

Диагностика и лечение наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей

Е.А. Николаева, И.С. Мамедов

Hereditary fatty acid metabolic defects in children: diagnosis and treatment

Е.А. Nikolayeva, I.S. Mamedov

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Представлены сведения литературы и собственные данные по проблеме выявления дефектов обмена жирных кислот у детей — группы тяжелых наследственных болезней, характеризующихся высокой смертностью, преимущественным поражением ЦНС, сердца и печени. Приведена классификация заболеваний, проанализированы клинические особенности и биохимические критерии диагностики патологии. Подчеркнута необходимость использования методов тандемной масс-спектрометрии, газовой хроматографии — хроматомасс-спектрометрии для идентификации формы заболевания. Выделены группы риска, в первую очередь подлежащие обследованию на указанные болезни: дети (в том числе новорожденные) с повторной рвотой, мышечной гипотонией, вялостью, сонливостью, кардиомиопатией, нарушением ритма сердца, увеличением размеров печени и нарушением ее функции. Представлены эффективные способы диетической и медикаментозной терапии.

Ключевые слова: дети, наследственные дефекты обмена жирных кислот, тандемная масс-спектрометрия, ацилкарнитины.

The authors provide the data available in the literature and their findings on the identification of childhood fatty acid metabolic defects, a group of severe hereditary diseases characterized by high mortality, predominant involvement of the central nervous system, heart, and liver. They also give a classification of the diseases and analyze their clinical features and biochemical markers for the diagnosis of pathology. The authors show it necessary to employ the techniques of tandem mass-spectrometry, gas chromatography — chromatographic mass-spectrometry to identify the form of the disease. They also single out risk groups, primarily those to be examined for the above diseases: children (including the newborns) with recurrent vomiting, hypomyotonia, flaccidity, drowsiness, cardiomyopathy, cardiac arrhythmia, hepatic enlargement and dysfunction. The effective dietary and drug therapy options are presented.

Key words: children, hereditary fatty acid metabolic defects, tandem mass-spectrometry, acylcarnitines.

В течение последних 30 лет из недифференцированных состояний, сопровождающихся нарушением нервно-психического развития, выделены заболевания, связанные с наследственными дефектами обмена жирных кислот. Эта группа насчитывает около полутора десятков отдельных нозологических форм, объединенных общими патогенетическими особенностями и сходными клиническими проявлениями [1—4]. Заболевания характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом. Тяжелые формы отличаются очень высокой летальностью. Предполагается, что наследственные дефекты обмена жирных кислот являются причиной не менее 5% случаев внезапной детской смерти, 30% случаев гипогликемии детского возраста неясного генеза, 5—10% случаев энцефалопатии Рейе и 15% случаев кардиомиопатии в раннем детском возрасте. В 1/4 ро-

дословных пациентов регистрируется внезапная смерть sibсов [5—9].

Актуальность проблемы изучения данной патологии обусловлена ее достаточно высокой распространенностью. Суммарная частота заболеваний, по-видимому, составляет 1:5000 — 1:9000 новорожденных, т.е. аналогична частоте фенилкетонурии. Более распространены такие нозологические формы, как дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной углеродной цепи (1:9000 — 1:17 000), дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой цепью (1:33 000 — 1:50 000), системный дефицит карнитина (1:40 000), дефицит трифункционального белка и дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (1:50 000) [10, 11].

Все рассматриваемые в настоящем обзоре заболевания наследуются аутосомно-рецессивно. В табл. 1 отражены основные сведения об истории описания отдельных нозологических форм, представлены гены и продукты генов, дефекты которых лежат в основе данной патологии.

© Е.А. Николаева, И.С. Мамедов, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 2:51-65

Адрес для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Таблица 1. Основные сведения об отдельных формах наследственных болезней обмена жирных кислот

Форма патологии	OMIM №	Описание (авторы, год)	Ген	Локализация гена	Продукт гена
Системный дефицит карнитина	212140	G. Karpati и соавт., 1975	SLC22A5	5q31.1	Натрийзависимый транспортер карнитина OCTN2
Дефицит карнитина, мышечная форма	212160	A.G. Engel и C. Angelini, 1973	?	?	Транспортер карнитина?
Дефицит карнитинпальмитилтрансферазы I	255120	P.F. Bougneres и соавт., 1981	CPT1	11q13	Карнитинпальмитилтрансфераза I
Дефицит карнитин-ацилкарнитинтрансферазы	212138	C.A. Stanley и соавт., 1992	CACAT	3p21.31	Карнитин-ацилкарнитинтрансфераза
Дефицит карнитинпальмитилтрансферазы II: легкая неонатальная форма инfantильная форма поздняя форма	608836 600649 255110	W.K. Engel и соавт., 1970	CPT2	1p32	Карнитинпальмитилтрансфераза II
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводной цепью	201475	T. Aoyama и соавт., 1993; C. Bertrand и соавт., 1993; S. Yamaguchi и соавт., 1993	ACADVL	17p13	Ацил-КоА дегидрогеназа жирных кислот с очень длинной углеводной цепью
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеводной цепью	201460	D. Hale и соавт., 1985	ACADL	2q34-q35	Ацил-КоА дегидрогеназа жирных кислот с длинной углеводной цепью

Таблица 1. (продолжение)

Форма патологии	ОМIM №	Описание (авторы, год)	Ген	Локализация гена	Продукт гена
Дефицит трифункционального белка:	609015	R. Wanders и соавт., 1989, 1992	HADHA и HADHB	2p23	Трифункциональный белок (гидроксиацил-CoA дегидрогеназа жирных кислот с длинной углеводной цепью, еноил-CoA гидратаза и 3-кетоацил-CoA тиолаза)
дефект α -субъединиц	600890		HADHA	2p23	Гидроксиацил-CoA дегидрогеназа жирных кислот с длинной углеводной цепью и еноил CoA гидратаза
дефицит гидроксиацил-CoA дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеводной цепью	609016		HADHA	2p23	Гидроксиацил-CoA дегидрогеназа жирных кислот с длинной углеводной цепью
дефект β -субъединиц	143450		HADHB	2p23	Гидроксиацил-CoA дегидрогеназа жирных кислот с длинной углеводной цепью, еноил-CoA гидратаза и 3-кетоацил-CoA тиолаза
Дефицит ацил-CoA дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной углеводной цепи	201450	N. Gregersen и соавт., 1976	ACADM	1p31	Ацил-CoA дегидрогеназа жирных кислот со средней длиной углеводной цепи
Дефицит ацил-CoA дегидрогеназы жирных кислот с короткой углеводной цепью	201470	D. Turnbull и соавт., 1984	ACADS	12q22-qter	Ацил-CoA дегидрогеназа жирных кислот с короткой углеводной цепью
Глутаровая ацидемия II (множественный дефицит ацил-CoA дегидрогеназ):	231680	H. Przutembel и соавт., 1976			
А тип			ETFA	15q23-25	α -Субъединица электронно-транспортного флавопротеина
В тип			ETFB	19q13.3	β -Субъединица электронно-транспортного флавопротеина
С тип			ETFDH	4q32-qter	Дегидрогеназа электронно-транспортного флавопротеина

