

Проблемы современной диагностики метаболических кардиомиопатий

И.В. Леонтьева, Ю.М. Белозеров, В.С. Сухоруков, Е.А. Николаева

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Problems of current diagnosis of metabolic cardiomyopathies

I.V. Leontyeva, Yu.M. Belozеров, V.S. Sukhorukov, E.A. Nikolayeva

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

Приведена классификация врожденных нарушений метаболизма, вызывающих кардиомиопатии, рассмотрены основные патофизиологические механизмы формирования метаболических кардиомиопатий. Представлены принципы диагностики метаболических кардиомиопатий на основе оценки экстракардиальных проявлений — энцефалопатии и нервно-мышечных нарушений (мышечная гипотония, атаксия). Предложены принципы дифференциальной диагностики на основе выявления отклонений в биохимических показателях: гипогликемии, метаболического ацидоза, дефектов обмена жирных кислот. Описаны признаки кардиомиопатии, обусловленной первичной недостаточностью карнитина. Обоснована необходимость более широкого внедрения в клиническую практику тандемной масс-спектрометрии с оценкой ацилкарнитинового профиля, газовой хроматографии для диагностики нарушений обмена жирных кислот, световой и электронной биопсии скелетных мышц для диагностики митохондриальных кардиомиопатий.

Ключевые слова: дети, метаболические кардиомиопатии, митохондриальная патология, миопатия, энцефалопатия, атаксия, нарушения обмена жирных кислот, карнитин, гипогликемия, кетоз, ацидоз, лактат.

The paper gives a classification of congenital metabolic disturbances that cause cardiomyopathies and considers the major pathophysiological mechanisms for the development of metabolic cardiomyopathies. It presents the principles of the diagnosis of metabolic cardiomyopathies, by estimating the extracardiac manifestations: encephalopathy and neuromuscular disorders (muscular hypotension, ataxia). The principles of differential diagnosis are proposed, by identifying abnormalities in biochemical parameters: hypoglycemia, metabolic acidosis, and fatty acid metabolic disorders. The signs of cardiomyopathy caused by primary carnitine deficiency are described. Evidence is provided for the need for the wider clinical introduction of tandem mass spectrometry with the acylcarnitine profile being estimated, gas chromatography for the diagnosis of fatty acid metabolic disorders, and light and electron microscopies of skeletal muscle biopsy specimens for the diagnosis of mitochondrial cardiomyopathies.

Key words: children, metabolic cardiomyopathies, mitochondrial pathology, myopathy, encephalopathy, ataxia, fatty acid metabolic disorders, carnitine, hypoglycemia, ketosis, acidosis, lactate.

В настоящее время в структуре сердечно-сосудистых заболеваний у детей возрос удельный вес поражений миокарда невоспалительного генеза, в патогенезе которых большое значение имеет нарушение энергетических процессов. К сожалению, в современной как взрослой, так и детской кардиологии недостаточное внимание уделяется проблеме метаболических заболеваний миокарда. Эту ситуацию до настоящего времени отражает высказывание немецкого исследователя F. Wuhrmann (1939) о том, что «обменные болезни миокарда являются пасынками клиники

и патологической анатомии». И на рубеже XXI века, по мнению М. С. Кушаковского, «Учение о метаболических, некоронарогенных и невоспалительных заболеваниях сердечной мышцы остается наименее разработанной областью кардиологии» [1].

В то же время внедрение новых высокоинформативных методов исследования, таких как позитронно-эмиссионная томография, тандемная масс-спектрометрия, газовая хроматография, световая и электронная микроскопия скелетных мышц в сочетании с гистохимическими методиками, дало возможность углубленного изучения биохимических изменений мышечных волокон, выявления нарушений ферментативных процессов и расстройств баланса электролитов. Установлено, что даже самые незначительные нарушения сократительной функции мышечных волокон связаны с изменением внутриклеточных органелл, особенно митохондрий [2, 3].

Заболевания миокарда в педиатрической практике наиболее часто представлены двумя большими нозологическими группами: кардиомиопатиями и миокардиодистрофией. Кардиомиопатии — гетеро-

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 4 (1):55–63

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., зав. отделением патологии сердечно-сосудистой системы Московского НИИ педиатрии и детской хирургии
Белозеров Юрий Михайлович — д.м.н. проф., гл.н.с. того же отделения
Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии того же учреждения
Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл.н.с. отделения психоневрологии и наследственных болезней с нарушением психики того же учреждения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

генная группа заболеваний сердца, характеризующихся структурной перестройкой миокарда, с непрерывно-прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Выделяют три основные формы кардиомиопатии: гипертрофическую, дилатационную, рестриктивную.

