коррекция лечебного рациона.

Таблица 2.

Международные рекомендации по суточной потребности в натуральном белке для здоровых детей различного возраста в белке

Возраст	RDA США ¹ (г/кг в сутки)	ВОЗ ² (г/кг в сутки)	Евросо- юз ³ (г/кг в сутки)	Россия ⁴ (г/кг в сутки)
0–6 мес	2,2	1,38	-	2,2
6–12 мес	1,6	1,21	1,6	2,6–2,9
1–3 года	1,2	0,97	1,1	53 г в сутки*
4–6 лет	1,1	0,84	1,0	68
7–10 лет	1,0	0,8	1,0	77
Мальчики 11–14 лет	1,0	0,79	1,0	90
Мальчики 15–18 лет	0,9	0,69	0,9	98
Девочки 11–14 лет	1,0	0,76	0,95	82
Девочки 15–18 лет	0,8	0,64	0,85	90

¹ — Recommended Dietary Allowances 10th edition. Washington. DC: National Academy Press, 1989.

² — World Health Organization (1985): Energy and protein requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation(1985). WHO Tech Rep Ser No 724, Geneva.

³ — Reproduced from Reports of the Scientific Committee for food (thirty first series) 1993.

⁴ — Нормы физиологических потребностей для детей и подростков. 1991 г. (* — потребности для детей и подростков старше года даны в расчете г в сутки).

Таблица 3.

Международные рекомендации по суточной потребности в аминокислотах

Аминокислоты	0–6	7–12	1–3	4–8	9–13	14–18
	мес	мес	года	лет	лет	лет
мг/кг в сутки						
Гистидин	23	32	21	16	17–15	15–14
Изолейцин	88	43	28	22	22–21	21–19
Лейцин	156	93	63	49	49–47	47–44
Лизин	107	89	58	46	46–43	43–40

Окончание таблицы 3.

Аминокислоты	0-6	7-12	1-3	4-8	9-13	14-18
	мес	мес	года	лет	лет	лет
мг/кг в сутки						
Метионин+цистин	59	43	28	22	22-21	21-19
Фенилаланин+тирозин	135	84	54	41	41-38	38-35
Треонин	73	49	32	24	24-22	22-21
Триптофан	28	13	8	6	6	6-5
Валин	87	58	37	28	28-27	27-24

При некоторых заболеваниях из этой группы во время интеркуррентных инфекций в сочетании с нарушениями вскармливания (рвота, отказ от еды) может развиваться метаболическая декомпенсация.

Для предотвращения этих состояний необходимо снизить продукцию потенциально токсических метаболитов, которые образуются при катаболизме белка, и предупредить развитие гипогликемических состояний.

При первых симптомах инфекционного заболевания показано выпаивание ребенка растворами глюкозы. Следует дополнительно назначать жировые эмульсии и солевые растворы. Показано кормление ребенка каждые 2 ч, при необходимости устанавливают назogaстральный зонд.

При трудностях перорального кормления необходима срочная госпитализация пациента и проведение инфузионной терапии. Для пациентов, находящихся на низкобелковой диете, полная отмена белка возможна не более чем на 2-3 дня. Возобновление поступления белка проводят постепенно.

Родители должны быть осведомлены о клиническом течении заболевания и его осложнениях. Они должны быть четко информированы о тактике терапии во время развивающегося криза.

Глутаровая ацидурия тип I

MIM #231670. Синонимы: недостаточность глутарил-КоА-дегидрогеназы, глутаровая ацидемия тип I.

Глутаровая ацидурия тип I — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент глутарил-КоА-дегидрогеназу. Дефицит данного фермента приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях глутаровой и 3-ОН-глутаровой (3-гидроксиглутаровой) кислот, оказывающих нейротоксическое действие преимущественно на подкорковые структуры головного мозга.

История вопроса

Глутаровая ацидурия тип I впервые была описана Goodman S.I. et al. в 1975 г.

Эпидемиология

Глутаровая ацидурия тип I (ГА I) относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Частота заболевания в странах Западной Европы составляет в среднем 1:50 000 живых новорожденных. Высокая частота встречаемости ГА I отмечена среди общин амишей в Америке, Канаде и Пенсильвании — 1:300. К настоящему времени в литературе имеются описания более 400 случаев этого заболевания.