Особенности патогенеза болезней окисления жирных кислот

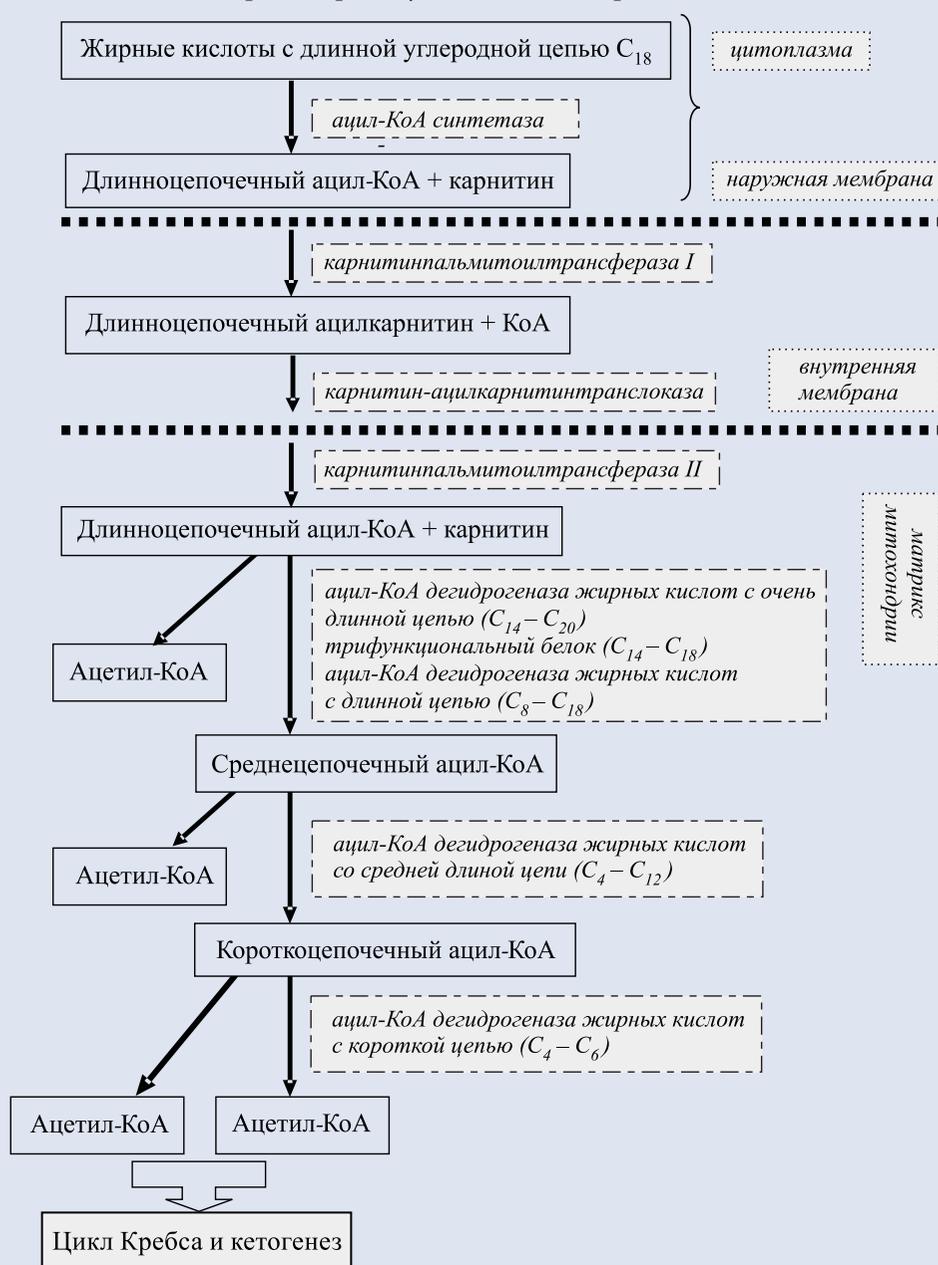
Метаболизм жирных кислот представляет собой сложный многоступенчатый процесс, включающий транспорт из цитоплазмы клетки через наружную и внутреннюю мембраны внутрь митохондрии и последующее β -окисление. Неотъемлемым участником трансмембранного переноса жирных кислот является карнитин, который обеспечивает образование ацилкарнитинов с длинной углеродной цепью — соединений, транспортируемых в матрикс митохондрий [2, 4].

Известно, что карнитин образуется из лизина и

аденозилметионина. Синтез его непосредственного предшественника — γ -бутиробетаина, по-видимому, происходит в разных тканях, а образование окончательного продукта — левокарнитина осуществляется в клетках печени и почек (в меньшей степени). Образовавшийся карнитин транспортируется в скелетные мышцы и миокард — ткани, в которых содержатся основные запасы карнитина, что обусловлено высокой активностью в них липидного обмена.

Процесс транспорта и окисления жирных кислот можно представить следующим образом (см. схему). Активированные в цитоплазме ацил-КоА синтета-

Схема транспорта и β -окисления жирных кислот



зой длинноцепочечные жирные кислоты в виде тиоэфиров КоА проникают через внешнюю мембрану митохондрий, где под влиянием карнитинпальмитилтрансферазы I происходит их соединение с карнитином и образование ацилкарнитинов с длинной углеродной цепью. Ацилкарнитины с помощью карнитин-ацилкарнитинтранслоказы переносятся к внутренней мембране митохондрий, где карнитинпальмитилтрансфераза II обеспечивает взаимодействие с КоА, высвобождение карнитина и образование ацил-КоА. Последний при участии ряда ацил-КоА дегидрогеназ подвергается β -окислению в матриксе митохондрий. В результате происходит укорочение углеродной цепи ацильного радикала. Конечным продуктом β -окисления служит ацетил-КоА, являющийся субстратом для цикла Кребса и синтеза кетонных тел [2, 4].

Жизненно важное значение обмен жирных кислот приобретает при недостаточности энергетических ресурсов или их повышенном расходовании в условиях метаболического стресса (инфекционные болезни, физическая или эмоциональная перегрузка, голодание или прием жирной пищи, хирургическое вмешательство). При наличии генетически детерминированного энзимного дефекта активация процессов транспорта и окисления липидов не ведет к образованию ацетил-КоА, а стимулирует ω -окисление жирных кислот. В результате в биологических жидкостях накапливаются продукты промежуточного обмена, в частности дикарбоксильные кислоты. Эти метаболиты оказывают токсическое действие на ткани головного мозга, сердца, печени, угнетают ферменты глюконеогенеза, цикла синтеза мочевины и обмена пуринов. Длинноцепочечные ацильные радикалы дают аритмогенный эффект. Запасы эндогенного карнитина тратятся на связывание токсичных производных органических кислот, что ведет к уменьшению соотношения свободного и связанного карнитина и вторичной карнитиновой недостаточности [3, 8, 12].

При глутаровой ацидурии 2-го типа (множественный дефицит дегидрогеназ), обусловленной дефектом электронно-транспортного флавопротеина, патогенез болезни осложняется в связи с развивающимся дефицитом нескольких флавопротеинсодержащих дегидрогеназ. Помимо ферментов митохондриального β -окисления, при этом заболевании страдают изовалерил-, изобутирил-, метилбутирил-, глутарил-КоА дегидрогеназы и саркозиндегидрогеназа, участвующие в метаболизме ряда аминокислот и холина. Кроме того, в патогенезе патологии имеет значение нарушение переноса электронов от электронно-транспортного флавопротеина на дыхательную цепь [13, 14].

Клинические проявления и обменные нарушения, характерные для болезней окисления жирных кислот

Все нозологические формы патологии имеют много общих проявлений. Обычно выделяют неонатальную (раннюю, летальную), детскую (инфантильную) и позднюю (форму взрослых) формы болезни. Ранняя форма отличается особенной тяжестью, хотя коматозные состояния могут возникнуть и при детской, и при поздней формах.

Основные клинические проявления: энцефалопатия (вялость, летаргия, кома), повторная рвота, увеличение размеров печени, прогрессирующее поражение сердца в виде кардиомиопатии или нарушения ритма. Дети могут отставать в психомоторном развитии. У больных более старшего возраста доминируют миопатия и поражение миокарда, характерны приступы мышечной боли и миоглобинурии, проявляющиеся изменением цвета мочи (табл. 2) [13, 15—17].