Механизм возникновения кардиомиопатии и по сей день остается недостаточно ясным. В большинстве случаев диагностика основывается на клинических симптомах и данных функционального обследования, в первую очередь эхокардиографии. При этом истинная этиология кардиомиопатии не всегда устанавливается. Так, по данным наиболее крупного регистра кардиомиопатии у детей США и Канады, включившего 916 детей, определены основные причины заболевания по результатам дополнительного ретроспективного анализа лишь в 33% случаев [4]. Среди детей, у которых причина кардиомиопатии была установлена, у 29,1% был диагностирован миокардит, у 24,2% — семейная изолированная кардиомиопатия, у 22,2% — нейромышечные заболевания, у 15,4% — врожденные нарушения метаболизма и у 8,8% — различные генетические синдромы [5—8]. Случаи, когда причиной кардиомиопатии являются генетически детерминированные метаболические нарушения, классифицируются как метаболические кардиомиопатии, на долю которых в детском возрасте приходится приблизительно 15% от всех кардиомиопатий [9].

Врожденные нарушения метаболизма встречаются с частотой 1:1000 — 1:2000 новорожденных. Эти нарушения манифестируют в детстве, наиболее часто в неонатальном периоде, либо в течение первых 2 лет жизни, когда быстрый рост ребенка предъявляет повышенные требования к энергообеспечению организма. В 5% случаев врожденные нарушения обмена приводят к кардиомиопатии. При этом возникновение и тяжесть поражения сердечно-сосудистой системы определяют тяжесть течения заболевания, а в ряде случаев являются основной причиной смерти. Как правило, поражение сердца сочетается с другими мультисистемными проявлениями нарушения метаболизма. Реже врожденные нарушения обмена веществ, такие как дефицит фосфорфорилакиназ, некоторые формы митохондриальной патологии, проявляются преимущественным поражением сердца.

Данные регистра продемонстрировали, что частота врожденных нарушений метаболизма у детей с кардиомиопатией варьирует в зависимости от ее типа. В структуре гипертрофических кардиомиопатий с одинаковой частотой — около 25% представлены наследственные формы идиопатических гипертрофических кардиомиопатий, нервно-мышечные заболевания, генетические синдромы и врожденные нарушения обмена веществ. При дилатационной кардиомиопатии доминирует миокардит — 50%, нарушения обмена веществ составляют всего 6,8%. Среди

смешанных форм кардиомиопатии (сочетание дилатации и гипертрофии) врожденные нарушения метаболизма диагностируются в 26,3% случаев. Полученные данные позволяют высказать предположение, что гипертрофия миокарда является наиболее частым адаптивным ответом сердца на нарушения обмена веществ [9].

Большинство врожденных нарушений метаболизма наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Риск повторения данной патологии у sibсов пробанда составляет 25%. Только несколько форм врожденных нарушений обмена веществ, вызывающих кардиомиопатии, имеет X-сцепленное наследование; в этом случае поражаются преимущественно мальчики. Существуют лишь единичные наблюдения синдрома Барта, или мукополисахаридоза II типа у девочек, при этом выявляется неравная инактивация X-хромосомы. В то же время X-сцепленные болезни Фабри и Данона нередко встречаются у девочек.

Митохондриальные заболевания возникают при мутации ядерной ДНК или митохондриальной ДНК; в последнем случае при наличии точечной мутации заболевание передается только через мать, так называемый материнский тип наследования. Митохондрии различных тканей могут содержать разное количество мутаций митохондриальной ДНК (гетероплазмия). Именно этим объясняется гетерогенность клинической картины, времени манифестации и тяжести течения заболевания.

Классификация

Врожденные нарушения метаболизма, вызывающие кардиомиопатии, классифицируются на основании двух принципов. Первый принцип базируется на характеристике нарушений обмена веществ: нарушения метаболизма аминокислот и органических кислот, дефекты транспорта карнитина, окисления жирных кислот, нарушения обмена гликопротеинов, гликогена. Второй принцип классификации основан на изменении органелл клетки, в связи с чем выделяют лизосомальные болезни накопления (мукополисахаридозы, гликогенозы, гликофинголипидозы), митохондриальные и пероксисомные заболевания (см. таблицу).