Классификация

По клиническому течению ГА I подразделяют на два основных подтипа: с острым, или «энцефалитоподобным», и подострым, доброкачественным типами течения.

Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена глутарил-КоА-дегидрогеназы (GCDH), ген картирован на хромосоме 19p13.2. К настоящему времени в гене GCDH описано более 150 различных мутаций, одной из самых распространенных является Arg402Trp, встречающаяся с частотой 12–40% в странах Западной Европы. Некоторые мутации характерны для определенных этнических групп и изолятов:

мутации Pro248Leu и Glu365Lys в Турции, мутации IVS 1+5G>T и Ala421Val в общинах амишей.

Патогенез

Фермент GCDH участвует в метаболизме аминокислот лизина, гидролизина, триптофана. GCDH локализована в матриксе митохондрий и представляет собой гомотетрамер. GCDH катализирует две последовательных реакции превращения глутарил-КоА в кротонил-КоА (реакции дегидрогенирования и декарбоксилирования). В результате блокирования данной ферментной реакции происходит накопление глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в биологических жидкостях и тканях.

Механизмы патогенеза ГА I не до конца изучены. Преимущественное поражение стриарной системы связывают с избирательной токсичностью глутаровой кислоты и/или ее производных. Также глутаровая кислота и ее метаболиты ингибируют декарбоксилазу глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в метаболизме ГАМК), что вызывает снижение концентрации этого тормозного нейромедиатора. У больных ГА I выявлено значительное снижение декарбоксилазной активности в лобных отделах коры головного мозга, хвостатых ядрах и скорлупе и снижение концентрации ГАМК в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Однако данные биохимические нарушения могут быть вторичными и возникать вследствие повреждений ГАМК-ергических нейронов мозга.

Механизмы патогенеза острых «энцефалитоподобных» кризов до конца не выяснены. Считают, что глутаровая и 3-ОН-глутаровая кислоты, имеющие структурное сходство с глутаматом, взаимодействуют с N-метиласпаргатами рецепторами, для которых глутамат является естественным активатором, что вызывает чрезмерное накопление ионов Ca^{2+} в постсинаптических нейронах и приводит к гибели клеток. Другим возможным нейротоксическим фактором считают накопление промежуточного метаболита обмена триптофана и лизина — квинолиновой кислоты. В настоящее время до конца не распознана причина лобно-височной атрофии и/или гипоплазии и субдуральных кровоизлияний при ГА I. Считается, что во время

эмбриогенеза 3-ОН-глутаровая кислота может нарушать формирование стенок сосудов, в первую очередь сосудов головного мозга, приводя к повышению их проницаемости и возникновению кровоизлияний.

Клиническая картина

ГА I обычно дебютирует в раннем детском возрасте — от 3 до 36 месяцев, с пиком манифестации от 6 до 18 месяцев. По клиническому течению ГА I подразделяют на два основных подтипа: с острым/«энцефалитоподобным» и подострым/доброкачественными типами течения.

Острый, или «энцефалитоподобный» вариант

В 75% случаев наблюдается «энцефалитоподобный» вариант заболевания. У 75–80% больных макроцефалия может быть первым симптомом болезни, которая отмечается с рождения или развивается в первые месяцы жизни. Нередко провоцирующими факторами манифестации заболевания являются черепно-мозговая травма, хирургические вмешательства, инфекции или вакцинация. В большинстве случаев заболевание начинается остро, спустя 24–72 ч от воздействия провоцирующего фактора. При развитии «энцефалитоподобного» криза практически у всех больных внезапно появляются лихорадка, частые срыгивания, неукротимая рвота, кишечные расстройства, эпилептические приступы, выраженная диффузная мышечная гипотония, реже — мышечная ригидность. Часто происходит угнетение сознания до сопора и комы в результате развивающегося отека и набухания мозга, нередко приводящего к летальному исходу. Последствием перенесенных «энцефалитоподобных» кризов является развитие двустороннего повреждения полосатых тел, скорлупы, хвостатых ядер и бледных шаров. В результате возникших повреждений в мозге спустя несколько дней или недель появляются различные типы гиперкинезов (орофациальные, хореоформные, хореоатетоидные, баллистические), и развивается диффузная, или односторонняя мышечная дистония, которая часто сочетается со спастичностью. Иногда это при-

водит к ошибочным диагнозам: острого респираторного заболевания с нейротоксикозом, острой нейроинфекции, черепно-мозговой травмы, postanоксической энцефалопатии. Как правило, заболевание носит волнообразный характер: после перенесенных «энцефалитоподобных» кризов происходит медленное, но не полное восстановление неврологических нарушений. В последующем у пациентов с грубым дистоническим синдромом часто развиваются вторичные осложнения, такие как гипотрофия, хронический аспирационный синдром, подвывихи суставов и выраженный болевой синдром.

