

## Синдром Фанкони—Биккеля у детей

П.В. Новиков, Е.А. Николаева, М.И. Яблонская, И.М. Новикова, Е.А. Осавчук, Е.Ю. Захарова

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

## Fanconi—Bickel syndrome in children

P.V. Novikov, E.A. Nikolayeva, M.I. Yablonskaya, I.M. Novikova, E.A. Osavchuk, E.Yu. Zakharova

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery; Medical Genetic Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Синдром Фанкони—Биккеля — редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется накоплением гликогена в печени и почках, дисфункцией проксимальных канальцев почек и нарушением утилизации глюкозы и галактозы. Заболевание обусловлено мутациями в гене SLC2A2, который кодирует белок-переносчик глюкозы GLUT2, осуществляющий транспорт моносахаридов. Приводится клиническое описание больной с синдромом Фанкони—Биккеля. У девочки 7 лет выявлены мутации в гене SLC2A2 в состоянии компаундной гетерозиготности. В клинической картине наблюдались: полидипсия и полиурия, задержка физического развития, рахитические изменения, гепатоспленомегалия и нефромегалия. Лабораторные исследования выявили гипогликемию натощак, сочетающуюся с гипергликемией после еды; признаки нарушения функции проксимальных канальцев почек, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, низкий уровень свободного карнитина в крови. Представлен дифференциальный диагноз заболевания и поликомпонентная терапия, включающая дробное питание, назначение метаболитов витамина D, препаратов левокарнитина, гепатопротекторов и др. Катмнестическое наблюдение в течение 2 лет выявило положительную динамику общего состояния ребенка с частичным улучшением лабораторных показателей.

**Ключевые слова:** дети, синдром Фанкони—Биккеля, гепатомегалия, SLC2A2, GLUT2, транспорт моносахаридов, дисфункция проксимальных канальцев почек, свободный карнитин.

The Fanconi—Bickel syndrome is a rare, inherited, autosomal recessive disease characterized by hepatic and renal glycogen storage, proximal tubular dysfunction, and impaired glucose and galactose utilization. The disease is caused by mutations in the SLC2A2 gene encoding the glucose transporter 2 (GLUT2) protein that carries monosaccharides. The paper provides a clinical description of a female patient with Fanconi—Bickel syndrome. The 7-year-old girl was found to have SLC2A2 gene mutations in the compound heterozygosity state. The clinical presentation of the syndrome was polydipsia and polyuria, retarded physical development, rachitic changes, hepatosplenomegaly, and nephromegaly. Laboratory studies have revealed fasting hypoglycemia concurrent with postprandial hyperglycemia; signs of proximal tubular dysfunction; hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia; and low blood free carnitine levels. The differential diagnosis of the disease and multicomponent therapy comprising split meals and the use of vitamin D metabolites, levocarnitine preparations, hepatoprotectors, and other medications are presented. A two-year follow-up has established positive changes in the general condition of the child with a partial laboratory improvement.

**Key words:** children, Fanconi—Bickel syndrome, hepatomegaly, SLC2A2, GLUT2, monosaccharide transport, proximal tubular dysfunction, free carnitine.

**Н**аследственные заболевания встречаются в практике каждого педиатра. Можно выделить две важнейшие особенности наследственных болезней детского возраста: во-первых, они манифестируют в разные возрастные периоды, начиная от новорожденности до подросткового возраста, и, во-вторых,

нередко протекают под «маской» ненаследственной патологии, что создает значительные дифференциально-диагностические трудности. Так, наследственные болезни обмена веществ протекают под «маской» детского церебрального паралича, наследственные рахитоподобные болезни — под «маской» хорошо известного педиатрам рахита и т.д. К числу таких патологических состояний относится синдром Фанкони — Биккеля, который может первоначально манифестировать как рахитоподобное заболевание или тяжелый рахит, однако по мере прогрессирования появляются симптомы, не свойственные этим заболеваниям, — выраженная гепатоспленомегалия, гипогликемия, резкая задержка роста и др. Это приводит к тому, что точный диагноз длительное время не устанавливается.

