

Клиническое значение нарушений метаболизма карнитина в развитии кардиомиопатий у детей

И.В. Леонтьева, Е.Г. Алимину, Е.А. Николаева, Е.П. Калачанова, И.В. Золкина, В.С. Сухоруков, В.В. Давыдкин

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Clinical value of carnitine metabolic disturbances in the development of cardiomyopathies in children

I.V. Leontyeva, E.G. Alimina, E.A. Nikolayeva, E.P. Kalachanova, I.V. Zolkina, V.S. Sukhorukov, V.V. Davydkin

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

Представлены особенности клинической картины и диагностики поражения сердца при системном дефиците карнитина. Описан клинический случай системного дефицита карнитина, протекавший под маской хронического миокардита. Продemonстрирована гетерогенность клинической картины нарушений транспорта карнитина. Приведены результаты обследования ацилкарнитинового профиля у 39 детей с дилатационными кардиомиопатиями и у 29 детей с гипертрофическими кардиомиопатиями. Выделены два варианта вторичных нарушений карнитинового спектра у детей с кардиомиопатиями и выраженной сердечной недостаточностью: 1) умеренное снижение общего уровня карнитина за счет низких значений свободного карнитина и /или ацилкарнитин; 2) нормальные показатели общего карнитина на фоне дисбаланса между свободным карнитином и ацилкарнитинами.

Ключевые слова: дети, карнитиновая кардиомиопатия, первичный и вторичный дефицит карнитина, нарушения транспорта карнитина, ацилкарнитины, гипогликемия, тандемная хромато-масс-спектрометрия, ген SLC22A5, лечение.

The paper presents the specific features of the clinical picture and diagnosis of heart involvement in systemic carnitine deficiency. It describes a case of systemic carnitine deficiency masked as chronic myocarditis. The heterogeneity of the clinical picture of carnitine transport impairments is demonstrated. The results of examining the acylcarnitine profile in 39 children with dilated cardiomyopathies and in 29 with hypertrophic cardiomyopathies are given. There are two variants of secondary impairments in the carnitine spectrum in children with cardiomyopathies and significant heart failure: 1) a moderate drop in total carnitine levels due to the low values of free carnitine and/or acylcarnitines; 2) normal total carnitine levels in the presence of imbalance between free carnitine and acylcarnitines.

Key words: children, carnitine deficiency-induced cardiomyopathy, primary and secondary carnitine deficiency, carnitine transport impairments, acylcarnitines, hypoglycemia, chromatography tandem mass spectrometry, SLC22A5 gene, treatment.

Кардиомиопатии — гетерогенная группа заболеваний сердца, характеризующихся структурной перестройкой миокарда. Заболевания отличаются непрерывно прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Высокая инвалидизация и смер-

тность детей, страдающих кардиомиопатиями, недостаточная эффективность существующих методов лечения определяют актуальность выявления новых звеньев патогенеза развития патологии и разработки патогенетических подходов к терапии.

Причины кардиомиопатий разнообразны: мутации белков саркомерного комплекса кардиомиоцитов, воспалительные процессы (хронический миокардит), метаболические нарушения [1–3]. Наследственные дефекты метаболизма являются причиной развития кардиомиопатий в 15,4% случаев [4].

Метаболические кардиомиопатии, обусловленные дефектами обмена карнитина

Нарушения карнитинового обмена служат наиболее частой причиной метаболических кардиомиопатий. Дефицит карнитина или нарушения его транспорта выявлены в 40% случаев при дилатационных [5] и в 20% случаев при гипертрофических кардиомиопатиях [6].

© Коллектив авторов, 2013

Ros Vestn Perinatol Pediat 2013; 1:34–39

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., зав. отделением патологии сердечно-сосудистой системы Московского НИИ педиатрии и детской хирургии

Алимина Елена Геннадьевна — н.с. того же отделения

Калачанова Елена Петровна — к.м.н., врач отделения кардиологии

Давыдкин Виктор Васильевич — к.м.н., зав. отделением кардиологии

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл.н.с. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики того же института

Сухоруков В.С. — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии того же института

Золкина Ирина Владимировна — к.м.н., ст.н.с. той же лаборатории

125412 Москва ул. Талдомская д. 2.