Наблюдаемые обменные расстройства: приступы гипогликемии, не сопровождающиеся кетозом; метаболический ацидоз, гиперлактатацидемия, повышение активности трансаминаз, креатинфосфокиназы, уровня аммиака, иногда мочевой кислоты, калия, фосфора в крови, гипокальциемия. Ключевым для диагностики является определение свободного и связанного карнитина (ацилкарнитинов) в крови методом тандемной масс-спектрометрии. Кроме того, для уточнения диагноза требуется исследовать почечную экскрецию органических кислот. В табл. 3 представлены сведения о диагностически значимых изменениях в уровне свободного карнитина, ацилкарнитинов и экскреции органических кислот, характерных для разных форм заболеваний. Диагноз подтверждается определением низкой активности соответствующих ферментов в фибробlastах и выявлением генных мутаций при молекулярно-генетическом анализе.

Представляем краткую характеристику отдельных форм патологии с указанием особенностей клинической картины и данных лабораторного обследования больных.

Системный дефицит карнитина. Сроки манифестации заболевания от 1 мес до 7 лет (в среднем 2 года). У детей раннего возраста основное проявление — гипокетотическая гипогликемическая энцефалопатия (вялость, сонливость, повторная рвота), имеющая приступообразное течение. Как правило, дети умеренно отстают в психомоторном развитии. Отмечается увеличение размеров печени. Обычно позже (в возрасте 3 лет) присоединяется прогрессирующая кардиомиопатия. Дети часто болеют интеркуррентными заболеваниями [4, 16, 18—20].

У больных более старшего возраста доминируют признаки скелетной миопатии и поражения миокар-

Таблица 2. Клиническая характеристика болезней обмена жирных кислот

Клинические признаки	Заболевания
Энцефалопатия (судороги, летаргия, кома)	Все формы, кроме мышечного типа СДК
Поражение печени	Все формы
Мышечная слабость, гипотония	Все формы
Миалгия, миолиз, изменение цвета мочи	Дефицит КПП2, дефицит КАТ, дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью, дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью, дефицит ТФБ, дефицит гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью, ГА2
Кардиомиопатия	СДК, дефицит КПП1 (редко), дефицит КПП2, дефицит КАТ, дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью, дефицит ТФБ, дефицит гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью, ГА2
Нарушения ритма сердца	Дефицит КПП2, дефицит КАТ, дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью, дефицит ТФБ, дефицит гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью, дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот со средней цепью, ГА2
Синдром внезапной детской смерти	СДК, дефицит КПП2, дефицит КАТ, дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью, дефицит ТФБ, дефицит гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью, дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот со средней цепью, ГА2
Лицевая дизморфия	Дефицит КПП2, ГА2
Тубулярные нарушения	Дефицит КПП1, дефицит КПП2, дефицит гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью, ГА2
Почечная недостаточность	Дефицит КПП1, дефицит КПП2, дефицит КАТ, дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью, дефицит ТФБ, дефицит гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью, ГА2
Наличие кист в почках	Дефицит КПП2, ГА2
Увеличение почек	Дефицит КПП1, дефицит КПП2, ГА2
Боли в животе, диарея	СДК, дефицит КПП1, дефицит ТФБ, дефицит гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью
Периферическая нейропатия	Дефицит ТФБ, дефицит гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью
Пигментный ретинит, помутнение хрусталика (редко)	Дефицит ТФБ, дефицит гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью
Необычный запах мочи (типа «потных ног»)	ГА2
Осложнения беременности у матерей (неукротимая рвота, увеличение печени, повышение активности трансаминаз, гипербилирубинемия, жировая дистрофия печени), водянка плода	Дефицит КПП1, дефицит ТФБ, дефицит гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью, дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой цепью

Примечание. СДК — системный дефицит карнитина; КПП — карнитинпальмитоилтрансфераза; КАТ — карнитин-ацилкарнитин-транслоказа; ТФБ — трифункциональный белок; ГА — глутаровая ацидемия.

да. Нередко наблюдаются нарушения желудочно-кишечного тракта: боли в животе, диарея. В некоторых случаях первым проявлением заболевания может быть внезапная смерть ребенка.

У гетерозиготных носителей мутации гена транспортера карнитина *OCTN2* (см. табл. 1) описана поздно манифестирующая доброкачественная гипертрофия миокарда и низкий уровень свободного карнитина в крови при рождении [21, 22].

Лабораторные признаки системного дефицита карнитина: низкий уровень карнитина в тканях (печени, мышцах); приступы гипогликемии, не сопровождающиеся кетозом; повышение активности трансаминаз, уровня аммиака в крови; гипохромная анемия. Уровень свободного карнитина в крови обычно снижен, но может быть нормальным. При исследовании методом тандемной масс-спектрометрии содержание свободного карнитина (C_0) < 10 мкмоль/л, суммарных ацилкарнитинов < 5 мкмоль/л (см. табл. 3) [10]. В лейкоцитах, фибробластах и клетках других тканей снижен захват карнитина (около 3% от нормы). Отмечена повышенная почечная экскреция карнитина [23]. В моче определяется нормальное содержание дикарбоксильных кислот, что служит критерием дифференциальной диагностики с дефектами β -окисления жирных кислот.

Мышечный дефицит карнитина обычно манифестирует на II—III декаде жизни, иногда на первом году жизни. Лабораторные признаки заболевания: низкое содержание карнитина в мышечной ткани при нормальном уровне в крови и других органах [24].

Дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы I. Манифестация заболевания происходит в возрасте до 2 лет, иногда у новорожденных. Основные признаки: нарушение общего состояния, мышечная гипотония, летаргия, нередко кома, судороги, гепатомегалия, нарушение стула, Рейе-подобный синдром, тубулярные расстройства по типу проксимального и дистального канальцевого ацидоза. В единичных случаях сообщалось о скелетной миопатии, кардиомиопатии. У будущих матерей больных детей могут отмечаться тяжелые осложнения беременности — неукротимая рвота, нарушение функции печени с развитием жировой инфильтрации, повышение активности печеночных ферментов [15, 16].

Для больных характерны гипокетотическая гипогликемия, повышение активности трансаминаз в крови. Повышена почечная экскреция электролитов, бикарбонатов. Иногда отмечается ацидоз, увеличение активности креатинфосфокиназы в крови [25].

Содержание свободного карнитина в крови может быть повышено (иногда нормальное) при неизменном спектре ацилкарнитинов или снижении уровня гексадеканойлкарнитина (C_{16}) и стеароилкарнитина (C_{18}). Нарушено соотношение свободного карнитина и длинноцепочечных жирных кислот

(см. табл. 3) [10, 26]. В фибробластах снижена активность карнитинпальмитоилтрансферазы I (около 10% от нормы), окисление пальмитата составляет около 5% от нормы.

Дефицит карнитин-ацилкарнитинтранслоказы проявляется у новорожденных или детей раннего возраста. При неонатальной манифестации течение прогрессирующее с высокой летальностью. Смерть обычно наступает вследствие сердечно-легочной недостаточности. Основные проявления: нарушение общего состояния и психомоторного развития, расстройства дыхания, кома, энцефалопатия, судороги, гипотермия, кардиомиопатия, аритмия (желудочковая тахикардия), блокада сердца, мышечная гипотония и слабость, увеличение размеров печени и нарушение ее функции. При поздней манифестации отмечается меньшая тяжесть клинических проявлений [7, 27, 28].

Метаболические расстройства включают гипогликемию при отсутствии кетоза, увеличение в крови уровня аммиака, иногда калия и мочевой кислоты, высокую активность креатинфосфокиназы, трансаминаз, дикарбоксильную и гидроксидикарбоксильную (C_6 — C_{10}) ацидурию. Профиль ацилкарнитинов в крови такой же, как при дефиците карнитинпальмитоилтрансферазы II (см. табл. 3): низкий уровень свободного карнитина при значительном увеличении содержания ацилкарнитинов с 16 и 18 атомами углерода (C_{16} — C_{18}) [10, 29]. В фибробластах определяется снижение окисления олеиновой и мистристиновой кислот и низкая активность карнитин-ацилкарнитинтранслоказы [30].

Дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы II. Выделяют три клинические формы патологии: неонатальную, младенческую (инфантильную) и позднюю [13].