Нами наблюдался случай болезни Фанкони — Биккеля, который впервые был диагностиро-

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 3:65–70

Адрес для корреспонденции: Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., рук. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл.н.с. того же отделения

Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., ст.н.с. того же отделения

Новикова Ирина Михайловна — к.м.н., врач того же отделения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Захарова Екатерина Юрьевна — к.м.н., рук. лаборатории наследственных

болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН

Осавчук Елена Александровна — асп. того же учреждения

115408 Москва, ул. Москворечье, д. 1

ван в специализированной генетической клинике. Приводим клиническое описание.

**Алина Ж.** 7 лет поступила в клинику с жалобами родителей на отставание ребенка в росте, деформации скелета, полиурию и полидипсию. В родословной данный случай расценивается как спорадический. Родители пробанда в кровном родстве не состоят.

Девочка родилась от 1-й физиологически протекавшей беременности, срочных родов. Масса тела ребенка при рождении 3050 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. К груди была приложена в родильном зале, на грудном вскармливании находилась в течение первого месяца жизни, далее была переведена на искусственное вскармливание. Психическое развитие ребенка протекало без отклонений от возрастной нормы. С рождения обращала на себя внимание повышенная потливость, в первом полугодии жизни появились полидипсия и полиурия. Со второго полугодия стала очевидной задержка моторного и физического развития девочки: самостоятельно начала сидеть с 10 мес жизни, ходить — с 1 года 8 мес, в возрасте 1 года длина тела составляла 65 см, масса — 8000 г. К годовалому возрасту сформировались выраженные рахитические деформации скелета. В 5 лет перенесла закрытый перелом средней трети левого бедра.

При лабораторном обследовании пробанда по месту жительства выявлено повышение активности щелочной фосфатазы, гипокальциемия, гиперкальциурия, ацетонурия. Девочка была консультирована в Российской детской клинической больнице, где диагностирована тубулопатия и рекомендован прием активных метаболитов витамина D и препаратов кальция. Однако значительной положительной динамики в физическом развитии, в уменьшении выраженности скелетных изменений и со стороны лабораторных показателей не наблюдалось. Генез заболевания оставался неясным, и ребенок в возрасте 7 лет был направлен в МНИИ педиатрии и детской хирургии.

При обследовании в клинике обращало на себя внимание значительное отставание в физическом развитии: рост девочки составлял 93 см, масса тела была 14,7 кг (показатели менее 3-го перцентиля). Имелись выраженные рахитические деформации скелета (см. рисунок): бочкообразная грудная клетка, варусно-вальгусные искривления нижних конечностей, «браслетки» в области лучезапястных суставов. Отмечалась полидипсия и полиурия — объем выпитой и выделенной жидкости за сутки составлял около 2 л. Кожные покровы бледные, чистые, подкожный жировой слой развит недостаточно. Дыхание везикулярное, частота дыханий 20–24 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений до 100 в минуту. Артериальное давление 80/50 мм рт.ст. Аппетит удовлетворительный. Живот увеличен в размерах,



Рисунок. Больная Ж. 7 лет.

безболезненный при пальпации; печень выступала из-под края реберной дуги на 10 см, селезенка пальпировалась на 3 см ниже края реберной дуги. Отмечалась диффузная мышечная гипотония, психоречевое развитие соответствовало возрасту.