Выделяют первичный дефицит карнитина, возникающий при генетически детерминированном дефекте транспорта карнитина, и вторичный дефицит карнитина, связанный с нарушением обмена органических кислот, дефицитом или дефектом мембранного транспорта ацил-КоА-дегидрогеназ, дефектами в цепи дыхательных ферментов митохондрий, рядом соматических заболеваний и патологических состояний. Первичный дефицит карнитина может проявляться в двух формах: системной и мышечной [6, 7].

Системный дефицит карнитина обусловлен мутацией гена *SLC22A5*, локализованного на длинном плече хромосомы 5 (5q319). Продуктом гена является белок, переносящий карнитин (*OCTN2*). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу [7]. Возраст манифестации болезни варьирует от 1 мес до 7 лет (средний возраст 2 года) [7–11].

При раннем дебюте первыми признаками заболевания являются отказ от кормления, раздражительность, низкая прибавка в массе, отставание в физическом и психомоторном развитии. Как правило, дети часто болеют интеркуррентными инфекциями верхних дыхательных путей и гастроэнтеритом. Заболевание носит полисистемный характер, затрагивающий изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (гепатомегалия, стеатоз печени), скелетную миопатию (мышечная слабость, гипотония), нарушения центральной нервной системы (энцефалопатия), реже развивается синдром Рейе, возможно возникновение гипохромной анемии.

Характерны частые гипогликемические гипокетотические кризы, проявляющиеся повторной рвотой, общей слабостью, вялостью, сонливостью, тахикардией. В дальнейшем может сформироваться церебральная дисфункция (повышенная возбудимость, раздражительность). Тяжесть заболевания варьирует от легких до крайне тяжелых вариантов. При легком течении единственным проявлением может быть отставание в физическом и психомоторном развитии [7, 9–11].

Кардиомиопатия развивается в 30–40% случаев системного дефицита карнитина. Первые признаки в виде бледности кожных покровов, потливости, одышки в покое, беспокойстве при кормлении появляются у детей в возрасте 3–5 мес. При осмотре выявляются расширение границ сердца преимущественно влево, глухость сердечных тонов, тахикардия, выслушивается систолический шум относительной недостаточности митрального, реже трикуспидального клапанов, акцент II тона на легочной артерии, гепатомегалия. Быстро нарастают симптомы сердечной недостаточности: тахикардия, одышка, увеличение размеров печени и селезенки, возникают отеки на ногах, возможно появление асцита, жидкости в полости перикарда, плевральных полостях, застойные хрипы в легких. Традиционное лечение сердечной недоста-

точности сердечными гликозидами и мочегонными средствами малоэффективно [11, 12].

Часто возникают нарушения сердечного ритма: предсердные или желудочковые аритмии. Морфологическим субстратом для возникновения нарушений сердечного ритма являются отложения липидных депозитов в миокарде [13]. Нарушения проведения в виде внезапной брадикардии на фоне угнетения функции синусового узла, как правило, носят приступообразный характер и провоцируются развитием острой гипогликемии. Возникновение длительной асистолии увеличивает риск внезапной смерти ребенка с системным дефицитом карнитина [13].

Характерной электрокардиографической картиной является высокий вольтаж комплексов *QRS* за счет компенсаторной гипертрофии субэпикардальных слоев миокарда, возможна комбинация с перегрузкой левого предсердия. В большинстве случаев регистрируются признаки субэндокардиальной ишемии в виде смещения сегмента *ST* ниже изолинии в стандартных и левых грудных отведениях, отрицательного зубца *T* в этих отведениях. Специфичным признаком карнитиновой кардиомиопатии являются «гигантские» зубцы *T*, превышающие по величине зубец *R* желудочкового комплекса. Рентгенологически определяется кардиомегалия, преимущественно за счет увеличения левого желудочка и левого предсердия.

Данные эхокардиографии выявляют выраженную дилатацию левого желудочка и левого предсердия, резкое снижение систолической функции (фракции выброса менее 40%), гипокинезию межжелудочковой перегородки, реже с участками акинезии, смещение митрального клапана к задней стенке левого желудочка, уплотнение эхосигнала от эндокарда [11, 12].

