



УДК 612.396.13+616-056.7-008

НАГОРНАЯ Н.В., БОРДЮГОВА Е.В., ДУДЧАК А.П., КОВАЛЬ А.П.

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Кафедра педиатрии Учебно-научного института последипломного образования, г. Донецк

## НАСЛЕДСТВЕННАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ФРУКТОЗЫ

**Резюме.** Наследственная непереносимость углевода фруктозы, распространенность которой составляет 1 : 20 000 населения, диагностируется значительно реже, чем встречается в детской и взрослой популяции. Представленная патология обусловлена дефицитом фермента альдозазы В и блокадой трансформации фруктозы в желудочно-кишечном тракте с накоплением непереработанной фруктозы в кишечнике, проявляясь характерным симптомокомплексом и многочисленными биохимическими изменениями в организме. Заболевание протекает бессимптомно до тех пор, пока человек не начинает употреблять фруктозу, сахарозу или сорбит. В статье описаны метаболизм фруктозы, генетические аспекты обсуждаемого заболевания, разнообразие его клинических проявлений. Авторами представлены современные критерии диагностики и международные подходы к диетотерапии.

**Ключевые слова:** фруктоза, наследственная непереносимость фруктозы, альдозаза В.

*Мы распознаем только те болезни,  
которые знаем.*

**Парацельс**

Обсуждению проблемы наследственной непереносимости фруктозы на страницах любимого журнала послужило несколько причин. Во-первых, широко бытующая убежденность о важности употребления фруктов и овощей в рационе каждого человека с целью сохранения и укрепления здоровья. Так ли это? Во-вторых, в практике педиатра встречаются случаи, когда родители жалуются на наличие чувства отвращения к фруктовым или овощным блюдам у ребенка или отказ от них из-за появления боли в животе, тошноты, жидкого стула. Терапевты и семейные врачи также могут вспомнить случаи, когда взрослые пациенты отмечают различные ухудшения самочувствия после употребления обсуждаемых продуктов питания. Y.K. Choi из университета Айовы, обследовав 183 пациента с желудочно-кишечной дисфункцией неясной этиологии путем дыхательного теста, выявил наличие непереносимости фруктозы у 73 % [1]. По данным С. Zamudio et al. [2], недиагностированную мальабсорбцию фруктозы имеют 35–78 % пациентов с функциональными расстройствами пищеварения. Профессор Ганс Йохим Тон, руководитель клиники внутренней медицины, доказал, что 22 из 58 пациентов с синдромом раздраженного кишечника имели непереносимость фруктозы.

Несмотря на то, что обсуждаемое заболевание встречается у 1 человека на 20 000 населения, диагноз «нарушение всасывания фруктозы» (по МКБ-10 шифр E74.1) остается достаточно редким в практике педиатра, семейного врача, терапевта, гастроэнтеролога, дерматолога и других специалистов, что объясняется наличием множества клинических масок обсуждаемой патологии.

Фруктоза (фруктовый или плодовый сахар) представляет собой моносахарид из группы кетогексоз [3]. Это самое сладкое из сахаров вещество (в 1,5 раза слаще сахарозы и в 3 раза — глюкозы), растворимое в воде, широко распространенное в природе (содержится в фруктах и в небольшом количестве овощах, меде, шоколаде) [4]. Фруктоза была впервые выделена из «медовой воды» в 1972 г. русским химиком Т.Е. Ловицем [5]. Обсуждаемый моносахарид является одним из основных источников углеводов для организма человека, используется для синтеза жирных кислот, стабилизирует уровень глюкозы в крови, имеет положительное влияние на состояние иммунной системы, ускоряет метаболизм алкоголя [4, 6].

Употребляемая в пищу фруктоза имеет три формы: моносахарид (фрукты и мед); дисахарид, в ко-

© Нагорная Н.В., Бордюгова Е.В., Дудчак А.П., Коваль А.П., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

тором моносахарид фруктозы находится в связи с моносахаридом сахарозой (белый и коричневый столовый сахар), и фруктаны — полимеры фруктозы, олиго- и полисахаридов (пшеница и некоторые овощи) [7].