Клинические анализы крови без изменений. В биохимических анализах крови обращало на себя внимание снижение уровня глюкозы натощак — от 2,8 до 3,3 ммоль/л (норма 3,9–5,8 ммоль/л), снижение уровня неорганического фосфора до 0,77 ммоль/л (норма 1,3–2,26 ммоль/л), увеличение содержания триглицеридов до 3,87 ммоль/л (норма до 1,7 ммоль/л), холестерина до 6,8 ммоль/л (норма до 6,7 ммоль/л), повышение активности трансаминаз — аланинаминотрансферазы до 267 МЕ/л (норма до 45 МЕ/л), аспартатаминотрансферазы до 181 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), активности щелочной фосфатазы до 1700 МЕ/л (норма до 644 МЕ/л), незначительная гипокалиемия 3,47 ммоль/л (норма 3,7–5,12 ммоль/л). На фоне стандартного глюкозотолерантного теста уровень глюкозы в крови нарастал до 8,3 ммоль/л через 60 мин и снижался до 7,0 ммоль/л через 120 мин; при этом выявлялось повышение молочной кислоты в сыворотке крови до 5,52 и 3,35 ммоль/л через 1 и 3 ч после нагрузки глюкозой соответственно (норма 1,0–1,7 ммоль/л). При оценке кислотно-основного состояния имел место субкомпенсированный метаболический ацидоз с дефицитом оснований  $BE_{\text{есф}}$  — 11,2 ммоль/л;  $BE$  (В) — 9,3 ммоль/л (норма до –2,5 ммоль/л), pH крови 7,4 (норма 7,35–7,45).

В клинических анализах мочи наблюдалась щелочная или нейтральная реакция, удельный вес коле-

бался от 1010 до 1032, протеинурия составляла от 0,06 до 0,104 г/л, определялись единичные лейкоциты, эритроциты и гиалиновые цилиндры. В суточном анализе мочи выявлена глюкозурия до 56 ммоль/л (3–4%). Кетонурия не зарегистрирована. В биохимических анализах мочи была повышена экскреция кальция до 6 ммоль/сут (норма 1,5–4 ммоль/сут) и неограниченного фосфора, клиренс которого составил 0,54 мл/с (норма 0,1–0,3 мл/с), определялась генерализованная гипераминоацидурия при нормальном содержании аминокислот в крови. Фильтрационная функция почек не нарушена, скорость клубочковой фильтрации по Шварцу 111 мл/мин (норма 90–120 мл/мин).

Исследование содержания свободного карнитина и ацилкарнитинов в крови методом тандемной масс-спектрометрии (см. таблицу) выявило резко выраженное снижение уровня свободного карнитина в сыворотке крови до 9,8 мкмоль/л (норма >20 мкмоль/л). Содержание общего карнитина было на нижней границе нормы. Расчеты показали, что у ребенка резко повышена доля связанного карнитина (ацилкарнитинов), достигающая 73% (в норме около 20%), и увеличено отношение ацилкарнитинов к свободному карнитину до 2,7 (в норме не выше 0,4–0,6). Эти данные указывали на выраженную недостаточность карнитина и нарушение его функции.

Результаты ультразвукового исследования подтвердили наличие у ребенка гепатомегалии. Размеры печени значительно увеличены: косой вертикальный размер 15,5 см (норма 10,8 см), I сегмент составлял 40% (норма до 30%), нижний край выступал из-под реберной дуги на 10 см, эхогенность паренхимы обычная, эхоструктура несколько неоднородная за счет точечных участков повышенной эхогенности. Сосуды и протоки печени не расширены. Размеры селезенки соответствовали возрасту. При ультразвуковом исследовании выявлено увеличение размеров поджелудочной железы: головки до 20 мм, тела до 11 мм, хвоста до 12 мм; повышение эхогенности поджелудочной железы и диффузная неоднородность ее эхоструктуры. Отмечено увеличение размеров почек: правой до 10,0×5,9×3,8 см; левой до 10,2×5,7×4,0 см и увеличение суммарного соотношения объема обеих почек

к массе тела (почечного индекса) до 1,63% от массы тела (норма 0,4–0,6%). Паренхима почек утолщена, в пирамидках визуализировались множественные гиперэхогенные включения до 0,3 см в диаметре.

По данным рентгенологического исследования трубчатых костей были выявлены: выраженный остеопороз; рахитоподобные изменения в виде дискордантных деформаций голеней, расширения метафизов, широких и «разлохмаченных» зон роста костей голеней и кистей; отставание костного возраста, который соответствовал 3 годам.

На электрокардиограмме отмечено учащение синусового ритма до 105–118 в минуту, диффузное ухудшение процессов реполяризации миокарда в вертикальном положении, вторичное удлинение интервала  $Q-T$ , что было расценено как электрокардиографические признаки электролитных нарушений. По данным эхокардиографии выявлен пролапс митрального клапана, дисфункция трикуспидального клапана, незначительная дилатация левого желудочка без нарушения сократимости миокарда.