Согласно имеющимся сведениям, у гетерозиготных носителей гена *SLC22A5* в подростковом возрасте возможно развитие гипертрофической кардиомиопатии, которая протекает более благоприятно [8].

В редких случаях системный дефицит карнитина может проявляться только умеренной задержкой физического развития, частыми интеркуррентными заболеваниями, транзиторными поражениями сердца в виде расширения полостей и снижения сократительной способности миокарда, что затрудняет своевременную диагностику.

Представляем собственное наблюдение.

Ребенок Т., 5 лет с системным дефицитом карнитина, заболевание которого длительно протекало под маской миокардита. Мальчик от родственного брака (родители — двоюродные сибсы). Родился от 1-й беременности, протекавшей с токсикозом первой половины, срочных родов, с признаками внутриутробной гипотрофии. На 1-м году жизни наблюдалась задержка физического и психомоторного развития. С первого года жизни отмечена тяжелая

анемия, получал препараты железа без отчетливого эффекта. В возрасте 1 года 10 мес, через 1 мес после перенесенного ОРВИ произошло ухудшение состояния: появились слабость, одышка, повторная рвота. Впервые были выявлены изменения со стороны сердца в виде приглушенности тонов, расширения границ сердца влево, тахикардии. По данным эхокардиографии отмечена тенденция к гипертрофии миокарда (толщина межжелудочковой перегородки 7–8 мм, норма 6 мм) и дилатация левого желудочка (конечный диастолический диаметр левого желудочка 33 мм, норма 29 мм), снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса 55–58%, норма 65%). Диагностирован миокардит, назначена противовоспалительная терапия. Эффект был нестойким, сохранялось расширение границ сердца, усилились симптомы сердечной недостаточности. Ребенок направлен для обследования и лечения в отделение кардиологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Физическое развитие ниже среднего: длина тела 82 см (<25-го центиля), масса 10 кг (<3-го центиля). Бледность кожи, цианоз носогубного треугольника, частый кашель, грудная клетка бочкообразная, одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки с частотой дыхания 30–34 в минуту, над легкими коробочный перкуторный звук, дыхание жесткое, рассеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы. Границы сердца расширены влево до передней аксиллярной линии, тоны приглушены, ритмичные, печень + 2 см из-под края реберной дуги, эластичная.

На рентгенограмме грудной клетки выражены признаки обструктивного синдрома, сердце смещено влево, верхушка округлена, дуги по левому контуру сглажены.

На ЭКГ — правопредсердный ритм с частотой сердечных сокращений 84–110 в минуту, горизонтальная электрическая ось сердца, транзиторное замедление внутрижелудочкового проведения, перегрузка левого желудочка, нарушение процессов реполяризации (элевация сегмента ST), высокоамплитудные зубцы T.

На эхокардиограмме: дилатация полости левого желудочка (конечный диастолический диаметр левого желудочка 41 мм, норма 32 мм), гипокинез, снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса 42–51%, норма 65%), умеренная симметричная гипертрофия левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка 9–11 мм, норма 6 мм).

По данным ультразвукового исследования размеры и структура печени не изменены. В клиническом анализе крови выявлена анемия (эритроциты $3,97 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 97 г/л), увеличение СОЭ до 20 мм/ч, небольшой сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону нейтрофилов. Клинический анализ мочи, кислотно-основное состояние крови не нарушены. Умеренное повышение показателей лактатдегидро-

геназы (540 Е/л, норма 225–450 Е/л), креатинфосфокиназы (376 Е/л, норма до 190 Е/л), аспартатаминовой трансаминазы (55 МЕ/л, норма до 40 МЕ/л). Умеренная гиперлактатемия (до 2,65 ммоль/л, норма 1,0–1,9 МЕ/л) и гиперпируватемия (до 0,23 ммоль/л, норма 0,09–0,12 ммоль/л).

