

число рецидивов в год после лечения алкилирующими препаратами составило 0,81.

Применение циклоспорина при СЗНС (n=26) позволило отменить преднизолон у 21 больного, а у 5-ти детей существенно снизить дозу – до 10 мг через день. Впоследствии у 9-ти пациентов из числа тех, у кого был отменен преднизолон, вновь развился рецидив нефротического синдрома (у 2 – на фоне снижения дозы циклоспорина вдвое). Стойкая клинико-лабораторная ремиссия (не менее 1,5 года) отмечалась у 9 детей. В среднем число рецидивов в год уменьшилось с 3,4 до 0,01.

На фоне терапии микофенолата мофетилем при СЗНС у 1 больного удалось полностью отменить преднизолон, у остальных доза преднизолона была уменьшена более чем в 2 раза. Частота рецидивов уменьшилась до 0,6 в год.

Сопоставление эффективности различных иммуносупрессивных препаратов при СЗНС выявило наибольшую эффективность циклоспорина. В условиях терапии данным препаратом достоверно чаще удавалось отменить преднизолон, наиболее редкими были рецидивы нефротического синдрома. При применении микофенолата мофетила частота рецидивов была несколько меньше, чем при лечении алкилирующими препаратами, но у этих больных очень редко удавалось отменить преднизолон.

В активной стадии СЗНС применение алкилирующих цитотоксических средств положительный эффект был достигнут у половины наблюдавшихся нами детей: полная ремиссия нефротического синдрома – у 2-х больных, значимое уменьшение активности болезни – у 2, частичная ремиссия нефротического синдрома – у 1-го пациента.

При назначении циклоспорина детям со СРНС полная клинико-лабораторная ремиссия достигнута у 20 (50%), частичная – у 9 (22,5%) пациентов, снижение активности – у 4-х (10%); отсутствие эффекта отмечено у 7 (17,5%) больных.

Терапия микофенолата мофетилем проводилась 11 детям со СРНС. У 3-х наступила полная ремиссия заболевания, у 4 – частичная, у 3-х пациентов существенно снизилась степень протеинурии, только у одного не отмечено ответа на терапию. В среднем значимо уменьшилась степень протеинурии: с 3,65 г/сут в начале терапии до 1,15 г/сут через 3 мес и до 0,57 – 0,49 г/сут через 6-12 мес от начала терапии.

Сравнение эффективности иммуносупрессивной терапии при СРНС показало, что традиционные цитотоксические препараты наименее эффективны.

Наиболее эффективным оказался циклоспорин (положительный эффект более чем у 80% больных) преимущественно в виде полной ремиссии. При терапии микофенолата мофетилем в основном достигалась частичная ремиссия.

**Заключение.** Таким образом, в настоящее время наиболее эффективным как при СЗНС, так и при СРНС является циклоспорин. Применение циклоспорина должно сочетаться с мониторингом функций почек и проведением биопсии почки для контроля нефротоксичности. При наличии противопоказаний к назначению циклоспорина препаратом выбора является микофенолата мофетилем.

#### Литература

1. Abeyagunawardena, A. Immunosuppressive therapy of childhood idiopathic nephrotic syndrome / A. Abeyagunawardena, P.A. Brogan, R.S. Trompeter, M.J. Dillon // *Expert Opin Pharmacother.* – 2002. – Vol. 5. – P. 513-519.
2. International Study of Kidney Disease in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome // *J. Pediatr.* – 1982. – Vol. 101. – P. 514-518.
3. Gellermann, J. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil / J. Gellermann, U. Querfeld // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – № 19. – P. 101-104.
4. Moudgil, A. Mycophenolate mofetil therapy infrequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood: current status and future directions / A. Moudgil, A. Bagga, S.C. Jordan // *Pediatr. Nephrol.* – 2005. – № 20. – P. 1376-1381.
5. Vivarelli, M. Time for initial response to steroids is a major prognostic factor in idiopathic nephrotic syndrome / M. Vivarelli, E. Moscaritolo, A. Tsalkidis [et al.] // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 156. – P. 965-971.

**Ключевые слова:** нефротический синдром, иммуносупрессивная терапия, дети

#### IMMUNE SUPPRESSIVE THERAPY IN CHILDREN AT THE NEPHROTIC SYNDROME

TIMOFEEVA A.G., SERGEEVA T.V., MARGIEVA T.V., VOZNESENSKAYA T.S., KOMAROVA O.V., TSYGIN A.N.

**Key words:** nephrotic syndrome, immune suppressive therapy, children

© Коллектив авторов, 2010  
УДК 613.95:616.8-00:616.8-066.76

## ВАРИАНТНЫЕ ФОРМЫ ГАЛАКТОЗЕМИИ В ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ: НЕЙРОГЕНЕТИКА, СОМАТОНЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОДИЕТОЛОГИЯ

С.Ш. Турсунхужаева, В.М. Студеникин, Т.Э. Боровик,  
Т.В. Бушуева, В.И. Шелковский, Л.А. Пак  
Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Турсунхужаева Сурайё Шухратовна, магистр медицины, аспирант отделения психоневрологии и психосоматической патологии научно-исследовательского института педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН, тел.: (499) 134-0409.

**С**уществует несколько вариантов форм галактоземии, обусловленных недостатком галактокиназы или уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы (УДФ-ГЭ).