Летальная неонатальная форма характеризуется манифестацией с первых дней жизни, прогрессирующим течением, очень тяжелым состоянием детей и плохим прогнозом. У новорожденных развиваются гипотермия, летаргия, судороги, гипотония, гиперрефлексия, кардио- и гепатомегалия, аритмия сердца (желудочковая тахикардия), почечная недостаточность. Встречается дизморфия: скошенный лоб, микроцефалия, высокое небо, аномальные ушные раковины, длинные конусовидные пальцы, контрактуры, гипоплазия ногтей [31, 32].

Основные метаболические нарушения: гипогликемия, увеличение содержания длинноцепочечных ацилкарнитинов в сыворотке, моче и разных тканях. Могут наблюдаться метаболический ацидоз, гипераммониемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, повышение активности креатинфосфокиназы; в редких случаях отмечается кетоз. Профиль ацилкарнитинов такой же, как при дефиците карнитин-ацилкарнитинтранслоказы. Уровень

Таблица 3. Уровень карнитина, спектр ацилкарнитинов в крови и органических кислот в моче при наследственных болезнях обмена жирных кислот

Форма патологии	Содержание карнитинов в крови, мкмоль/л	Органические кислоты в моче
Системный дефицит карнитина	$C_0 < 10$, суммарные ацилкарнитины < 5	Нормальная экскреция дикарбоксильных кислот
Дефицит карнитина, мышечная форма	Низкое содержание карнитина в мышцах при нормальном уровне в крови и других органах	То же
Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы I	C_0 повышен или нормальный. Спектр ацилкарнитинов не изменен или снижен уровень $C_{16} < 1,7$ и $C_{18} < 0,6$. Нарушено соотношение C_0 и длинноцепочечных жирных кислот: $C_0 / (C_{16} + C_{18}) > 70-100$	Может быть повышена экскреция дикарбоксильных кислот
Дефицит карнитин-ацилкарнитинтрансферазы	Низкий уровень C_0 при значительном увеличении содержания ацилкарнитинов: $C_{16} > 10,6$ ($> 0,2$); $C_{18} > 3,2$; $C_0 / (C_{16} + C_{18}) < 3$; $(C_{16:0} + C_{18:1}) / C_2 > 0,05$; $C_{16:0} / C_2 > 0,05$; $C_{18:1} / C_2 > 0,03$	Повышена экскреция дикарбоксильных и гидроксидикарбоксильных (C_6-C_{10}) кислот
Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы II	То же	
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью	Низкий уровень C_0 при увеличении содержания $C_{14:1} > 0,43$ и $C_{14} > 0,76$	Повышена экскреция дикарбоксильных кислот с длинной углеродной цепью
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью	Низкий уровень C_0 , до 96% общего карнитина составляют ацилкарнитины $C_{10}-C_{14}$	Повышена экскреция дикарбоксильных кислот с длинной углеродной цепью (преобладают $C_{10}-C_{14}$)
Дефицит трифункционального белка	Низкий уровень C_0 и C_2 , увеличено содержание длинноцепочечных гидроксиацилкарнитинов: $C_{14} OH > 0,12$; $C_{14:1} > 0,18$; $C_{16} > 6$; $C_{16} OH > 0,20$; $C_{16:1} > 0,39$; $C_{16:1} OH > 0,12$; $C_{18:1} OH > 0,12$ (основной маркер); $C_{18} OH > 0,11$; $C_{16} / C_2 > 0,15$	Повышена экскреция 3-гидроксидикарбоксильных кислот с длинной углеродной цепью ($C_{14}-C_{18}$)
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот со средней длинной углеродной цепи	Повышен уровень среднецепочечных ацилкарнитинов: $C_6 > 0,21$; $C_8 > 0,32$; $C_{10} > 0,48$; $C_{10:1} > 0,28$; $C_8 / C_2 > 0,1$; $C_8 / C_{10} > 2$; $C_8 / C_{12} > 1,6$; $C_8 / C_{10} > 2$	Повышена экскреция среднецепочечных дикарбоновых кислот (C_6-C_8)
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой углеродной цепью	Низкий уровень общего карнитина с повышенным содержанием (55 %) ацилкарнитинов, преимущественно $C_4 > 2$	Повышена экскреция этилмалоновой, масляной, метилантарной кислот
Глутаровая ацидемия II типа	Повышен уровень ацилкарнитинов от C_4 до C_{18}	Повышена экскреция глутаровой, изовалериановой, этилмалоновой, адипиновой, пробковой, себаценовой кислот, их гидроксильных форм, присутствуют метилантарная, масляная, 2-метилмасляная, изомасляная кислоты, неопределяемые дикарбоксильные кислоты $C_{8:1}-C_{10:1}$

Примечание. C_0 — свободный карнитин; C_2 — ацетилкарнитин; C_4 — бутирилкарнитин; C_6 — гексаноилкарнитин; C_8 — октаноилкарнитин; C_{10} — деканоилкарнитин; $C_{10:1}$ — деценоилкарнитин; C_{12} — додеканоилкарнитин; C_{14} — тетрадеканоилкарнитин; $C_{14:1}$ — тетрадеценоилкарнитин; $C_{14} OH$ — 3-гидрокситетрадеканоилкарнитин; C_{16} — гексадеканоилкарнитин; $C_{16:1}$ — гексадеценоилкарнитин; $C_{16} OH$ — 3-гидроксигексадеканоилкарнитин; $C_{16:1} OH$ — 3-гидроксигексадеценоилкарнитин; C_{18} — стеароилкарнитин; $C_{18:1}$ — олеилкарнитин; $C_{18} OH$ — 3-гидроксистеароилкарнитин; $C_{18:1} OH$ — 3-гидроксиолеилкарнитин.

свободного карнитина в крови резко снижен, значительно увеличено содержание ацилкарнитинов с длинной углеродной цепью—C₁₆, C₁₈ (см. табл. 3) [10, 29]. В моче определяется высокое содержание дикарбоксильных кислот. В тканях снижена активность карнитинпальмитоилтрансферазы II (менее 10% от нормы) [33].

При морфологическом исследовании обнаруживается накопление липидов в ткани печени, почек, скелетных мышц, легких, надпочечников и др. В головном мозге — аномалия поясной борозды, кисты, отсутствие мозолистого тела, расширение желудочков, перивентрикулярные кальцификаты. В почках — увеличение размеров, дисплазия паренхимы, кисты [31]. У некоторых больных кистозные изменения почек обнаруживаются пренатально при ультразвуковом исследовании [32].

При младенческой (печеночно-сердечно-мышечной) форме начальные признаки манифестируют в первые месяцы жизни. Клинические проявления и обменные расстройства те же, что при неонатальной форме, но обычно отличаются меньшей степенью тяжести и несколько меньшей летальностью.

При поздней форме заболевания сроки манифестации различные — от раннего детского возраста до взрослого периода. Основные проявления: боли в мышцах (у 96% пациентов), обычно сопровождающиеся миоглобинурией (у 80% пациентов), которая клинически проявляется изменением цвета мочи [34, 35]. Приступы провоцируются голоданием, потреблением жирной или низкоуглеводной пищи, физической нагрузкой, стрессом, переохлаждением. Для больных характерна высокая активность креатинфосфокиназы в крови. При голодании может отмечаться адекватный кетоз.

Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью. По срокам появления первых признаков выделяют три формы заболевания: неонатальную, детскую и позднюю. Неонатальная форма (около 1/2 больных) характеризуется ранней манифестацией, преимущественно в периоде новорожденности. При детской форме (около 40% больных) начальные симптомы обычно появляются на протяжении первого года жизни. При указанных формах различают следующие основные клинические фенотипы [8, 13, 36, 37]:

- тяжелое системное заболевание с преимущественным поражением сердца (гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, желудочковая тахикардия, блокада сердца) и высокой летальностью на первом году жизни;
- приступообразное течение с эпизодами гипогликемии и вовлечением в патологический процесс ЦНС, сердца, печени и мышц;
- периодически возникающая относительно благоприятная гипогликемия.