Проведено определение аутоантител к миокарду: антинуклеарный фактор отрицательный, титр антител к антигенам кардиомиоцитов и волокон проводящей системы сердца резко повышен (1:320), к антигенам эндотелия и гладкой мускулатуры в пределах нормы (1:40). Результаты были расценены как аутоиммунное поражение миокарда на фоне рецидивирующего миокардита, что потребовало назначения курса противовоспалительной терапии в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и кардиотрофиками. Наблюдалась значительная положительная динамика, однако эффект был нестойким. В дальнейшем на фоне повторных частых ОРВИ и бронхитов (до 7–8 раз в год) отмечены рецидивы поражения сердца, характеризующиеся комбинацией гипертрофии и дилатации левого желудочка, снижением сократительной способности миокарда и признаками сердечной недостаточности. Эти данные в сочетании с экстракардиальными нарушениями (слабость, утомляемость, задержка физического развития, мышечная гипотония) и изменениями лабораторных показателей (анемия, гипогликемия, гиперферментемия, гиперлактат- и гиперпируватемия) позволили предположить метаболический генез поражения сердца. При проведенном исследовании спектра аминокислот и ацилкарнитинов крови методом tandemной хромато-масс-спектрометрии выявлен крайне низкий уровень свободного карнитина (2,9 мкмоль/л, норма 20–60 мкмоль/л) и снижение содержания ацилкарнитина (1,9 мкмоль/л, норма 2–50 мкмоль/л); суммарное количество ацилкарнитинов также было резко снижено (2,7 мкмоль/л, норма >5 мкмоль/л). Анализ органических кислот мочи не выявил дикарбоновую ацидурию. Представленные данные позволили исключить дефекты транспорта и окисления жирных кислот и указывали на наличие у ребенка первичного системного дефицита карнитина. Проведено молекулярно-генетическое исследование гена SLC22A5 (в лаборатории Центра молекулярной генетики, проф. А. В. Поляков), выявлена делеция в гомозиготном состоянии, затрагивающая экзоны 8, 9, 10, что верифицировало установленный диагноз.

Назначен элькар в дозе 70 мг/кг в сутки, дробный режим питания, обогащение рациона крахмалсодержащими продуктами, предупреждение голодания. При динамическом наблюдении в течение 2 лет отмечено выраженное улучшение самочувствия и состояния мальчика: нормализация показателей физического развития и мышечного тонуса. Достигнута

нормализация размеров полостей сердца (конечный диастолический диаметр левого желудочка 36–37 мм) и сократительной способности миокарда (фракция выброса 73–78%), признаков гипертрофии миокарда не обнаружено (толщина межжелудочковой перегородки 7 мм, задней стенки левого желудочка 7 мм).

Лабораторные данные имеют решающее значение для выявления системного дефицита карнитина. К ним относятся: низкий уровень карнитина в тканях (печени, мышцах); снижение содержания свободного карнитина в крови <10 мкмоль/л, суммарных ацилкарнитинов <5 мкмоль/л (при исследовании методом тандемной масс-спектрометрии), транзиторная гипогликемия, не сопровождающаяся кетозом; повышение активности трансаминаз, уровня аммиака в крови. В лейкоцитах, фибробластах и клетках других тканей снижен захват карнитина (около 3% от нормы). Повышенная почечная экскреция карнитина, нормальное содержание дикарбоксильных кислот служат критерием дифференциальной диагностики системного дефицита карнитина от дефектов β -окисления жирных кислот [14].

Нарушение транспорта соединений карнитина возникает при дефиците ферментов, осуществляющих перенос соединений карнитина с длинноцепочечными жирными кислотами через митохондриальную мембрану [15–18]. Заболевания наследуются аутосомно-рецессивно, часто страдают sibсы. К сожалению, данная патология обычно диагностируется слишком поздно, что приводит к драматическим последствиям, нередко с развитием летального исхода.

Дефицит карнитинацилкарнитинтрансферазы I. Манифестация заболевания происходит в возрасте до 2 лет, иногда у новорожденных. Основные признаки заболевания: нарушение общего состояния, мышечная гипотония, летаргия, нередко кома, судороги, гепатомегалия, нарушение стула, Рейе-подобный синдром. Реже возникает скелетная миопатия, кардиомиопатия [15]. Лабораторные признаки: гипокетотическая гипогликемия, повышение активности трансаминаз в крови. Повышена почечная экскреция электролитов, бикарбонатов. Уровень свободного карнитина в крови может быть повышен (иногда нормальный или сниженный) при неизменном спектре ацилкарнитинов или снижении уровня гексаканоилкарнитина (C_{16}) и стеароилкарнитина (C_{18}). В фибробластах снижена активность карнитинацилкарнитинтрансферазы I (около 10% от нормы) [15].