Учитывая совокупность клинических признаков и результатов лабораторного исследования, дифференциальный диагноз проводили с синдромом Дебре де Тони — Фанкони, тирозинемией I типа, гликогенозом I типа и синдромом Фанкони — Биккеля. Наличие у ребенка, помимо проксимальной тубулопатии, таких признаков, как гипогликемия, нарушенная толерантность к глюкозе и выраженная гепатомегалия, позволило усомниться в наличии у ребенка синдрома Дебре де Тони — Фанкони.

При тирозинемии I типа имеются симптомы поражения печени, почечных канальцев и рахитические деформации скелета. Однако для больных характерны метаболические кризы, сопровождающиеся резкой мышечной слабостью, рвотой, аутоагрессией; нарушения функции печени носят более тяжелый характер; частым признаком является гипокоагуляция, в анализах крови наблюдается повышенная концентрация тирозина, метионина и фенилаланина.

У детей с гликогенозом I типа (болезнь Гирке) манифестация заболевания отмечается в раннем возрасте, имеется задержка физического развития, увеличение размеров печени и почек, гипогликемия,

Таблица. Показатели карнитина и ацилкарнитинов в крови у ребенка Ж.

| Показатели                             | Возраст ребенка |       |       | Норма |
|----------------------------------------|-----------------|-------|-------|-------|
|                                        | 7 лет           | 8 лет | 9 лет |       |
| Свободный карнитин ( $C_0$ ), мкмоль/л | 9,8             | 16,5  | 15,3  | >20   |
| Ацилкарнитины:                         |                 |       |       |       |
| мкмоль/л                               | 26,7            | 37,5  | 73,3  | 19–20 |
| % от общего карнитина                  | 73              | 69    | 70    |       |
| Отношение ацилкарнитинов/ $C_0$        | 2,7             | 2,3   | 2,4   | <0,6  |
| Общий карнитин, мкмоль/л               | 36,5            | 54,1  | 52,6  | 30–60 |

особенно выраженная натошак, кетоацидоз, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, нормальный интеллект. Рахитические деформации скелета и нарушение функции проксимальных канальцев почек не характерны для болезни Гирке.

Сочетание задержки физического развития, рахитоподобных деформаций, проксимальной тубулопатии с гипогликемией, нарушенной толерантностью к глюкозе и гепатомегалией позволило заподозрить наличие у девочки синдрома Фанкони — Биккеля. При проведении анализа гена SLC2A2 методом прямого секвенирования были выявлены мутации с.1466delA и с.405insG. Указанные мутации не описаны в международной базе данных [1] и относятся к числу новых. Патогенность выявленных изменений не вызывает сомнений, поскольку идентифицированные мутации — делеция одного нуклеотида (с.1466delA) и вставка одного нуклеотида (с.405insG) — приводят к сдвигу рамки считывания и образованию аномального белка. Таким образом, девочке был установлен окончательный диагноз синдрома Фанкони — Биккеля. При учете высокого 25% риска повторения заболевания в данной семье в случае наступления следующей беременности возможно проведение дородовой диагностики.

Ребенку было назначено дробное питание с включением в рацион фруктозы и кукурузного крахмала. Поликомпонентная терапия также включала коррекцию метаболического ацидоза при помощи приема внутрь минеральной гидрокарбонатной воды, цитратной смеси; для борьбы с гипокалиемией был назначен панангин. С целью улучшения минерализации костной ткани рекомендованы курсы остеогенона, оксидевита, комплекс физиотерапевтических процедур (магнитотерапия, электрофорез с препаратами кальция, курс лазерной терапии); для улучшения функции печени назначены эссенциале-форте и урсофальк; рекомендован прием поливитаминов.

Учитывая резко выраженную недостаточность карнитина, в схему терапии был включен элькар 20% по 2,5 мл 2 раза в сутки per os (из расчета 75 мг на 1 кг массы).