Патофизиология метаболических кардиомиопатий

Следует выделить три основных механизма формирования метаболических кардиомиопатий, которые могут сочетаться друг с другом.

Первым механизмом является накопление продуктов нарушения обмена веществ как в цитоплазме клетки, так и в ее органеллах, наиболее часто в лизосомах. Липиды откладываются в цитоплазме клетки на фоне нарушений транспорта карнитина или дефектов окисления жирных кислот. Накопление лизосомальных субстратов (мукополисахаридов, олигосахаридов, гликолипидов, гликогена) приводит к увеличению числа и размеров лизосом. Вследствие

Таблица. Врожденные нарушения обмена как причина кардиомиопатии

Нарушение обмена веществ	Поражение сердца
Нарушения метаболизма аминокислот и органических кислот	
Пропионовая ацидемия	ДКМП
Мевалоновая ацидемия	ДКМП
Метилмалоновая ацидурия	ДКМП, ГКМП
Дефицит малонил-КоА-декарбоксилазы	ДКМП
Тирозинемия	ГКМП
Гипероксалурия	РКМП
Нарушения метаболизма жирных кислот	
Нарушение транспорта карнитина:	
системный дефицит карнитина	ГКМП, ДКМП
мышечный дефицит карнитина	ГКМП, ДКМП
дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы II типа	ГКМП, ДКМП
дефицит карнитинацилкарнитинтрансферазы	ГКМП
Дефекты окисления жирных кислот:	
дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью	ГКМП
дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью	ГКМП, ДКМП
дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с короткой цепью	ГКМП, ДКМП
множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ (глутаровая ацидемия II типа)	ГКМП
Лизосомальные болезни накопления	
Гликогенозы:	
гликогеноз II типа (болезнь Помпе)	ГКМП
гликогеноз III типа (болезнь Кори)	ГКМП
гликогеноз IV типа (болезнь Андерсона)	ГКМП
гликогеноз сердца (мутация гена <i>PRKAG2</i> , или G2 регуляторной субъединицы АМФ-активирующей протеинкиназы)	ГКМП в сочетании с синдромом WPW
болезнь Данона (псевдо-Помпе, мутация гена <i>LAMP2</i>)	ГКМП
Нарушения метаболизма мукополисахаридов:	
МПС I типа (синдромы Гулер, Гулер—Шейе, Шейе)	ГКМП, ДКМП
МПС II типа (синдром Хантера)	ГКМП
МПС III типа (синдром Санфилиппо)	ГКМП
МПС IV типа (синдром Моркио)	ГКМП
МПС VI типа (синдром Марото—Лами)	ДКМП
МПС VII типа (синдром Слая)	ГКМП
Нарушения метаболизма гликофинголипидов:	
болезнь Гоше (глюкоцереброзидоз)	ГКМП
болезнь Фабри (α -галактозидоз)	ГКМП
Комбинированные нарушения метаболизма ганглиозидозов, мукополисахаридозов, олигосахаридозов:	
GM1 ганглиозидоз	ГКМП, ДКМП
GM2 ганглиозидоз (болезнь Сандхоффа)	ГКМП, ДКМП
Митохондриальные заболевания	
Болезнь Ли (дефицит пируватдегидрогеназы)	ГКМП
Болезнь Ли (дефицит IV комплекса цепи дыхательных ферментов)	ГКМП
Дефицит I комплекса цепи дыхательных ферментов	ДКМП
Дефицит II комплекса цепи дыхательных ферментов	ГКМП, ДКМП
Дефицит III комплекса цепи дыхательных ферментов	ГКМП, ДКМП
Дефицит V комплекса цепи дыхательных ферментов	ГКМП
MELAS (мутация митохондриального гена транспортной РНК)	ГКМП
MERFF (мутация митохондриального гена транспортной РНК)	ГКМП, ДКМП
Синдром Керна—Сайра (делеция митохондриальной ДНК)	ГКМП, ДКМП
Синдром Барта (3-метилглутаконовая ацидурия II типа)	ГКМП, ДКМП
Синдром Сенгера	ГКМП
Пероксисомные заболевания	
Болезнь Рефсума	ГКМП, ДКМП

Примечание. ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; РКМП — рестриктивная кардиомиопатия; WPW — Вольфа—Паркинсона—Уайта; МПС — мукополисахаридоз.