Дефицит карнитинацилкарнитинтрансферазы II. Заболевание может протекать в трех клинических формах: неонатальной (летальной), детской (инфантильной) и поздней (форма взрослых). Поражение сердца в виде гипертрофии левого желудочка или бивентрикулярной гипертрофии проявляется с рождения, в дальнейшем развивается дилатация полостей сердца с выраженной систолической дисфункцией. В боль-

шинстве случаев регистрируются желудочковые нарушения ритма сердца; частой причиной внезапной смерти является желудочковая тахикардия [16].

Лабораторные признаки: некетотическая гипогликемия, гипераммониемия, увеличение уровня общего билирубина, печеночных функциональных тестов, креатинфосфокиназы; увеличение в сыворотке, моче и тканях уровня длинноцепочечных ацилкарнитинов (C_{16} , C_{18}), снижение уровня плазменного общего и свободного карнитина, длинноцепочечная дикарбоновая ацидурия. В тканях снижена активность карнитинацилкарнитинтрансферазы II (менее 10% от нормы).

Дефицит карнитинацилкарнитинтрансферазы — проявляется у новорожденных или детей раннего возраста. Поражение сердца встречается чаще по типу дилатационной кардиомиопатии. Характерно снижение систолической функции, возможны нарушения ритма: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, желудочковая экстрасистолия, тахикардия. На ЭКГ отмечают признаки гипертрофии левого желудочка. У новорожденных описаны случаи внезапной смерти вследствие внезапной асистолии [18].

Лабораторные признаки: гипогликемия при отсутствии кетоза, увеличение в крови уровня аммиака, иногда калия и мочевой кислоты, высокая активность креатинфосфокиназы, трансаминаз, дикарбоксильная и гидроксидикарбоксильная ацидурия. В крови повышен уровень C_{16} — C_{18} ацилкарнитинов в сочетании с низким содержанием свободного карнитина. В фибробластах снижена активность карнитинацилкарнитинтрансферазы [17, 18].

Результаты исследования показателей обмена карнитина у детей с кардиомиопатиями

Кардиомиопатии являются основной причиной развития хронической сердечной недостаточности, одним из важных аспектов патогенеза которой служит хроническая гипоксия [1, 2, 19]. Сердечная декомпенсация тесно сопряжена с выраженностью деструктивных изменений в митохондриях, приводящих к нарушению их функции по обеспечению энергетических процессов в миокарде [20]. Изменение метаболизма жирных кислот в условиях гипоксии характеризуется нарушением β -окисления жирных кислот, что сопряжено со снижением уровня карнитина [7].

До настоящего времени недостаточное внимание уделялось исследованию уровня карнитина и его соединений у детей с кардиомиопатиями. Нами были проанализированы изменения показателей общего, свободного и связанного карнитина и соотношения ацилкарнитинов к свободному карнитину методом хромато-масс-спектрометрии (Agilent 6410 QQQ, США) у 68 детей (29 девочек и 39 мальчиков в возрасте от 1 года до 17 лет, средний возраст $10 \pm 5,1$ года) с кардиомиопатиями. У 39 больных была диагностирована дилатационная кардиомиопатия.

тия, у 29 — гипертрофическая кардиомиопатия, все дети имели проявления хронической сердечной недостаточности от II до III функционального класса по классификации NYHA (Нью-Йоркская сердечная ассоциация).

У детей с дилатационными кардиомиопатиями уровень общего карнитина варьировал от 39,07 до 165,4 мкмоль/л (средний уровень $76,7 \pm 3,1$ мкмоль/л, норма 60–100 мкмоль/л) и был снижен у 20% обследованных. Значения свободного карнитина колебались в пределах нормальных значений — от 20,8 до 63,6 мкмоль/л (средний уровень $38,6 \pm 2,2$ мкмоль/л, норма 20–60 мкмоль/л). Данный показатель находился на нижней границе нормы (менее 25 мкмоль/мл) у 4 детей с тяжелой степенью хронической сердечной недостаточности (III функциональный класс по NYHA). Обращало внимание снижение уровня свободного карнитина в структуре общего карнитина в среднем до 51% при норме 70–80%.