Метаболизм фруктозы включает несколько путей ее использования для синтеза других веществ (сахаридов, лактозы и др.) и участия в энергообеспечении организма, при этом она превращается в печени в глюкозу либо в промежуточные продукты (гликоген, триацилглицеролы).

Значительное количество фруктозы превращается в глюкозу уже в клетках кишечника, другая часть всасывается с помощью белка-переносчика, то есть путем облегченной диффузии.

Метаболизм фруктозы (рис. 1) в организме человека может быть осуществлен несколькими путями. Первый из них — фосфорилирование (реакция 1), катализируемое гексокиназой с образованием фруктозо-6-фосфата, который примет участие в гликолизе. Однако сродство гексокиназы к фруктозе гораздо ниже, чем к глюкозе, поэтому этот путь превращения является маловероятным [4].

В печени имеется другой фермент — фруктокиназа, который катализирует перенос фосфата от АТФ на фруктозу с образованием фруктозо-1-фосфата (реакция 2). Фруктокиназа обнаружена также в почках и кишечнике [3, 4].

Фруктозо-1-фосфат расщепляется (реакция 3) на D-глицеральдегид и дигидроксиацетонфосфат при помощи фермента — альдозы В, которая

присутствует в печени [4]. D-глицеральдегид фосфорилируется (реакция 4) ферментом триозокиназой, находящейся в печени, и при этом образуется глицеральдегид-3-фосфат [4]. Два триозофосфата — дигидроксиацетонфосфат и глицеральдегид-3-фосфат — могут трансформироваться далее по гликолитическому пути (I вариант) либо конденсироваться под действием альдозы А с последующим превращением в глюкозу (II вариант). Метаболизм фруктозы в печени происходит главным образом по последнему пути [3].

Более быстрым в сравнении с метаболизмом глюкозы является метаболизм фруктозы в печени по гликолитическому пути [3]. Это объясняется тем, что фруктоза минует стадию, характерную для метаболизма глюкозы, катализируемую фосфофруктокиназой. На этой стадии осуществляется метаболический контроль скорости катаболизма глюкозы. Это позволяет фруктозе интенсифицировать в печени процессы метаболизма, ведущие к синтезу жирных кислот, их эстерификацию и секрецию липопротеинов очень низкой плотности; в результате может увеличиваться концентрация триацилглицеролов в плазме крови [3, 4, 6].

Известно, что гликолизом называют ферментативный процесс последовательного расщепления глюкозы в клетках, сопровождающийся синтезом АТФ [3]. Гликолитическая трансформация моносахаридов обеспечивает энергией клеточные реакции, в том числе и синтез белка [4]. Промежуточные продукты гликолиза используются при синтезе жиров.