этих изменений возникают разрывы миофибрилл и нарушение их сокращения.

Вторым механизмом является нарушение энергообеспечения кардиомиоцитов. Основным субстратом энергообеспечения клеток, в том числе кардиомиоцитов, являются жирные кислоты, в меньшей степени, вторично гликоген. Нарушения обмена жирных кислот вследствие дефектов транспорта карнитина или окисления жирных кислот приводят к снижению образования АТФ. Следует напомнить, что сокращение миофибрилл миокарда с формированием актиномиозиновых комплексов и последующее их расслабление являются энергозависимым процессом, его эффективность резко снижается при недостаточном образовании АТФ. Адаптивным ответом сердца на снижение сократимости является формирование гипертрофии. Именно этим объясняется высокая частота гипертрофической формы среди кардиомиопатий метаболического генеза.

Третий патофизиологический механизм — воздействие токсичных метаболитов обмена веществ на клетки — наиболее ярко выражен при органических ацидемиях и аминокислотах, болезни Рефсума и нарушениях окислительного фосфорилирования. Аккумуляция токсичных метаболитов приводит к снижению внутриклеточного pH, нарушению метаболизма ацил-КоА.

Данные педиатрического регистра кардиомиопатий позволили проанализировать частоту вариантов врожденных нарушений обмена веществ у пациентов с разными типами поражения миокарда. При гипертрофической кардиомиопатии наиболее частым вариантом врожденных нарушений метаболизма являются гликогенозы, на них приходится около 40% случаев, в 20% случаев имеют место нарушения транспорта карнитина, дефекты окисления жирных кислот, нарушения окислительного фосфорилирования [8].

При дилатационной кардиомиопатии врожденные нарушения обмена веществ представлены нарушениями окислительного фосфорилирования в 40% случаев, дефектами транспорта и окисления жирных кислот — в 40%. При смешанном типе кардиомиопатии преобладают (более 60%) нарушения окислительного фосфорилирования [10].

Диагностика

Особенностью ряда метаболических кардиомиопатий, связанных с нарушением клеточной энергетики или накоплением токсичных метаболитов, является острое возникновение сердечной недостаточности, вызванной метаболической декомпенсацией на фоне энергетического стресса. В качестве энергетического стресса могут рассматриваться интеркуррентные инфекции, операция, голодание или чрезмерная физическая активность. Возникновение таких ситуаций затрудняет диагностику и нередко является причиной диагностических ошибок. Так, в этих случаях нередко

диагностируют миокардит. Постановке диагноза метаболической кардиомиопатии помогает выявление изменений в лабораторных показателях: нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз, билирубина), гипогликемия, метаболический ацидоз, гипераммонемия, ацидурия, гиперлакт/гиперпируватемия.

Алгоритм диагностики базируется на сочетании характерных клинических кардиальных и экстракардиальных симптомов и лабораторных данных.

Сочетание кардиомиопатии и экстракардиальных проявлений. В ряде случаев метаболические кардиомиопатии входят в структуру тяжелой полиогранной патологии, например болезней накопления (гликогенозы, мукополисахаридозы) [11] или митохондриальных заболеваний (синдромы MELAS, MERRF, Кернса — Сейра) [12]. В других случаях изменения со стороны сердечно-сосудистой системы могут доминировать в клинической картине, однако даже в такой ситуации необходима тщательная диагностика экстракардиальных симптомов.

Экстракардиальные проявления могут включать лицевые аномалии, катаракту, задержку роста, печеночную дисфункцию, скелетные нарушения, нервно-мышечную патологию, острую и хроническую энцефалопатию, задержку умственного развития, эпилептические приступы. Наиболее частыми экстракардиальными клиническими симптомами метаболических кардиомиопатий являются энцефалопатии, нервно-мышечные нарушения.

Энцефалопатия — один из характерных симптомов врожденных нарушений обмена веществ, развивается на фоне метаболических изменений. Следует выделять острую и хроническую энцефалопатию. Острая энцефалопатия, как правило, возникает при метаболической декомпенсации с развитием метаболического ацидоза, гипераммонемии, гипогликемии при нарушениях обмена аминокислот, карнитиновой недостаточности, дефектов окисления жирных кислот. Острая энцефалопатия может манифестировать на фоне состояний энергетического стресса, возникающих при присоединении интеркуррентных заболеваний, вызывающих недостаточную продукцию энергетических субстратов и накопление токсичных метаболитов.