Средний уровень ацилкарнитинов составил $38,12 \pm 1,3$ мкмоль/л и достоверно не отличался от его значений в контрольной группе. Вместе с тем отмечено относительное повышение содержания ацилкарнитинов до 49% от значений общего карнитина (норма 20–30%). Коэффициент отношения ацилкарнитинов к свободному карнитину был резко повышен, составив в среднем $1,0 \pm 0,1$ при максимальном значении 1,9 (норма $< 0,6$). Увеличение данного коэффициента указывает на относительную недостаточность свободного карнитина и подтверждает увеличение доли связанных форм карнитина в структуре показателей общего карнитина.

У одного ребенка отмечено абсолютное снижение показателей карнитина (общего карнитина, свободного карнитина и ацилкарнитинов), что явилось основанием для диагностики системного дефицита карнитина.

У детей с гипертрофическими кардиомиопатиями уровень общего карнитина варьировал от 46,9 до 111,8 мкмоль/л (средний уровень $74,26 \pm 4$ мкмоль/л), был снижен в 30% случаев. Уровень свободного карнитина колебался от 26,0 до 58,8 мкмоль/л и находился в диапазоне нормальных значений. Средний уровень ацилкарнитинов составил $36,4 \pm 2$ мкмоль/л. Отмечено относительное повышение содержания ацилкарнитинов до 49% от значений общего карнитина (норма 20–30%). Отношение ацилкарнитинов к свободному карнитину было нарушено у всех детей, колебалось от 0,7 до 1 при норме менее 0,6.

Выявлена корреляция ($r=0,45-0,48$) снижения содержания общего карнитина и ацилкарнитинов с функциональным классом сердечной недостаточности: $p<0,05$ для детей с дилатационными кардиомиопатиями; $p<0,025$ для детей с гипертрофическими кардиомиопатиями.

Таким образом, у детей с кардиомиопатиями и хронической сердечной недостаточностью выделены два варианта нарушения карнитинового обмена:

- умеренное снижение общего уровня карнитина за счет низких значений свободного карнитина и/или ацилкарнитинов;
- нормальные показатели общего карнитина на фоне дисбаланса между свободным карнитином и ацилкарнитинами.

Выявлена корреляция снижения уровня общего карнитина со степенью хронической сердечной недостаточности. Показатель может оставаться в пределах нормальных значений при компенсированном и субкомпенсированном течении заболевания, значительно изменяясь при декомпенсации сердечной деятельности. Полученные данные об изменениях ацилкарнитинового профиля у детей с кардиомиопатиями могут служить научным обоснованием для использования левокарнитина в комплексе кардиотрофической терапии.

Применение левокарнитина в комплексе лечения кардиомиопатий

Своевременная терапия левокарнитином кардиомиопатий, возникающих на фоне первичного дефицита карнитина, предотвращает развитие сердечной недостаточности, позволяет избежать неблагоприятного течения заболевания. На фоне применения высоких доз левокарнитина (100–400 мг/кг в сутки) возможно полное исчезновение симптоматики, если лечение начато до формирования необратимых повреждений органов [7, 11, 20]. Доза левокарнитина должна быть адаптирована к каждому конкретному пациенту по показателям плазменного уровня карнитина.

Применение левокарнитина возможно и при лечении идиопатических кардиомиопатий, при которых нарушения карнитинового обмена носят вторичный характер, обусловленный развитием сердечной декомпенсации. Следует подчеркнуть, что при указанных заболеваниях гораздо реже встречается дефицит карнитина в плазме. В мультицентровом ретроспективном исследовании была оценена возможность применения левокарнитина для лечения идиопатических кардиомиопатий у детей. Показано благоприятное действие препарата на показатели функционального состояния миокарда и увеличение продолжительности жизни у детей с кардиомиопатиями [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика метаболической карнитинозой кардиомиопатии дает возможность к традиционной терапии сердечной недостаточности своевременно добавить специфическое лечение, направленное на коррекцию метаболических расстройств, что поз-

воляет добиться регресса ремоделирования миокарда, уменьшает степень сердечной недостаточности и улучшает прогноз течения заболевания.