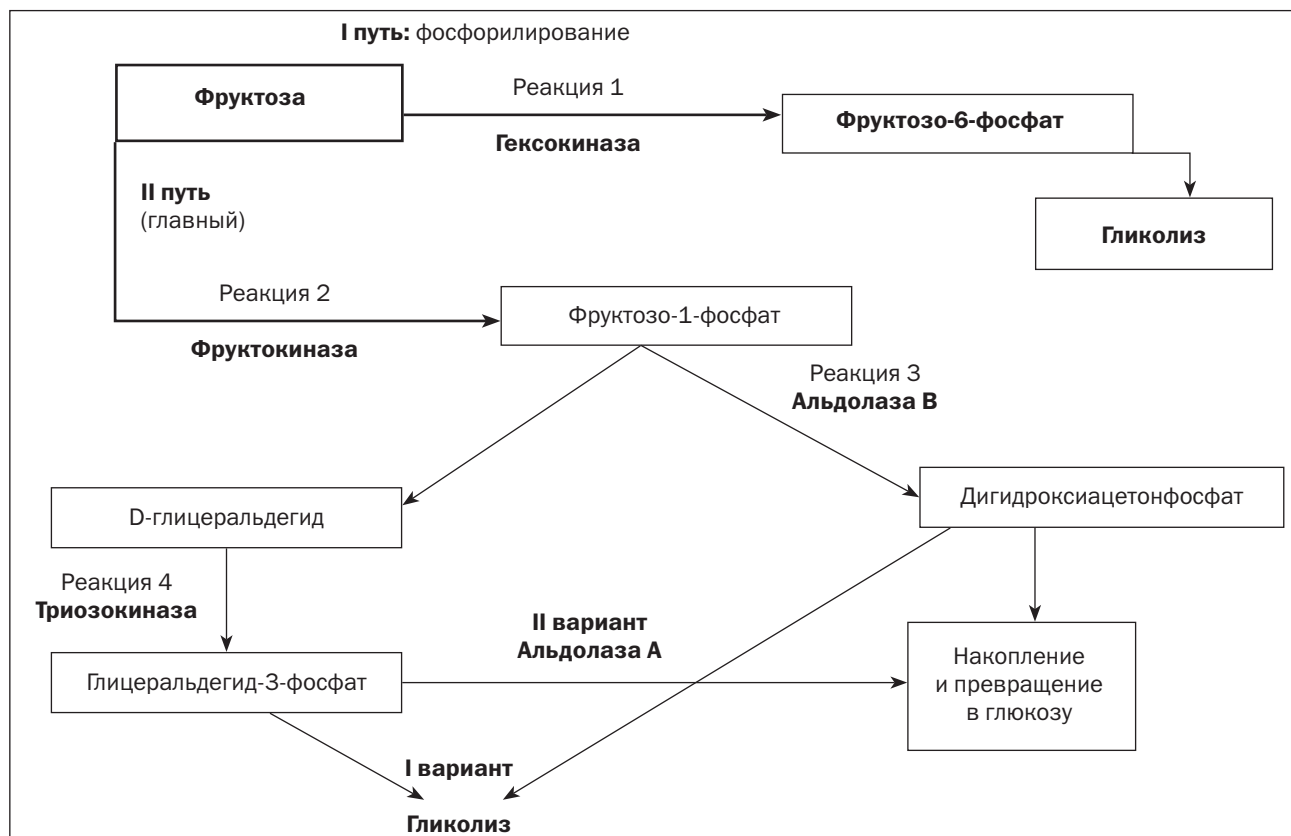


Рисунок 1. Метаболизм фруктозы по Е.С. Северину [4]

Пируват, образованный в аэробных условиях гликолиза, также может быть использован для синтеза аланина, аспартата и других соединений.

Фермент альдолаза состоит из 3 изомеров (А, В, С), из которых В экспрессируется в печени, почках и тонкой кишке.

Наследственная непереносимость фруктозы (мальабсорбция фруктозы, фруктоземия) — патология пищеварения, обусловленная врожденным дефицитом фермента альдолазы В [3, 8]. Это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией ALDOB-гена, расположенного в локусе q22.3 9-й хромосомы [9]. Ген кодирует фермент фруктозо-1-альдолазу печени. Впервые обсуждаемая патология была описана в 1956 г. Chambers и Pratt, а в 1969 г. Odievre привел собранные в мировой литературе 57 случаев этого заболевания [10].

По данным U. В. Kaiser [1], у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы выявлено 8 типов структурных генов дефицита альдолазы В. Известно около 30 различных мутаций, наиболее распространенные из которых — миссенс-мутации A150P, A175D и N335K, которые в совокупности составляют около 80 % мутантных аллелей [8]. Риск рождения больного ребенка у родителей — носителей патологических генов при каждой новой беременности составляет 25 %.

Подсчитано, что суточное употребление фруктозы составляет от 11 до 54 г [11, 12]. Как указывают В.Г. Передерий и соавт. [11], здоровые лица за один прием полностью могут абсорбировать только 25–50 г фруктозы, а пациенты с непереносимостью фруктозы — меньшее количество (в 1 стакане апельсинового сока содержится 14 г фруктозы, в одной банке кока-колы объемом 250 мл — 15–16 г) [11].