Подострый/доброкачественный вариант

В 25% случаев заболевание имеет подострое, доброкачественное течение. На первом году жизни дети наблюдаются с задержкой психомоторного развития, а в дальнейшем происходит постепенная утрата ранее приобретенных навыков, присоединяются различные виды гиперкинезов. Дистонические гиперкинезы приводят к нарушению ходьбы, письма и речевых функций. Многие больные длительное время наблюдаются у неврологов со спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича. Другими частыми симптомами являются профузное потоотделение, эпизоды немотивированной лихорадки, эпилептические приступы. Среди офтальмологических нарушений нередко обнаруживаются кровоизлияния в сетчатку, катаракту, офтальмопарез, косоглазие и пигментную дегенерацию сетчатки. У некоторых пациентов наблюдается атаксия, очень редко встречаются миоклонии и тремор. У большинства пациентов интеллект не страдает или наблюдаются легкие когнитивные нарушения. У нелеченных больных смертельный исход наступает в течение первого десятилетия жизни на фоне тяжелого метаболического криза или в результате развития Рейе-подобного синдрома.

У ряда больных ГА I (10–30%) на первом году жизни возникают субдуральные кровоизлияния, как правило, после перенесенной легкой черепно-мозговой травмы, что в некоторых случаях приводит к установлению неправильного диагноза — синдрома «тряски младенца».

Диагностика

Наиболее частыми нейрорадиологическими признаками при ГА I являются:

- лобно-теменная гипоплазия/атрофия;
- вентрикуломегалия;
- субдуральные гематомы;
- задержка миелинизации/демиелинизация и некроз базальных ганглиев.

У пациентов эти изменения могут встречаться как изолированно, так и в любом сочетании. Согласно опубликованным данным, наиболее характерной нейрорадиологической особенностью ГА I является симметричное расширение сильвиевых щелей с формированием «эффекта надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши», которое встречается у 95% больных. До настоящего времени нет единого мнения о генезе выявляемых изменений лобно-височной и заднебазальной областей головного мозга.

У большинства пациентов субдуральные гигромы/гематомы часто располагаются билатерально, реже имеют одностороннюю локализацию. Некоторые авторы описывают образование битемпоральных арахноидальных или субэпендимарных кист, редко встречается их односторонняя локализация. Изменения белого вещества головного мозга описаны у многих больных ГА I и часто сочетаются с некрозом базальных ганглиев. Поражение белого вещества, как правило, симметричное, преимущественно в перивентрикулярных зонах, в области передних и задних рогов боковых желудочков и в области семиовального центра, в некоторых случаях обнаруживают демиелинизацию субкортикальных U-волокон. Не совсем понятно, представляют ли данные области очаги демиелинизации или гипомиелинизации. У некоторых больных описано поражение мозолистого тела. Характерные нейрорадиологические изменения при ГА I приведены на рис. 1.

Основные методы подтверждающей диагностики ГА I — биохимические. В биологических жидкостях (моча и кровь) определяют концентрацию органических кислот и/или ацилкарнитинов (глутарилкарнитина). При данном заболевании повышаются концентрации глутаровой, 3-ОН-глутаровой кислот и глутарилкар-

нитина (С5DC) в десятки раз по сравнению с нормой. У некоторых больных ГА I концентрация глутаровой кислоты в моче и крови может быть в пределах нормы, в таких случаях диагностически значимым маркером служит повышение концентрации 3-ОН-глутаровой кислоты, что позволяет установить диагноз ГА I.