Поздняя форма (около 15% больных) манифестирует в более старшем возрасте, нередко у школьников. Ее основные проявления: боли в мышцах, изменение цвета мочи вследствие миоглобинурии [38].

Характерными биохимическими признаками при всех формах служат гипогликемия при отсутствии выраженного кетоза, гипераммониемия, повышение концентрации лактата в крови, повышение активности креатинфосфокиназы. Диагностическим маркером заболевания является низкий уровень свободного карнитина в крови при увеличении содержания ацилкарнитинов. Специфичный лабораторный признак — накопление тетрадецеаноилкарнитина C_{14:1} и тетрадеcanoилкарнитина C₁₄ (см. табл. 3) [10, 39, 40]. При исследовании органической ацидурии в моче обнаруживают высокое содержание дикарбоксильных кислот с длинной углеродной цепью.

Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью. Клинические проявления болезни, как правило, развиваются в раннем детском возрасте. Характерна острая манифестация: рвота, общая мышечная гипотония, тонико-клонические судороги, вялость, сонливость, дыхательные расстройства, коматозные состояния. У многих детей наблюдается сочетание кардиомиопатии (гипертрофической), гепатомегалии, мышечной гипотонии и слабости. В старшем возрасте у больных могут появиться приступы мышечных болей и миоглобинурии. У большинства детей отмечаются микроцефалия и отставание в нервно-психическом развитии. Ухудшение состояния обычно связано с голоданием и интеркуррентными заболеваниями [41].

Болезнь протекает тяжело и в 40% случаев приводит к летальному исходу в раннем возрасте. Заболевание может явиться причиной синдрома внезапной младенческой смерти.

Основные биохимические проявления заболевания — приступы гипогликемии. В плазме понижен уровень свободного карнитина. До 96% общего карнитина составляют ацилкарнитины. В моче при отсутствии (или незначительной) кетонурии определяется высокая экскреция дикарбоксильных кислот с длинной углеродной цепью (преобладают C₁₀—C₁₄), могут присутствовать среднецепочечные жирные кислоты [15, 16]. Диагноз устанавливается на основании выявления характерного спектра органических кислот мочи и низкой активности ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью в лейкоцитах или фибробластах.

Магнитно-резонансное томографическое исследование головного мозга, проведенное у отдельных больных, не выявило нарушений. На ЭЭГ иногда определяются признаки высоковольтной дизритмии в височно-затылочной области. Позитронно-эмиссионная томография сердца обнаруживает сниженные степени окисления длинноцепочечных жирных

кислот, коррелирующее с клинической тяжестью болезни.

Дефицит трифункционального белка протекает в виде тяжелой младенческой и легкой (более поздней) клинических форм. При тяжелой форме манифестация начальных признаков патологии обычно происходит в периоде новорожденности или в первые месяцы жизни (в возрасте 5—7 мес в среднем). В $3/4$ случаев заболевание начинается остро. Более чем у 40% детей болезнь быстро прогрессирует [42].

Первыми клиническими симптомами являются: рвота, диарея, повышение температуры, нарастающая мышечная слабость и гипотония, нарушение сосания, бледность, вялость, сонливость, тонико-клонические судорожные приступы, нарушение сознания, расстройства дыхания. При объективном осмотре и дополнительном обследовании у 80% больных обнаруживается увеличение и нарушение функции печени (Рейе-подобный синдром). У 12—15% детей наблюдаются признаки гипертрофической кардиомиопатии и нарушение ритма сердца. В 30—60% случаев болезнь заканчивается летально [43]. Причиной летального исхода обычно является развитие сердечно-легочной или печеночной недостаточности.

Одним из проявлений заболевания служит фетальный эффект: водянка плода и тяжелые осложнения беременности у будущих матерей больных детей — неукротимая рвота, нарушение функции печени с развитием жировой инфильтрации, повышение активности печеночных ферментов, снижение уровня тромбоцитов, внутрисосудистый гемолиз, артериальная гипертензия, эклампсия [16]. Риск осложнений беременности высок (80%) в случае гетерозиготного носительства определенных мутаций гена HADHA [43].

У многих детей наблюдается интермиттирующий характер течения болезни [44]. Ухудшения состояния провоцируются инфекционными заболеваниями или голоданием. В ряде случаев заболевание протекает в виде четко очерченных клинических форм: энцефалогепатопатия (Рейе-подобный синдром), кардиомиопатия, скелетная миопатия, внезапная детская смерть. В $1/4$ родословных регистрируется внезапная смерть sibсов больного ребенка.

В более старшем возрасте, помимо перечисленных выше признаков, присоединяются задержка психомоторного и физического развития, мышечные боли, а также периферическая нейропатия (слабость в дистальных отделах конечностей, изменение походки, нарушение чувствительности по полиневритическому типу) и тяжелое нарушение зрения — пигментный ретинит, проявляющийся снижением остроты и сужением полей зрения,

фотофобией, ночной слепотой. Иногда отмечают помутнение хрусталика.

При легкой форме (около $1/2$ больных) заболевание не имеет прогрессирующего течения и нередко отличается более поздней манифестацией, в том числе у взрослых [42]. Клинические проявления обычно имеют небольшую степень выраженности: периодическая тошнота, умеренная мышечная слабость, нейропатия, снижение сухожильных рефлексов, боли в мышцах, миоглобинурия. Заболевание, как правило, не ведет к тяжелым последствиям.

Характерными биохимическими признаками патологии служат: приступообразно возникающая гипогликемия (у 80—90% больных), метаболический ацидоз (при отсутствии кетоза), лактацидемия, умеренная гипераммониемия, иногда гипонатриемия. В крови повышена активность трансаминаз, снижен уровень свободного карнитина и ацетилкарнитина, увеличено содержание длинноцепочечных гидроксиацилкарнитинов (см. табл. 3) [10, 45]. Наиболее диагностически значимые изменения: увеличение содержания 3-гидроксиолеилкарнитина ($C_{18:1}OH$) в сочетании с повышенным уровнем тетрадеcanoилкарнитина (C_{14}), тетрадеценоилкарнитина ($C_{14:1}$) и 3-гидроксигексадеcanoилкарнитина ($C_{16}OH$) [46]. В моче увеличена экскреция свободных неэстерифицированных 3-гидроксидикарбоксильных кислот особенно с длинной углеродной цепью ($C_{14}-C_{18}$), в меньшем количестве определяются также средне- и короткоцепочечные 3-гидроксидикарбоксильные кислоты [16]. В межприступном периоде биохимические нарушения могут отсутствовать. В фибробластах пациентов активность трифункционального белка или 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью составляет около 5% от нормы.

Электро- и эхокардиографическое обследование больных выявляет признаки гипертрофии левого желудочка с утолщением межжелудочковой перегородки. При магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечаются перивентрикулярные участки измененного магнитно-резонансного сигнала, признаки атрофии ткани мозга [47]. При морфологическом исследовании (на материале аутопсии или биопсии) обнаруживаются выраженные изменения в виде жировой инфильтрации ткани сердца, печени и почек. Определяются нарушения митохондрий: увеличение размера и количества оргanelл, структурные дефекты.

Критериями диагностики являются характерная 3-гидроксидикарбоксильная ацидурия и низкая активность 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью в культуре фибробластов. В некоторых случаях для

выявления специфической органической ацидурии используются пероральные нагрузочные пробы. При нагрузке фенилпропионовой кислотой в дозе 25 мг/кг у больных в моче обнаруживается повышенное содержание 3-гидрокси-3-фенилпропионовой кислоты, высокая дикарбоксильная и 3-гидроксидикарбоксильная ацидурия в сочетании с низкой экскрецией 3-гидроксимасляной кислоты. После нагрузки натуральными триглицеридами (подсолнечное масло) у больных также отмечается повышенная экскреция производных жирных кислот с длинной цепью при отсутствии кетонурии. Пробу с длительным голоданием проводить не рекомендуется из-за возможных опасных последствий.

Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной углеродной цепи. Заболеванию свойственна острая манифестация. Провоцирующими факторами обычно служат сопутствующие болезни: острые респираторные заболевания, детские инфекционные болезни, желудочно-кишечные расстройства, оперативные вмешательства. Возраст появления первых признаков различный, чаще от 3 до 15 мес. Нередко (от 10 до 40% случаев) заболевание начинается в периоде новорожденности. Приступы протекают тяжело и могут заканчиваться летально. В 5% случаев смерть детей происходит в первые дни жизни. Около 20% пациентов умирают до установления диагноза [11, 17].

Основные проявления болезни: частая рвота, нарушение стула, генерализованные тонико-клонические судороги, прогрессирующая вялость, сонливость, нарушение сознания вплоть до комы, отек головного мозга. Может наблюдаться желудочковая тахикардия (приступы *torsades de pointes*). При объективном обследовании определяется увеличение печени (Рейе-подобный синдром). Межприступный период протекает благоприятно, у 80% детей отмечается нормальное нервно-психическое развитие с полным отсутствием других признаков патологии [15, 17, 48, 49].

Тяжесть клинических проявлений значительно варьирует от бессимптомного течения до резко выраженной клинической симптоматики и внезапной детской смерти. Причем различная степень тяжести заболевания может встречаться в одной семье. Клинически бессимптомный вариант может диагностироваться у ребенка при обследовании в связи с наличием больного сибса. Предполагается, что подобный тип течения встречается примерно у 12% пациентов.

Основными биохимическими признаками заболевания служат: тяжелая гипогликемия, умеренный ацидоз, увеличение активности трансаминаз, уровня аммиака и мочевой кислоты в крови, низкое содержание свободного карнитина. Может отмечать-

ся умеренная кетонурия. В крови повышен уровень среднецепочечных ацилкарнитиннов (см. табл. 3) [10, 50]. В моче определяется специфическая органическая ацидурия с преобладанием среднецепочечных дикарбоновых кислот с 6 и 8 атомами углерода, глициновых конъюгатов.

Электроэнцефалографическое и компьютерно-томографическое исследования головного мозга у большинства больных не выявляют специфических изменений. Однако при наличии генерализованных судорожных приступов на ЭЭГ обнаруживается эпиплептиформная активность в височно-затылочной области. При морфологическом исследовании в печени определяются выраженные признаки жировой инфильтрации.

Диагностика заболевания основана на выявлении характерного состава органических кислот мочи, определении дефицита ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи в лейкоцитах или фибробластах, а также обнаружении мутантных аллелей молекулярно-генетическими методами. В связи с тем что в межприступном периоде у больных могут полностью отсутствовать биохимические признаки патологии, для диагностики предложено использовать оральную нагрузочную пробу — фенилпропионовая кислота (25 мг/кг) в сочетании с L-карнитином (100 мг/кг) — с последующим выявлением в моче фенилпропионилглицина и фенилпропионилкарнитина. Целесообразно также вычисление некоторых коэффициентов: например, определение концентрации в плазме 3-гидроксимасляной кислоты и глюкозы на фоне длительного (не менее 12 ч) голодания. Произведение этих величин (в ммоль/л) в норме составляет 9—14, а у больных <1,5. Отношение содержания в крови свободных жирных кислот к 3-гидроксимасляной кислоте в норме <1, у больных — 2—6. Однако в последнее время клиницисты склонны отказываться от проведения проб с голоданием, в связи с потенциальной опасностью развития тяжелой гипогликемии.

Учитывая высокую популяционную частоту, тяжесть клинической симптоматики и безусловную необходимость ранней диагностики для проведения лечебно-профилактических мер, заболевание рекомендуется включать в программы массового скрининга новорожденных [11, 51, 52].

Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой углеродной цепью. Выделяют две клинико-генетические формы патологии: генерализованную (с генерализованным дефицитом ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой углеродной цепью) и мышечную (энзимный дефект локализован в мышечной ткани).

Генерализованная форма отличается ранней манифестацией у новорожденных или детей первого

года жизни. Основные клинические проявления — тяжелая мышечная гипотония, судороги, нарушение развития, микроцефалия, повторные приступы рвоты, прогрессирующая мышечная слабость, вялость, сонливость. Тяжесть состояния может привести к летальному исходу [17]. В некоторых случаях отмечают бессимптомное течение. У матерей больных детей во время беременности может наблюдаться жировая дистрофия печени [53].

При мышечной форме первые признаки болезни появляются в более старшем возрасте. В клинической картине на первый план выступают выраженные миопатические расстройства. Дети часто болеют респираторными инфекционными заболеваниями.

Биохимическое обследование выявляет значительный метаболический ацидоз, иногда гипогликемию. Кетогенез, как правило, не нарушен. Обнаруживается снижение уровня общего карнитина в крови (см. табл. 3) с повышенным (55%) содержанием ацилкарнитинов, преимущественно бутирилкарнитина (C_4) [10, 54]. В моче определяется высокая экскреция этилмалоновой кислоты, а также масляной, метилантарной, в меньшей степени адипиновой кислот, бутирилглицина, гекса-ноилглицина [15].

Активность ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой углеродной цепью в фибробластах составляет менее 40% от нормы. В биоптате мышечной ткани обнаруживаются признаки мультигостержевой (multicore) миопатии, накопление липидов [55].

Глутаровая ацидурия 2-го типа (множественный дефицит ацил-КоА дегидрогеназ). Выделяют несколько клинических форм глутаровой ацидурии 2-го типа, различная степень тяжести которых, по-видимому, в большей мере обусловлена выраженностью метаболического блока, а не особенностью основного генного дефекта [13, 14]: летальную неонатальную форму с врожденными аномалиями, неонатальную форму без врожденных аномалий, позднюю форму.

Летальная неонатальная форма с врожденными аномалиями характеризуется ранней манифестацией. У детей с первых дней жизни развивается респираторный дистресс-синдром (тахипноэ, остановки дыхания), общая мышечная гипотония, вялость, сонливость вплоть до летаргии, рвота, увеличение печени и селезенки, необычный запах мочи («потных ног»), тяжелая анемия. Обращает внимание комплекс врожденных пороков и малых аномалий развития, напоминающий пероксисомный синдром Целлевегера: макроцефалия, большой родничок, выступающий лоб, плоское переносье, диспластичные ушные раковины. Заболевание заканчивается летально.

Неонатальная форма без врожденных аномалий, также как и предыдущая, отличается ранней манифестацией, тяжелым течением и нередко ведет к гибели. Дети отстают в психомоторном и физическом развитии. Обращает внимание частое развитие Рейе-подобного синдрома (сочетания энцефалопатии с поражением печени) и кардиомиопатии. Течение заболевания приступообразное. В некоторых случаях болезнь при отсутствии явных клинических проявлений может стать причиной внезапной детской смерти в раннем возрасте [6].

Поздняя форма отличается более легким течением. Основными клиническими признаками являются: тошнота, рвота, увеличение печени, желтуха, мышечная слабость и гипотония. Умственное развитие не страдает.

При неонатальных формах биохимические расстройства включают тяжелый метаболический ацидоз, гипогликемию, гипераммониемию. Кетоз выражен умеренно или отсутствует. В крови, моче и ликворе больных повышено содержание молочной и пировиноградной кислот с увеличением их отношения до 20 и выше (норма < 15). В крови повышен уровень ацилкарнитинов, углеродная цепь которых содержит от 4 до 18 атомов (см. табл. 3) [10]. Выявляется характерная органическая ацидурия: в моче обнаруживаются глутаровая, изовалериановая, этилмалоновая, адипиновая, пробковая, себациновая, их гидроксильные формы, метилантарная, масляная, 2-метилмасляная, изомасляная кислоты, непредельные дикарбоксильные кислоты ($C_{8:1}-C_{10:1}$).

При поздней форме заболевания приступы гипокетотической гипогликемии протекают нетяжело, обычно не сопровождаются метаболическим ацидозом и гипераммониемией. В моче повышена экскреция этилмалоновой, адипиновой кислот и гекса-ноилглицина.