Катамнестическое наблюдение в течение 2 лет с момента установления диагноза синдрома Фанкони — Биккеля показало некоторое улучшение самочувствия ребенка и улучшение переносимости эмоциональных нагрузок. Сохраняется выраженная задержка физического развития. Темпы роста составляют 5 см в год, что наблюдалось и до назначения диетического и медикаментозного лечения. Появилась тенденция к небольшому уменьшению степени гипогликемии натошак (3,4–3,8 ммоль/л), в крови нормализовался уровень калия. Сохраняется субкомпенсированный метаболический ацидоз, без существенной положительной динамики. В биохимических анализах крови нормализовались показатели актив-

ности трансаминаз, активность щелочной фосфатазы снизилась до 1000 МЕ/л, сохраняется гипофосфатемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. По-прежнему наблюдается полидипсия и полиурия; не отмечено какой-либо динамики результатов общих и биохимических анализов мочи; кетонурия не была зарегистрирована.

Выявлено устойчивое повышение уровня свободного карнитина в крови до 15–16,5 мкмоль/л, который, однако, оставался умеренно сниженным (норма >20 мкмоль/л). При этом содержание общего карнитина достигло средних нормальных показателей. Доля связанного карнитина немного снизилась до 69–70%, также несколько снизился коэффициент ацилкарнитина/свободный карнитин (см. таблицу).

При ультразвуковом исследовании отмечено незначительное уменьшение размеров печени: косой вертикальный размер 12,3 см, I сегмент 33%, печень выступает из-под края реберной дуги на 6 см. Нормализовались размеры поджелудочной железы. Сохраняется увеличение объема почек, гиперэхогенные включения в корковом слое и пирамидках. По данным рентгенологического исследования трубчатых костей на фоне терапии нормализовалась картина структуры метафизов, но сохраняются признаки выраженного системного остеопороза.

Таким образом, в целом отмечена положительная динамика состояния ребенка.

Из литературы известно, что синдром Фанкони — Биккеля впервые был описан в 1949 г. G. Fanconi и H. Bickel [2]. В клинической картине заболевания наблюдалось сочетание гликогеновой болезни с канальцевой нефропатией у мальчика, рожденного от кровнородственного брака. У пациента были выявлены массивная гепатомегалия, тяжелый гипофосфатемический рахит и задержка роста вследствие проксимальной тубулярной дисфункции. Болезнь получила название гепаторенальный гликогеноз с синдромом Фанкони. Значительно позже в 1987 г. было предложено наименование заболевания «синдром Фанкони — Биккеля» [3] (OMIM № 227810), или болезнь накопления гликогена XI типа (МКБ 10 E74.0). Однако использование последнего названия в настоящее время не рекомендуется, так как накопление гликогена при этом заболевании связано не с дефектом функции ферментов, участвующих в деградации моносахаридов, а является вторичным по отношению к нарушению их транспорта.

Синдром Фанкони — Биккеля относится к редким заболеваниям. К 2007 г. имелись сообщения о 112 случаях в разных регионах мира (Европа, Турция, Израиль, Ближний Восток, Северная Африка, Япония, Северная Америка) [4]. Вследствие непереносимости галактозы и повышенного уровня галактозы в крови синдром Фанкони — Биккеля у больных может быть обнаружен в процессе неонатального скрининга



на галактоземию, и за последнее десятилетие таким образом было выявлено несколько пациентов [5].

Синдром Фанкони — Биккеля наследуется по аутосомно-рецессивному типу [3, 6]. Заболевание обусловлено дефицитом переносчика глюкозы GLUT2 (SLC2A2). Ген GLUT2 (SLC2A2), кодирующий данный белок, локализован на длинном плече хромосомы 3 в регионе 3q26.1-q26.3 [7]. У пациентов с синдромом Фанкони — Биккеля описано более 45 различных мутаций, около половины из них относятся к однонуклеотидным заменам [1; 8].