Обсуждаемое заболевание не проявляется, пока ребенок питается грудным молоком, то есть пища не содержит фруктозу. Симптомы возникают, когда в рацион добавляют фрукты, соки, сахар. При этом боль в животе, срыгивание, рвота, диарея могут появиться уже через 30 минут после приема пищи, содержащей фруктозу.

Типичными симптомами при данной мальабсорбции являются отрыжка воздухом, метеоризм, абдоминальная боль, тошнота, рвота, неустойчивый стул или диарея, головная боль, усталость, а с течением времени и снижение веса [11].

Клинический портрет фруктоземии очень разнообразен: от легких, трудно диагностируемых форм до тяжелых, включающих поражение не только желудочно-кишечного тракта, но и других органов и систем [9].

Если в норме фруктоза должна абсорбироваться в тонком кишечнике, при непереносимости она достигает толстого, там ферментируется бактериями с выделением газа, в том числе водорода и метана, что клинически проявляется метеоризмом, болью в животе, диареей.

Дефект альдолазы В сопровождается накоплением фруктозо-1-фосфата, который ингибирует

активность фосфоглюкомутазы, превращающей глюкозо-1-фосфат в глюкозо-6-фосфат и обеспечивающей включение продукта гликогенфосфориллазной реакции в метаболизм. В связи с указанным происходит торможение распада гликогена на стадии образования глюкозо-1-фосфата, в результате чего развивается гипогликемия. Как следствие, ускоряется мобилизация липидов и окисление жирных кислот. Следствием ускорения окисления жирных кислот и синтеза кетонных тел, замедляющих энергетическую функцию глюкозы, может быть метаболический ацидоз, так как кетонные тела являются кислотами и при высоких концентрациях снижают рН крови.

Результатом торможения гликогенолиза и гликолиза является снижение синтеза АТФ. Наряду с указанным накопление фосфорилированной фруктозы сопровождается нарушением обмена неорганического фосфора и гипофосфатемией.

Для пополнения внутриклеточного фосфата ускоряется распад адениловых нуклеотидов. Продукты их распада включаются в катаболизм, проходя стадии образования гипоксантина, ксантина и, наконец, мочевой кислоты. Повышение количества мочевой кислоты и снижение экскреции уратов в условиях метаболического ацидоза проявляются в виде гиперурикемии с клиническими проявлениями подагры уже в подростковом возрасте.

Проявлениями непереносимости фруктозы могут быть нарушения всасывания и образования нутриентов, приводящие к снижению уровня триптофана, фолиевой кислоты и цинка в крови [11]. Так, проявлениями обсуждаемого заболевания могут быть: дерматологические изменения и разнообразные поражения подкожно-жировой клетчатки (эдема, ангиоэдема, ангионевротический отек), коагулопатия и тромбопатия (геморрагии, экхимозы, геморрагический васкулит, пурпура), изменения показателей плазмы крови и мочи (наряду с уже указанными гипогликемией, ацидозом, гиперурикемией могут быть аминоацидемия, лактатацидемия, повышение уровня IgG, кетонемия, аминоацидурия, глюкозурия и др.), психоневрологические расстройства (агрессия, раздражительность, гиперактивность, апатия, судороги, эпилепсия, тремор, ступор, сопор, кома), дисфункция почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, вплоть до развития почечной недостаточности), задержка роста [8, 9]. При тяжелом течении заболевания длительно сохраняющиеся гипогликемия, ацидоз, прогрессирующая кахексия могут стать причиной хронических нарушений функций печени и почек, развитием цирроза печени и почечной недостаточности с летальным исходом.

В настоящее время существует несколько методов диагностики непереносимости фруктозы. Прежде всего это анализ анамнеза: выяснение, какие продукты вызывают у ребенка отвращение или появление симптомов заболевания; имеются ли особенности наследственности.