Для подтверждения диагноза осуществляется исследование электронно-транспортного флавопротеина или активности флавопротеинсодержащих ацил-КоА дегидрогеназ в фибробластах, биоптатах мышцы или печени. Экскреция органических кислот значительно увеличивается после проведения провокационных нагрузочных тестов с лизином (per os) в дозе 60 мг/кг в сутки в 3 приема [15].

При компьютерном и магнитно-резонансном томографическом исследовании у больных может выявляться атрофия белого вещества мозга, в некоторых случаях — изменения базальных ганглиев и признаки демиелинизации, напоминающие картину рассеянного склероза. Электроэнцефалографическое обследование детей обычно не обнаруживает характерных нарушений.

Морфологическое исследование у больных с неонатальной формой болезни выявляет наруше-

ние формирования извилин (пахигирия) и дегенерацию мозга, фиброзный глиоз хвостатого ядра и скорлупы, аномалии желудочно-кишечного тракта и желчных путей, поликистоз почек, гипоплазию легких, врожденные пороки сердца. При всех формах обращают внимание признаки жировой дистрофии печени, почечных канальцев, миокарда. В скелетных мышцах определяются скопления митохондрий с нарушенными кристами, включения липидов, значительное снижение активности митохондриальных ферментов дыхательной цепи.

Лечение болезней окисления жирных кислот

Лечение больных детей включает диетотерапию и назначение медикаментозных средств. Основные принципы диетотерапии: исключение голодания, предупреждение гипогликемии, обогащение рациона углеводами при ограничении содержания липидов. Больным назначают частое дробное питание, не допускаются длительные промежутки между приемами пищи. Содержание липидов в суточном наборе продуктов снижают до 10–20% (по калорийности). В рацион дополнительно вводят продукты, богатые углеводами (60–75% по калорийности). Для предупреждения развития ночной и утренней гипогликемии вечером, непосредственно перед сном детям рекомендуют прием пищевых продуктов, содержащих кукурузный крахмал из расчета 2 г на 1 кг массы тела [13, 16, 17].

С целью нормализации жирового обмена и обеспечения высокой калорийности рациона назначают среднецепочечные триглицериды в составе диетических продуктов, таких как Liquegen (проходит регистрацию в РФ), Monogen, MCT-Oil. Количество вводимых среднецепочечных триглицеридов — 10–20% от должествующей калорийности пищевого рациона. Эти продукты противопоказаны при дефектах ацил-КоА дегидрогеназ жирных кислот со средней и короткой углеводной цепью [15, 17, 26].

В питании детей с глутаровой ацидезией 2-го типа осуществляют ограничение поступления белка до 1,5 г/кг в сутки, или <20% по калорийности рациона.

Медикаментозная терапия включает применение левокарнитина, глицина и витаминов. Цель назначения левокарнитина — ликвидация недостаточности общего и свободного карнитина, усиление конъюгации токсичных дериватов жирных кислот и их выведения из организма. Препараты левокарнитина используют в высокой дозе 50–100 мг/кг в сутки за 2–3 приема. Суточная доза не должна превышать 3 г. При системном карнитиновом дефиците возможно применение сверхвысоких доз — до 400 мг/кг. Однако у больных с дефектами транспорта и окисления длинноцепочечных жирных кислот (дефицит

карнитинпальмитилтрансферазы I и II, карнитин-ацилкарнитинтранслоказы, трифункционального белка, ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной и длинной углеводной цепью), особенно в периоде метаболической декомпенсации, левокарнитин следует использовать с осторожностью, начиная с небольших доз [15, 56, 57].

Дополнительно назначают глицин до 0,6 г/сут. Этот препарат также способствует связыванию и выведению с мочой токсичных ацилрадикалов.

Показано применение витаминов группы В. Детям с дефицитом ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой углеводной цепью и с глутаровой ацидезией 2-го типа назначают высокие дозы рибофлавина до 25 мг/кг (до 300 мг/сут). Имеются сообщения об использовании кортикостероидов для лечения больных с мышечным дефицитом карнитина и дефицитом трифункционального белка.

Тяжелые гипогликемические приступы, сопровождающиеся сонливостью, купируют внутривенным введением 10% раствора глюкозы из расчета 7–10 мг на 1 кг массы тела в 1 мин. При этом осуществляют контроль за уровнем глюкозы в крови. Назначение глюкозы восполняет ее дефицит в тканях и подавляет липолиз, тем самым снижая продукцию токсичных дериватов жирных кислот [4, 17].

Прогноз состояния больных зависит от формы болезни, сроков диагностики и терапии. Своевременное адекватное лечение, как правило, обеспечивает снижение летальности и благоприятное развитие детей, особенно в случае частичного ферментного дефекта [11, 56, 57]. Недостаточная эффективность терапии отмечена при дефиците карнитин-ацилкарнитинтранслоказы, дефиците ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой углеводной цепью и глутаровой ацидемии 2-го типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезни транспорта и окисления жирных кислот представляют собой группу дефектов метаболизма, отличающихся довольно высокой распространенностью (применительно к наследственным болезням обмена веществ). Большинство форм патологии характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями, высокой летальностью, в том числе риском внезапной смерти. Между тем раннее распознавание природы заболевания, своевременная диетическая и медикаментозная терапия предупреждают неблагоприятный исход, профилактируют поражение ЦНС и внутренних органов, позволяя добиться высокой степени медицинской реабилитации больных детей. Кроме того, установление диагноза обеспечивает медико-генетическое консультирование семьи, делает возможным родовое выявление патологии у следующих детей.

В настоящее время, на наш взгляд, на передний план выступает проблема раннего выявления этих тяжелых заболеваний. Анализ литературы и собственный опыт убеждают, что обследованию на дефекты транспорта и окисления жирных кислот подлежат дети, в первую очередь, раннего возраста, в том числе новорожденные с повторной рвотой, поражением ЦНС (мышечная гипотония, вялость, сонливость, летаргия), сердца (кардиомиопатия, нарушение ритма) и печени. Причем указанные симптомы могут сочетаться или быть изолированными. Из результатов рутинного лабораторного обследования в пользу болезней обмена жирных кислот свидетельствуют ацидоз, гипогликемия при отсутствии кетоза, повышение активности трансаминаз и креатинфосфокиназы в крови. Однако установление диагноза невозможно без использо-