Раннее выявление нарушений ацилкарнитинового профиля у детей с кардиомиопатиями имеет большое клиническое значение для диагностики вторичной митохондриальной и карнитиновой недостаточности и служит научным обоснованием для использования левокарнитина в комплексе кардиотрофической терапии.

Усовершенствованию лабораторной диагностики метаболических кардиомиопатий будет способствовать более широкое внедрение в клиническую практику специализированных методов: tandemной масс-спектрометрии с оценкой спектра карнитинов, газовой хроматографии с хромато-масс-спектрометрией для диагностики дикарбоксильной ацидурии — маркеров нарушений обмена жирных кислот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кушаковский М.С. Метаболические болезни сердца. Ст-Петербург: Фолиант 2000; 128. (Kushakovskij M.S. Metabolic diseases of the heart. C-P: Foliant, 2000; 128).
2. Леонтьева И.В. Лекции по детской кардиологии. М: Мед-практика-М 2005; 535. (Leont'eva I.V. Lectures of pediatric cardiology. Moskva: Medpraktika-M 2005; 535).
3. Cox G.F., Sleeper L.A., Lowe A.M. et al. Factors associated with establishing a causal diagnosis for children with cardiomyopathy. Pediatrics 2006; 118: 1519—1531.
4. Cox G.F. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy. Prog Pediat Cardiol 2007; 24: 1: 15—25.
5. Towbin J.A., Lowe A.M., Colan S.D. et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. JAMA 2006; 296: 1867—1876.
6. Colan S.D., Lipshultz S.E., Lowe A.M. et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children. Findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Circulation 2007; 115: 6: 773—781.
7. Löster H. Carnitine and cardiovascular diseases. Ponte Press Verlags-GmbH, 2003; 336.
8. Bautista J., Rafel E., Martines A. Familial hypertrophic cardiomyopathy and muscle carnitine deficiency. Muscle Nerve 1990; 13: 192—194.
9. Cederbaum S.D., Koo-McCoy S., Tein I. et al. Carnitine membrane transporter deficiency: a long-term follow up and OCTN2 mutation in the first documented case of primary carnitine deficiency. Mol Genet Metab 2002; 77: 195—201.
10. Pierpont M.E., Brenningstall G.N., Stanley C.A. A Familial carnitine transporter defect: A treatable cause of cardiomyopathy in children. Am Heart J 2000; 139: 2: Pt 3: S96—106.
11. Winter S.C., Buist N.R. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. Am Heart J 2000; 139: 2: Pt 3: S63—69.
12. Gesuete V., Ragni L., Picchio F.M. The "big heart" of carnitine. G Ital Cardiol (Rome) 2010; 11: 9: 703—705.
13. Dunnigan A., Staley N.A., Smith S.A. et al. Cardiac and skeletal muscle abnormalities in cardiomyopathy: comparison of patients with ventricular tachycardia or congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 3: 608—618.
14. Tripp M.E., Shug A.L. Plasma carnitine concentrations in cardiomyopathy patients. Biochem Med 1984; 32: 2: 199—206.
15. Bonnefont J.P., Djouadi F., Prip-Buus C. et al. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. Mol Aspects Med 2004; 25: 495—520.
16. Sharma R., Perszyk 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.
17. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика и лечение наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2009; 2: 51—65. (Nikolaeva E.A., Mamedov I.S. Diagnostics and treatment of inborn errors of fat acids metabolism. Ros vestn perinatol i pediat 2009; 2: 51—65).
18. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность, идиопатические кардиомиопатии. Ст-Петербург: Фолиант 1998; 318. (Kushakovskij M.S. Chronic congestive heart failure, idiopathic cardiomyopathy. Sankt-Peterburg: Foliant 1998; 318).
19. Порядин Г.В. Молекулярные механизмы повреждения клеток. Методические разработки. М 1997; 49. (Poryadin G.V. Molecular mechanisms of cell damage. Methodical developments. M 1997; 49).
20. 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 30.10.12