В объективном статусе о возможности непереносимости фруктозы могут свидетельствовать снижение массы и длины тела, замедление психического развития, желтушное окрашивание кожи, гепатомегалия.

Проводя лабораторное обследование, следует обратить внимание на наличие у ребенка гипогликемии, изменения уровня электролитов, показателей печеночных функций, глюкозурии, протеинурии, аминоацидурии.

Проба с нагрузкой фруктозой выявляет при данном виде мальабсорбции снижение уровня сахара в крови через 20 и 60 минут после приема фруктозы (клинически при этом ребенок потлив, ощущает голод).

Непереносимость фруктозы диагностируют и по положительному результату водородного дыхательного теста [13]. Как указывают В.Г. Передерий и соавт. [11], в основе последнего лежит тот факт, что микроорганизмы толстой кишки в процессе брожения расщепляют непереваренные углеводы до неразветвленных короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой, масляной), молочной кислоты, углекислого газа, метана, водорода и воды. Если углекислый газ преимущественно преобразуется в ацетат, то водород человеком не метаболизируется, а экскретируется с выдыхаемым воздухом и кишечными газами и/или употребляется толстокишечной микрофлорой с продукцией метана или сульфида [11]. Если имеется нарушение расщепления и всасывания фруктозы, то через определенное время после ее приема концентрация водорода в выдыхаемом воздухе увеличивается [11]. Диагностическим критерием считается повышение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 20 ppm (для некоторых разновидностей теста — на 15 ppm) в течение 2–3 ч после нагрузки фруктозой [11, 14]. Однако, согласно данным Н.Ф. Jones [13], водородный дыхательный тест не является достоверным у детей первого года жизни, поэтому у таких пациентов более важной является диагностика.

Генетическое тестирование выявляет мутацию в локусе q22.3 9-й хромосомы.

Выявление непереносимости фруктозы и ее элиминация из диеты способствуют значительному улучшению кишечной симптоматики. Следует помнить, что степень проявления симптоматики в первую очередь зависит от количества потребляемой фруктозы.

Новорожденным и детям первого года жизни, находящимся на смешанном и искусственном вскармливании, необходимо использовать молочную смесь без сахара, но с лактозой и декстринмальтозой. Вместо фруктовых соков и пюре ребенку предлагают глюкозу. Таким детям раньше, чем здоровым, показано введение в прикорм мяса, рыбы, яиц, сыра. Диетическое питание показано детям до 5–6 лет, затем под контролем врача и биохимических показателей крови возможно включение в питание фруктов, начиная с минимальных количеств, под контролем дневника наблюдения.

Согласно результатам зарубежных исследований, пациентам с врожденной непереносимостью фруктозы необходимо исключить из рациона питания продукты и напитки, содержащие фруктозу в большем количестве, чем глюкозу [15]. Согласно данным министерства сельского хозяйства Соединенных Штатов Америки [167], к ним относятся: яблоки, персики, арбуз, виноград, мед, манго, нектар агавы, высокофруктозный кукурузный сироп, концентраты вышеуказанных фруктов. Рекомендуется исключить или существенно ограничить продукты, богатые фруктантами и другими олиго-, ди-, моносахаридами и полиолами: артишоки, спаржа, лук-порей, лук; хлеб, пирожные, печенье, пироги, паста, пицца, лапша, содержащие пшеницу; содержащие сорбит (диетические напитки, косточковые плоды), ксилит (ягоды) или другие полиолы (сахарные спирты), такие как эритрит, маннит и др., которые обычно добавляют в качестве искусственных подсластителей [17]. Об этом же свидетельствуют данные В.Г. Передерия и соавт. [11]. Высокофруктозный сироп (глюкозо-фруктозный сироп, HFS) был разработан в качестве более дешевой альтернативы сахарозы (столового сахара) для приготовления пищи [11, 18]. Н. Ruth [19] обращает внимание, что высокофруктозный кукурузный сироп в наше время входит в состав напитков, молочных продуктов, средств для консервации и выпечки. Коммерческий HFS доступен в трех основных видах, в зависимости от спецификации он содержит 42 % (HFS-42), 55 % (HFS-55) или 90 % (HFS-90) фруктозы в сухом веществе [19, 20]. Как отмечают G.A. Bray et al. [21], HFS-55 преимущественно используют в напитках, так как он лучше всего имитирует подслащающие свойства сахарозы [3, 11].