вания специализированных методов: tandemной масс-спектрометрии, газовой хроматографии — хроматомасс-спектрометрии. Выявление низкого уровня свободного карнитина в крови, накопления ацилкарнитинов, свойственных данной форме патологии, определение повышенной экскреции характерных органических кислот позволяют уточнить диагноз. В этом плане анализ спектра карнитинов крови методом tandemной масс-спектрометрии заслуживает особого внимания, так как исследуются образцы крови, высушенной на бумаге, что дает возможность их транспортировки, пересылки по почте. Перспективно использование данного метода для массового скрининга новорожденных. Раннее выявление заболеваний служит залогом своевременного начала лечения и полноценной реабилитации детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А., Белоусова Е.Д. Заболевания, обусловленные дефектами бета-окисления жирных кислот. В кн.: Наследственные болезни нервной системы. Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. М: Медицина 1998; 430—437.
2. Eaton S., Bartlett K., Pourfarzam M. Mammalian mitochondrial β -oxidation. *Biochem J* 1996; 320: 345—357.
3. Bartlett K., Pourfarzam M. Inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation. *Curr Pediat* 1997; 7: 118—122.
4. Wanders R.J.A., Vreken P., den Boer M.E.J. et al. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA β -oxidation. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 442—487.
5. Wanders R.J.A., Duran M., Ijlst L. et al. Sudden infant death and long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. (Letter) *Lancet* 1989; II: 52—53.
6. Parini R., Vegni C., Martini J. et al. Sudden infant death and multiple acyl-CoA dehydrogenation disorders. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 421—422.
7. Chalmers R.A., Stanley C.A., English N. et al. Mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase deficiency presenting as sudden neonatal death. *J Pediatr* 1997; 131: 220—225.
8. Bonnet D., Martin D., de Lonlay P. et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999; 100: 2248—2253.
9. Hostetler M.A., Arnold G.L., Mooney R. et al. Hypoketotic hypoglycemic coma in a 21-month-old child. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 3: 252—256.
10. Schulze A., Lindner M., Kohlmuller D. et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome and implications. *Pediatrics* 2003; 111: 6: 1399—1406
11. Wilcken B., Haas M., Joy P. et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet* 2007; 369: 9555: 37—42.
12. Brivet M., Boutron A., Slama A. et al. Defects in activation and transport of fatty acids. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 428—441.
13. Scriver C.R., Sly W.S. (eds). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill (8th ed.), 2001; 6338.
14. Olsen R.K., Andresen B.S., Christensen E. et al. Clear relationship between ETF/ETFDH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Hum Mutat* 2003; 22: 12—23.
15. Ozand P.T., Gascon G.G. Organic acidurias: a review. Part 1-2. *J Child Neurol* 1991; 6: 197—303.
16. Pollitt R.J. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 473—490.
17. Saudubray J.M., Martin D., de Lonlay P. et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 488—502.
18. Karpati G., Carpenter S., Engel A.G. et al. The syndrome of systemic carnitine deficiency: clinical, morphologic, biochemical, and pathophysiologic features. *Neurology* 1975; 25: 16—24.
19. Waber L.J., Valle D., Neill C. et al. Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: a treatable defect in carnitine transport. *J Pediatr* 1982; 101: 700—705.
20. Amat di San Filippo C., Taylor M.R., Mestroni L. et al. Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Mol Genet Metab*. 2008; 94: 2: 162—166.
21. Koizumi A., Nozaki J., Ohura T. et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Molec Genet* 1999; 8: 2247—2254.
22. Schimmenti L.A., Crombez E.A., Schwahn B.C. et al. Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency. *Molec Genet Metab* 2007; 90: 441—445.
23. Longo N., Amat di San Filippo C., Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142: 2: 77—85.
24. Engel A.G., Angelini C. Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: a new syndrome. *Science* 1973; 179: 899—901.
25. Bougneres P.F., Saudubray J.M., Marsac C. et al. Fasting hypoglycemia resulting from hepatic carnitine palmitoyl transferase deficiency. *J Pediatr* 1981; 98: 742—746.
26. Fingerhut R., Roschinger W., Muntau A.C. et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. *Clin Chem* 2001; 47: 1763—1768.
27. Stanley C.A., Hale D.E., Berry G.T. et al. A deficiency of carnitine-acylcarnitine translocase in the inner mitochondrial membrane. *New Eng J Med* 1992; 327: 19—23.
28. Rubio-Gozalbo M.E., Bakker J.A., Waterham H.R., Wanders R.J. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med* 2004; 25: 5—6: 521—532.

29. Gempel K., Kiechl S., Hofmann S. et al. Screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency by tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 2002; 25: 17–27.
30. Röschinger W., Muntau A.C., Duran M. et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: metabolic consequences of an impaired mitochondrial carnitine cycle. *Clin Chim Acta* 2000; 298: 1–2: 55–68.
31. Pierce M.R., Pridjian G., Morrison S., Pickoff A.S. Fatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency in a newborn: new phenotypic features. *Clin Pediatr* 1999; 38: 13–20.
32. Sharma R., Perszyk A.A., Marangi D. et al. Lethal neonatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency: an unusual presentation of a rare disorder. *Am J Perinatol* 2003; 20: 25–32.
33. Olpin S.E., Affifi A., Clark S. Mutation and biochemical analysis in carnitine palmitoyltransferase type II (CPT II) deficiency. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 543–557.
34. Engel W.K., Vick N.A., Glueck C.J., Levy R.I. A skeletal muscle disorder associated with intermittent symptoms and a possible defect of lipid metabolism. *New Eng J Med* 1970; 282: 697–704.
35. Deschauer M., Wieser T., Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol* 2005; 62: 37–41.
36. Vianey-Saban C., Divry P., Brivet M. et al. Mitochondrial very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical characteristics and diagnostic considerations in 30 patients. *Clin Chim Acta* 1998; 269: 43–62.
37. Wood J.C., Magera M.J., Rinaldo P. et al. Diagnosis of very long chain acyl-dehydrogenase deficiency from an infant's newborn screening card. *Pediatrics* 2001; 108: 1: 19–25.
38. Marinero B., Pascual S.I., Perez-Cerda C. et al. Adolescent myopathic presentation in two sisters with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 802–810.
39. Liebig M., Schymik I., Mueller M. et al. Neonatal screening for very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: enzymatic and molecular evaluation of neonates with elevated C_{14:1}-carnitine levels. *Pediatrics* 2006; 118: 3: 1065–1069.
40. Николаева Е.А., Шулякова И.В., Цыганкова П.Г. и др. Симптоматическая эпилепсия как проявление дефицита ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводной цепью у ребенка. *Рос вестн перинатол и педиат* 2008; 3: 87–91.
41. Hale D.E., Batshaw M.L., Coates P.M. et al. Long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency: an inherited cause of nonketotic hypoglycemia. *Pediatr Res* 1985; 19: 666–671.
42. den Boer M.E.J., Dionisi-Vici C., Chakrapani A. et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: a severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *J Pediatr* 2003; 142: 684–689.
43. Ibdah J.A., Bennett M.J., Rinaldo P. et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *New Eng J Med* 1999; 340: 1723–1731.
44. Pons R., Roig M., Riudor E. et al. The clinical spectrum of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 236–243.
45. Das A. M., Illsinger S., Lucke T. et al. Isolated Mitochondrial Long-Chain Ketoacyl-CoA Thiolase Deficiency Resulting from Mutations in the HADHB Gene. *Clin Chem* 2006; 52: 530–534.
46. Van Hove J.L.K., Kahler S.G., Feezor M.D. et al. Acylcarnitines in plasma and blood spots of patients with long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2000; 23: 571–582.
47. Tyni T., Palotie A., Viinikka L. et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with the G1528C mutation: clinical presentation of thirteen patients. *J Pediatr* 1997; 130: 67–76.
48. Pollitt R.J., Leonard J.V. Prospective surveillance study of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the UK. *Arch Dis Child* 1998; 79: 116–119.
49. Николаева Е.А., Семьячкина С.В., Семенов В.А. и др. Клинические проявления, диагностика и лечение дефицита ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи. *Рос вестн перинатол и педиат* 2001; 6: 40–43.
50. Chace D.H., Hillman S.L., van Hove J., Naylor E.W. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitatively analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1997; 43: 2106–2113.
51. Andresen B.S., Dobrowolski S.F., O'Reilly L. et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1408–1418.
52. Waisbren S.E. Newborn screening for metabolic disorders. *JAMA* 2006; 296: 993–995.
53. Matern D., Hart P., Murtha A.P. et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr*. 2001; 138: 4: 585–588.
54. Van Maldehem B.T., Duran M., Wanders R. et al. Clinical, biochemical and genetic heterogeneity in short-chain acyl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency. *JAMA* 2006; 296: 943–952.
55. Tein I., Elpeleg O., Ben-Zeev B. et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase gene mutation (c.319C-T) presents with clinical heterogeneity and is candidate founder mutation in individuals of Ashkenazi Jewish origin. *Molec Genet Metab* 2008; 93: 179–189.
56. Hwu W.L., Chiang S.C., Chang M.H., Wang T.R. Carnitine transport defect presenting with hyperammonemia: report of one case. *Acta Paediat Taiwan* 2000; 41: 1: 363.
57. Amat di San Filippo C., Pasquali M., Longo N. Pharmacological rescue of carnitine transport in primary carnitine deficiency. *Hum Mutat* 2006; 27: 6: 513–523.

Поступила 17.09.08