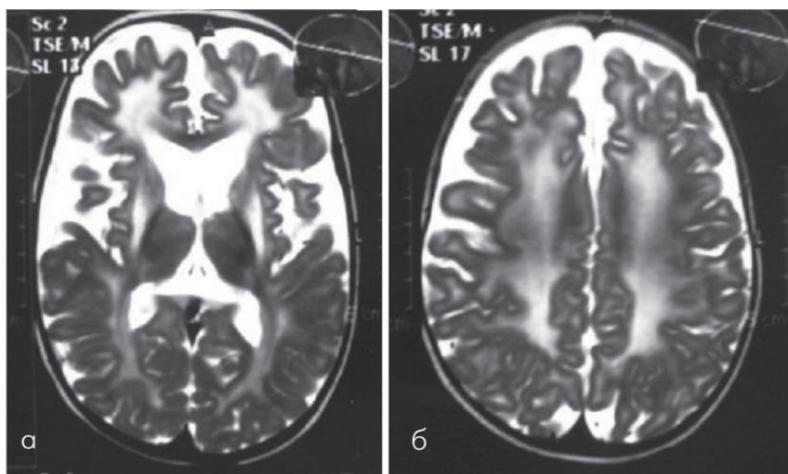


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента с глутаровой ацидурией тип I: а — симметричное расширение силвиевых щелей с формированием «эффекта надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши»; б — кортикальная атрофия головного мозга, демиелинизация перивентрикулярных областей

ДНК диагностика и/или определение активности глутарил-КоА дегидрогеназы (в лейкоцитах и фибробластах кожи) необходимы как для верификации диагноза, так и для последующей пренатальной диагностики.

В последние годы в связи с широким внедрением тандемной масс-спектрометрии (ТМС) во многих странах проведены пилотные исследования по неонатальному скринингу на ГА I.

Методом ТМС определяют концентрации глутарилкарнитина в пятнах высушенной крови. Повышение уровня этого метаболита при ГА I происходит до появления клинических признаков заболевания. Многие исследователи считают, что включение ГА I в программы массового

скрининга оправдано, так как раннее начало лечения позволяет значительно улучшить качество жизни больных.

Лечение

В зависимости от клинической ситуации за рубежом разработаны соответствующие стандартные протоколы лечения, позволяющие улучшить качество жизни пациента и прогноз заболевания. Всем больным показана патогенетическая терапия, которая направлена на коррекцию метаболического дисбаланса и включает специальную диету, назначение левокарнитина (элькар[®], карнитен[®]) и рибофлавина. Для лечения «энцефалитоподобных» кризов разработаны международные стандарты, предусматривающие определенную тактику интенсивной терапии. Также проводится симптоматическая терапия лекарственными препаратами, направленными на коррекцию неврологических нарушений.

Диетическое питание

Основными нейротоксическими метаболитами при ГА I являются глутаровая и 3-ОН-глутаровая кислоты, которые главным образом образуются из аминокислот, поступающих с пищей: лизина, гидроксизина и триптофана. С целью снижения образования токсических метаболитов при ГА I разработано два варианта лечебного питания в зависимости от тяжести течения заболевания и риска развития «энцефалитоподобного» криза: диета с низким содержанием лизина и использованием специализированного продукта и диета с низким содержанием общего белка.

Первый вариант диеты более предпочтителен, при нем обязательно назначается специализированный продукт без лизина и триптофана (Глутаридон XLIS, «SHS International LTD», компания «Нутриция»), Нутриген 14/20/40/70 -trp, -lys (производитель ЗАО «Инфаприм», Россия). Продукт содержит сбалансированную смесь заменимых и незаменимых аминокислот (за исключением лизина и триптофана), углеводы и минералы.

Строгая диета при ГА I должна соблюдаться как минимум до 5–6 лет. Если после 6-летнего возраста у пациентов не возникают «энцефалитоподобные»

кризы, возможно применение низкобелковой диеты без специализированного продукта, однако в этом случае необходим контроль за нутритивным статусом ребенка, чтобы вовремя предотвратить развитие белково-энергетической недостаточности и дефицитных состояний.

Метаболическая терапия

Левокарнитин (Карнитен^а, Элькар^а)

У большинства нелеченных пациентов с ГА I концентрация общего и свободного карнитина в плазме и сыворотке крови достаточно низкая. L-карнитин связывает глутаровую кислоту и обеспечивает ее выведение из организма в виде глутарилкарнитина. Всем больным ГА I показана пожизненная терапия препаратами левокарнитина, начальная доза 100 мг/кг в сутки, которая может быть снижена до 50 мг/кг в сутки у детей старше 6 лет.