S.J. Shepherd et al. [22] разработали диетическое руководство для пациентов с врожденной непереносимостью фруктозы, согласно которому приемлемыми продуктами являются: косточковые фрукты (абрикосы, нектарин, персик, слива), ягоды (черника, ежевика, малина, клубника), цитрусовые (кумкват, грейпфрут, лимон, лайм, мандарин, апельсин), а также спелый банан, киви, маракуйя, ананас, ревень, тамарилло, каштаны. Из овощей разрешены зеленые бобы, кресс-салат, латук, лук-порей, капуста, шпинат.

Разрешается употребление глюкозы, мальтозы, декстринмальтозы, сахарина.

Следует читать на упаковках продуктов информацию о содержании фруктозы; если ее количество превышает 80 мг в 100 г продукта, нужно ограничить его употребление.

Таким пациентам должны быть запрещены все медикаменты, содержащие сахар и сорбитол, входящие в состав гранул, драже, порошков и таблеток.

Профилактика непереносимости фруктозы заключается в проведении генетического тестирования родителей, имеющих ребенка с мальабсорбцией фруктозы, или семей, в которых есть родственники с данной патологией.



Таким образом, наследственная непереносимость фруктозы встречается чаще, чем диагностируется в нашей практике. Имея множество клинических проявлений, это заболевание может быть одной из причин синдрома регургитации, руминации, циклической рвоты, кишечной колики и других диспептических проявлений у детей первого года жизни, а у взрослых — функциональных нарушений пищеварения, синдрома раздраженного кишечника, цирроза печени, почечной недостаточности и др. В современных условиях диагностика непереносимости фруктозы реальна, а своевременное назначение диеты, не содержащей фруктозу, способно улучшить самочувствие и состояние больных.

## Список литературы

1. Choi Y.K., Johlin F.C. Jr, Summers R.W., Jackson M., Rao S.S. Fructose intolerance: an under-recognized problem // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003 Jun. — 98(6). — 1348-53.
2. Reyes-Huerta J.U., de la Cruz-Patiño E., Ramírez-Gutiérrez de Velasco A., Zamudio C., Remes-Troche J.M. Fructose intolerance in patients with irritable bowel syndrome: a case-control study // *Rev. Gastroenterol. Mex.* — 2010. — 75(4). — 405-11.
3. Steinmann B. Santer R. Disorders of Fructose Metabolism. In *Saudubray, Jean-Marie; van den Berghe, Georges. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* — 5th ed. — New York: Springer, 2012. — P. 157-159.
4. Северин Е.С. Биохимия: Учеб. для вузов. — 2003. — 779 с.
5. Волков В.А., Вонский Е.В., Кузнецова Г.И. Выдающиеся химики мира. — М.: Высшая школа, 1991. — 656 с.
6. Инструкция к препарату «Фруктоза».
7. Rumessen J.J. Fructose and food related carbohydrates. Sources, intake, absorption, and clinical implications // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1992. — 27. — 819-828.
8. Kaiser U.B., Hegele R.A. Case report: Heterogeneity of aldolase B in hereditary fructose intolerance // *The American Journal of Medical Sciences.* — 1991. — 302(6). — 364-368.
9. Venturo V., A. Di Luccio. Emery & Rimoin's: Principles and Practice of Medical Genetics // *Church. Livingstone.* — 2007. — P. 1683.