Белок GLUT2 осуществляет облегченный транспорт глюкозы через мембрану клеток. Он обеспечивает двунаправленный поток глюкозы внутрь клетки и из нее, а также является переносчиком других поступающих с пищей моносахаридов, таких как фруктоза и галактоза, в пределах их физиологических концентраций [10]. Наибольшая экспрессия GLUT2 наблюдается в гепатоцитах,  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, базолатеральных мембранах клеток кишечника и эпителия почечных канальцев, т.е. в тканях, играющих ключевую роль в метаболизме моносахаридов, поступающих с пищей [10]. Белок GLUT2 функционирует также как мембранный рецептор глюкозы, который в соответствии с ее уровнем передает сигнал, модулирующий функции клетки, а именно поступление глюкозы (и галактозы) в печень, мобилизацию глюкозы из гликогена, секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, почечную реабсорбцию и кишечную абсорбцию глюкозы и галактозы.

При синдроме Фанкони — Биккеля вследствие нарушения функции белка GLUT2 уменьшается захват моносахаридов печенью, что ведет к гипергликемии и гипергалактоземии после еды. Этому же содействует снижение секреции инсулина. Вследствие нарушения транспорта глюкозы из клеток печени развивается гипогликемия натощак, повышается внутриклеточное содержание глюкозы и ингибируется деградация гликогена, обуславливая его накопление и развитие гепатомегалии. Гипогликемия усиливается потерей глюкозы через почки вследствие дефекта транспорта глюкозы и галактозы в клетках проксимальных канальцев. Степень нарушения абсорбции моносахаридов в кишечнике недостаточна для предупреждения гипергликемии. Тем не менее нарушение транспорта моносахаридов из энтероцитов может вести к накоплению в них гликогена, следствием чего является диарея, которая наблюдается у части больных [6, 10, 11].

При дефиците белка GLUT2 помимо почечной глюкозурии и галактозурии происходит более глубокое нарушение функции проксимальных канальцев почек: фосфатурия, сопровождающаяся снижением содержания неорганических фосфатов в крови, ведет к развитию рахита; потеря бикарбонатов с мочой

приводит к развитию умеренного метаболического ацидоза; увеличение осмотического диуреза проявляется полиурией [3, 4]. Существенных нарушений метаболизма фруктозы при синдроме Фанкони — Биккеля не наблюдается [3].

Начальные симптомы заболевания обычно появляются у детей на первом году жизни, в возрасте от 3 до 10 мес в виде периодической гипертермии, плохого аппетита, рвоты, задержки роста и статикомоторного развития, рахитических изменений скелета. Позже отставание в росте становится все более значительным, обращает внимание большой растянутый живот, определяется гепатомегалия, наблюдается полиурия. Характерны остеопороз, нередко сопровождающийся переломами трубчатых костей, рахитические изменения костей, задержка прорезывания зубов, отставание полового развития. Иногда наиболее яркими признаками заболевания служат симптомы мальабсорбции [3, 4]. По данным R. Santer и соавт. [8], гепатомегалия может не являться обязательным условием для диагностики данного синдрома в младенческом возрасте. Катаракта не характерна [3].

Печень и почки увеличены в размерах в связи с накоплением гликогена, структура которого не нарушена. В почках гликоген накапливается в клетках проксимальных канальцев. Прогноз для жизни относительно благоприятный. С возрастом состояние может стабилизироваться, размеры печени несколько уменьшаются [3].

Лабораторные исследования выявляют гипогликемию, кетонурию и низкий уровень лактата натощак, тогда как после еды происходит выраженное повышение уровня глюкозы, галактозы и лактата. В сыворотке крови у больных снижен уровень неорганического фосфора, умеренно повышено содержание холестерина, общих липидов, активности щелочной фосфатазы; выявляется умеренный метаболический ацидоз. Исследование мочи выявляет признаки дисфункции проксимальных канальцев почек — глюкозурию, галактозурию и генерализованную гипераминонацидурию, повышение экскреции неорганических фосфатов, кальция, мочевой кислоты; непостоянно может определяться легкая протеинурия. Скорость клубочковой фильтрации остается нормальной или может быть слегка сниженной [4, 12].