Рибофлавин

Крайне редко встречается рибофлавин-чувствительная форма ГА I. У пациентов с данной формой заболевания при назначении рибофлавина в дозе 100–200 мг в сутки отмечается улучшение состояния в виде уменьшения степени выраженности неврологических нарушений. При улучшении клинического и метаболического статусов у больного ребенка при назначении рибофлавина необходимо продолжить его применение, при отсутствии таковых препарат должен быть отменен.

Суммарные рекомендации терапии ГА I (диетотерапия и основная метаболическая коррекция) представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Диетотерапия и основная метаболическая терапия при ГА I (Hoffmann G.F., Kolker S., 2006)

	0–6 мес	7–12 мес	1–3 года	4–6 лет	Старше 6 лет
Диетотерапия					
Лизин мг/кг в сутки	100	90	80–60	60–50	Избегать чрезмерного поступления белка
Триптофан мг/кг в сутки	20	17	17–13	13	

Окончание таблицы 4.

	0–6 мес	7–12 мес	1–3 года	4–6 лет	Старше 6 лет
Диетотерапия					
Белок пищевой	1,4–1,3	1,5–1,3	1,4–1,3	1,3–1,1	Употреблять продукты с низким содержанием лизина
Белок (смесь АА) г/кг в сутки	1,3–0,8	1,0–0,8	0,8	0,8	
Белок (общий) г/кг в сутки	2,7–2,1	2,5–2,1	2,2–2,1	2,1–1,9	
Энергетическая ценность ккал/кг в сутки	115–82	95–80	95–82	90–78	
Основная метаболическая терапия					
Левокарнитин мг/кг в сутки	100	100	100	100–50	30–50

Основные принципы интенсивной инфузионной терапии во время развившегося «энцефалоподобного» криза

«Энцефалитоподобные» кризы обычно развиваются в раннем возрасте, преимущественно до 6 лет. Плановая патогенетическая терапия значительно снижает риск их возникновения, однако не предотвращает от их развития. Основные принципы лечения во время «энцефалитоподобных» состояний приведены ниже.

- Восстановление катаболического статуса путем назначения высокоэнергетических инфузий.
- Ограничение образования органических кислот путем снижения поступления диетарного белка. По возможности назначают безлизиновые смеси аминокислот.
- Усиление детоксикационных механизмов организма и предотвращение вторичного истощения собственного пула карнитина путем дополнительного введения левокарнитина.
- Восстановление кислотно-основного равновесия организма.

Фармакотерапия экстрапирамидных нарушений при ГА I

Препаратами первой очереди для коррекции мышечной дистонии являются баклофен и диазепам, направленные на коррекцию генерализованных и фокальных дистоний. Данные препараты могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации.

Препаратом второй очереди при выраженном дистоническом синдроме считается циклодол^а, который назначают детям в возрасте старше 5 лет. Применение антихолинергических препаратов следует ограничивать в связи с риском появления или усугубления когнитивных и психических нарушений.

Альтернативный метод лечения фокальных дистоний и спастичности — ботулотоксин А, однако при его длительном применении возможно формирование тяжелой аутоиммунной реакции.

При ГА I не рекомендуется назначать препараты солей вальпроевой кислоты, так как вальпроаты выводятся из организма в виде вальпроилкарнитина, что истощает резерв свободного карнитина. В основе стереотаксической хирургии лежит разрушение подкорковых ядер, которые участвуют в формировании патологических функциональных систем при ГА I. Наиболее часто прибегают к разрушению отделов внутреннего сегмента бледного шара (паллидотомии). К настоящему времени данный метод лечения был применен трем пациентам с ГА I. У двух больных положительного эффекта после проведенного лечения получено не было, у одного результатом операции стало незначительное уменьшение выраженности дискинезий.

Терапия эпилептических приступов при ГА I

Часто эпилептические приступы возникают во время «энцефалитоподобных» кризов и не продолжаются в дальнейшем. При развитии эпилепсии у больных ГА I назначают антиэпилептические препараты согласно стандартному международному протоколу по лечению эпилепсии. Препаратами выбора для лечения эпилептических приступов являются фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, топирамат и ламотриджин.