10. Эбелс Н.Г., Липиц Е.Г., Громи Г.И., Медне Т.А., Биезинь Э.А., Рыбальченко С.В. Непереносимость фруктозы у детей // *Педиатрия.* — 1971. — № 12. — С. 19-23.
11. Передерий В.Г., Сизенко А.К., Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и коррекции мальабсорбции фруктозы // *Современная гастроэнтерология.* — 2010. — № 3(53). — С. 113-120.
12. Riby J.E., Fujisawa T., Kretchmer N. Fructose absorption // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1993. — Vol. 58(Suppl. 5). — P. 748S-7453S.
13. Jones H.F., Butler R.N., Moore D.J., Brooks D.A. Developmental changes and fructose absorption in children: effect on malabsorption testing and dietary management // *Nutr. Rev.* — 2013 May. — 71(5). — 300-9.
14. Doma S., Gaddipati K., Fernandez A. et al. Results of the fructose breath test in healthy controls using different doses of fructose: Which does is best? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. S 265.
15. Gibson P.R., Shepherd S.J. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach // *Advances in Clinical Practice.* — 2010. — 25(2). — 252-8.
16. USDA National Nutrient Database Release 20, September 2007.
17. Skoog S.M., Bharucha A.E. Dietary fructose and gastrointestinal symptoms: a review // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — 99(10). — 2046-50.
18. Vuilleumier S. Worldwide production of high-fructose syrup and crystalline fructose // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1993. — Vol. 58 (Suppl. 5). — P. 733S-736S.
19. Ruth H., Pehrsson P.R., Farhat-Sabet M. Sugar content of selected foods: individual and total sugars. — U.S. Department of agriculture.
20. <http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/digestive-health/nutrition/BarrettArticle.pdf>
21. Bray G.A., Nielsen S.J., Popkin B.M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 79. — P. 537-543.
22. Shepherd S.J., Gibson P.R. Fructose Malabsorption and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: Guidelines for Effective Dietary Management // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2006. — 106. — 1631-1639.

Получено 11.03.14 ■

Нагорна Н.В., Бордюгова Е.В., Дудчак А.П., Коваль А.П.  
Донецкий национальный медицинский университет  
имени М. Горького  
Кафедра педиатрии Навчально-наукового інституту  
післядипломної освіти, м. Донецьк

### СПАДКОВА НЕПЕРЕНОСИМІСТЬ ФРУКТОЗИ

**Резюме.** Спадкова непереносимість вуглеводу фруктози, поширеність якої становить 1 : 20 000 населення, діагностується значно рідше, ніж зустрічається у дитячій і дорослій популяції. Наведена патологія обумовлена дефіцитом ферменту альдолази В і блокадою трансформації фруктози в шлунково-кишковому тракті з накопиченням непереробленої фруктози в кишечнику, проявляючись характерним симптомокомплексом і численними біохімічними змінами в організмі. Захворювання перебігає безсимптомно до тих пір, поки людина не починає жувати фруктозу, сахарозу або сорбіт. У статті описані метаболізм фруктози, генетичні аспекти обговорюваного захворювання, різноманітність його клінічних проявів. Авторами наведені сучасні критерії діагностики та міжнародні підходи до дієтотерапії.

**Ключові слова:** фруктоза, спадкова непереносимість фруктози, альдолаза В.

Nagornaya N.V., Boryugova Ye.V., Dudchak A.P., Koval A.P.  
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,  
Department of Pediatrics of Educational and Research  
Institute of Postgraduate Education, Donetsk, Ukraine

### HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE

**Summary.** Hereditary fructose intolerance, the prevalence of which is 1 : 20,000 population, is diagnosed much less frequently than is found in child and adult populations. Presented pathology is caused by a deficiency in ferment aldolase B and block of fructose transformation in the gastrointestinal tract with the accumulation of unprocessed fructose in the intestine, manifesting by characteristic symptom and numerous biochemical changes in the body. The disease is asymptomatic until a person begins to use fructose, sucrose or sorbitol. This article describes the fructose metabolism, genetic aspects of the discussing disease, the diversity of its clinical manifestations. The authors presented modern diagnostic criteria and international approaches to diet therapy.

**Key words:** fructose, hereditary fructose intolerance, aldolase B.