Лечение заболевания не разработано. Симптоматическая терапия направлена на уменьшение дегидратации, восполнение дефицита электролитов, включение препаратов витамина D. Диетотерапия строится по типу диабетической: частое питание небольшими порциями с ограничением в рационе глюкозы и кетогенных продуктов. В качестве альтернативного источника моносахаридов используется фруктоза. Получен благоприятный эффект от приема продуктов, содержащих кукурузный крахмал, что обеспечивает медленное высвобождение глюкозы и предупреждает гипоглике-

мию [3, 4, 13]. Четких указаний на необходимость ограничения приема галактозы нет.

В литературе отсутствуют сведения об уровне карнитина в крови у детей с синдромом Фанкони — Биккеля. В то же время известно о дефиците свободного карнитина при проксимальной тубулопатии, характерной для первичного и вторичного (например, при цистинозе) синдрома Дебре де Тони — Фанкони. У таких больных низкий показатель карнитина в крови является следствием дефекта его реабсорбции в проксимальных канальцах, тогда как в норме не менее 97% свободного карнитина подвергается канальцевой реабсорбции [14—16]. Гипокарнитинемия

при синдроме Фанкони — Биккеля, по-видимому, имеет сходный патогенез, обоснованность назначения препарата левокарнитина не вызывает сомнения.

Таким образом, в связи с редкостью патологии, наличием характерного симптомокомплекса и малой известностью синдрома Фанкони — Биккеля для педиатров мы сочли необходимым привести собственное клиническое наблюдение и данные анализа современной литературы. Катамнестическое наблюдение за ребенком показывает важность точного установления диагноза и дальнейшего поиска патогенетических механизмов синдрома Фанкони — Биккеля для разработки более эффективных способов терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>
2. *Fanconi G., Bickel H.* Die chronische Aminoacidurie (Aminosaeurediabetes oder nephrotischglukosurischer Zwergwuchs) bei der Glykogenose und der Cystinkrankheit. *Helv Pediat Acta* 1949; 4: 359—396.
3. *Manz F., Bickel H., Brodehl J. et al.* Fanconi-Bickel syndrome. *Pediat Nephrol* 1987; 1: 509—518.
4. *Karande S., Kumbhare N., Kulkarni M.* Fanconi-Bickel Syndrome. *Indian Pediat* 2007; 44: 3: 223—225.
5. *Muller D., Santer R., Krawinkel M. et al.* Fanconi-Bickel syndrome presenting in neonatal screening for galactosaemia. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 607—608.
6. *Santer R., Schneppenheim R., Dombrowski A. et al.* Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat Genet* 1997; 17: 324—326.
8. *Santer R., S., Kinner M. et al.* The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum Genet* 2002; 110: 21—29.
9. *Takeda J., Kayano T., Fukumoto H., Bell G.I.* Organization of the human GLUT2 (pancreatic beta-cell and hepatocyte) glucose transporter gene. *Diabetes* 1993; 42: 5: 773—777.
10. *Leturque A., Brot-Laroche E., Le Gall M.* GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: 5: E985—992.
11. *Santer R., Calado J.* Familial Renal Glucosuria and SGLT2: From a Mendelian Trait to a Therapeutic Target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1: 133—141.
12. *Santer R., Schneppenheim R., Suter D. et al.* Fanconi-Bickel syndrome—the original patient and his natural history, historical steps leading to the primary defect, and a review of the literature. *Eur J Pediat* 1998; 157: 783—797.
13. *Lee P.J., Van't Hoff W.G., Leonard J.V.* Catch-up growth in Fanconi-Bickel syndrome with uncooked cornstarch. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 153—156.
14. *Bernardini I., Rizzo W.B., Dalakas M. et al.* Plasma and muscle free carnitine deficiency due to renal Fanconi syndrome. *J Clin Invest* 1985; 75: 4: 1124—1130.
15. *Gahl W.A., Bernardini I., Dalakas M. et al.* Oral carnitine therapy in children with cystinosis and renal Fanconi syndrome. *J Clin Invest* 1988; 81: 2: 549—560.
16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>. GeneReviews // Nesterova G., Gahl W.A. Cystinosis. Last Update: August 11, 2011.

Поступила 03.04.12