При галактокиназной недостаточности накапливаемыми в организме метаболитами являются галактоза и галактитол. При дефиците УДФ-ГЭ патологическое накопление метаболитов происходит как и у больных классической галактоземией, но при этом отмечается нарастание уровня УДФ-галактозы в клетках и тканях. Известны 2 формы недостаточности УДФ-ГЭ: доброкачественная (дефицит ограничен лейкоцитами и эритроцитами) и тяжелая (генерализованная), когда клинические проявления болезни сходны с классической галактоземией, хотя имеются дополнительные признаки [1]. Идентифицированы несколько неклассических (вариантных) форм недостаточности галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (Г-1-ФУТ), среди них наиболее часто встречается доброкачественный вариант Дуарте (с частой мутацией N314D); активность Г-1-ФУТ составляет около 25% от нормы.

Галактокиназная недостаточность наследуется аутосомно-рецессивным путем. Кодировющий галактокиназу ген локализован на хромосоме 17 (регион 17q23-25) [1,2]. Ген УДФ-галактоза-4-эпимеразы (галактоэпимеразы) локализуется на хромосоме 1 в регионе 1p36 (по другим данным – 1p32-p ter) [1,2]. При анализе 3-х мутаций УДФ-ГЭ (S81R, T150M, P293L) у пациентов, экспрессирующих аллели фермента, обнаружены биохимические и метаболические нарушения малой выраженности [2].

При галактоземии Дуарте у гетерозиготных индивидов в ряде случаев определяется до 75% Г-1-ФУТ. У гомозигот, несмотря на функциональную аномалию фермента, клинические проявления могут отсутствовать, хотя иногда может отмечаться временная катаракта.

В отличие от поражения многих органов и систем в случаях галактоземии с трансферазной недостаточностью, при варианте болезни, обусловленном дефицитом галактокиназы, практически единственным признаком болезни являются катаракты, которые могут в редких случаях осложняться симптомами церебрального псевдотумора [2]. При тяжелой эпимеразной недостаточности к числу названных выше симптомов также относятся выраженная мышечная гипотония и глухота. Эта форма галактоземии встречается чрезвычайно редко (1 случай на 1 миллион) [1].

Для диагностики вариантных форм (неклассической) галактоземии исследуют содержание в крови галактозы и ее метаболитов, определяют активность Г-1-ФУТ и УДФ-ГЭ в лейкоцитах. Точная идентификация варианта болезни достигается с использованием ферментных и молекулярно-генетических методов. Поскольку галактоземия Дуарте ассоциирована с низкой активностью галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы и транзиторным повышением содержания галактозы и галактозо-1-фосфатов, интерпретация результатов скрининга требует дифференцировки классической галактоземии от ее доброкачественного варианта. Скрининг N314D в качестве второго этапа неонатального скрининга галактоземии облегчает дифференциальную диагностику [2]. Вариант галактоземии вследствие дефицита галактокиназы подтверждается повышением в крови концентрации галактозы при нормальной активности

трансферазы и в отсутствие галактокиназной активности в эритроцитах крови. Диагноз тяжелой галактоземии вследствие дефицита эпимеразы следует заподозрить, если на фоне симптомов предполагаемой классической галактоземии имеется нормальный уровень активности трансферазы. Носителей гена этой формы галактоземии выявляют определением активности эпимеразы в эритроцитах. Существует метод антенатальной диагностики, применяется специфическое исследование ДНК.

Специфическая лекарственная терапия вариантных форм галактоземии отсутствует, а диета – единственный способ лечения (за исключением оперативной коррекции катаракт). Галактокиназная недостаточность также подлежит диетотерапии с ограничением алиментарного поступления галактозы (по аналогии с диетой при классической галактоземии). Дети с эпимеразной недостаточностью не формируют галактозу (незаменимый компонент многих структурных белков ЦНС); поэтому им назначается низкогалактозная диета. К сожалению, лечение пациентов с генерализованной эпимеразной недостаточностью не предупреждает умственную отсталость. Дискутабельна необходимость диетотерапии при галактоземии Дуарте. Целесообразно использование в диете таких пациентов в течение первого года жизни соевых заменителей грудного молока, а также более твердой безлактозной пищи. При всех вариантах галактоземии из диеты элиминируют продукты, в которых содержание галактозы превышает 20 мг/100 г. Оценка эффективности диеты контролируется по содержанию в крови галактозы, по физическому развитию, по потреблению энергии и макронутриентов. Необходим мониторинг содержания галактитола (окончательный продукт распада галактозы) в моче и крови в качестве специфического диетического маркера [2].

#### Литература

1. Студеникин, В.М. Галактоземия у детей: мультидисциплинарные аспекты болезни / В.М. Студеникин, В.И. Шелковский, Э.М. Курбайтаева // *Вопр. практ. пед.* – 2007. – Т. 2, №3. – С. 62-68.
2. Ekvall, S.W. *Pediatric Nutrition in chronic diseases and developmental disorders. Prevention, assessment, and treatment* / S.W. Ekvall, V.K. Ekvall – 2<sup>nd</sup> ed. – Oxford University Press. – Oxford/ New York. – 2005. – 532 p.

**Ключевые слова:** галактоземия, галактоза, галактокиназа, галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза, уридин-дифосфат-галактозо-4-эпимераза, диета, дети

**VARIANT FORMS OF GALACTOSAEMIA IN CHILD NEUROLOGY: NEUROGENETICS, SOMATONEUROLOGY AND NEURODIETOLOGY**  
TURSUNHUZHAEVA S.Sh., STUDENIKIN V.M.,  
BOROVNIK T.E., BUSHUEVA T.V., SHELKOVSKY V.I.,  
PAK L.A.

**Key words:** galactosaemia, galactose, galactokinase, galactose-1-phosphate uridyl transferase, uridine diphosphate-galactose-4-epimerase, diet, infants, children