Важным лабораторным маркером, позволяющим уточнить причину энцефалопатии, является определение уровня глюкозы в крови. При выявлении гипогликемии и метаболического ацидоза проводится дополнительное углубленное исследование для установления причины этих изменений. С целью уточнения характера поражения ЦНС необходимо проведение магнитно-резонансной томографии мозга.

Хроническая энцефалопатия чаще ассоциируется с митохондриальными заболеваниями и лизосомальными болезнями накопления. Наличие лицевого

дисморфизма является показанием к исключению мукополисахаридозов и других лизосомальных болезней накопления. При подозрении на митохондриальные болезни проводят их углубленную диагностику, включающую мышечную биопсию, оценку гликолиза и окислительного фосфорилирования.

Нервно-мышечные нарушения в виде мышечной слабости, гипотонии, манифестирующей с раннего возраста, и атаксии являются одним из главных симптомов, позволяющих заподозрить врожденные дефекты обмена веществ. Важно определить возраст возникновения нервно-мышечных расстройств.

Врожденная гипотония по типу симптомокомплекса вялого ребенка может быть первым проявлением болезни Помпе. В этом случае характерными симптомами являются макроглоссия, кардиомегалия, быстрое развитие хронической сердечной недостаточности. Характерны изменения на ЭКГ в виде синдрома преэкситации, высокоамплитудного *QRS* комплекса. Заболевание верифицируется выявлением дефицита кислой мальтазы.

Мужской пол, нейтропения, симметричная гипертрофическая кардиомиопатия, повышенная экскреция 3-метилглутаровой кислоты дают основание установить диагноз синдрома Барта. Мутация гена дистрофина позволяет диагностировать прогрессирующую мышечную миодистрофию Дюшена/Беккера.

В процессе дифференциальной диагностики метаболических кардиомиопатий, сочетающихся с гипотонией или мышечной слабостью, возникающих после 3 лет жизни, важно определить характер миопатии. Проксимальная или генерализованная миопатия в сочетании с повышением уровня креатинфосфокиназы менее чем в 10 раз по сравнению с нормой требует проведения лабораторного скрининга для уточнения характера врожденных нарушений обмена веществ.

При повышении показателя креатинфосфокиназы более чем в 10 раз по сравнению с нормой следует исключать прогрессирующую мышечную дистрофию Дюшена/Беккера. Характерными симптомами являются поражение проксимальных отделов конечностей, псевдогипертрофия мышц. Первично-мышечный тип поражения устанавливается при проведении электромиографии. Заболевание верифицируется выявлением мутации гена дистрофина (локализация Xp21). Поражение сердца характеризуется симметричной гипертрофической кардиомиопатией, отмечаются признаки фиброза предсердий и миокардиального фиброза, ишемические изменения в миокарде, укорочение интервала *P — Q*. Возможно развитие дилатационной кардиомиопатии. Часто встречаются нарушения ритма и проводимости (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада), удлинение интервала *Q — T*, высок риск внезапной смерти.

Мышечная слабость, локализованная преимущественно в плечах и перонеальных мышцах, является важным диагностическим симптомом прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери — Дрейфуса. Другими характерными симптомами этого заболевания являются контрактуры суставов, тугоподвижность мышц шеи, синдром ригидной спины. Поражение сердца характеризуется симметричной гипертрофической кардиомиопатией, желудочковыми тахикардиями, нарушениями проводимости, клапанной дисфункцией. У пациентов часто возникают тромбоэмболические осложнения, высокий риск внезапной смерти обусловлен развитием желудочковых тахикардий.

Атаксия является важным экстракардиальным симптомом метаболических кардиомиопатий. В том числе она служит характерным признаком пероксисомных (болезнь Рефсума) и митохондриальных заболеваний. При болезни Рефсума атаксия сочетается с миопатией. Данные изменения связаны с хронической полинейропатией. Кроме того, у больных наблюдается пигментный ретинит, ихтиоз, глухота. Отмечается поражение сердца в виде симметричной гипертрофической кардиомиопатии, часто встречаются нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала *Q — T*. В крови определяется высокий уровень фитановой кислоты. При митохондриальной патологии нередко атаксия сочетается с нарушениями сердечной проводимости, развитием полной атриовентрикулярной блокады; особенно это характерно для синдрома Кернса — Сейра.

Атаксия также является основным клиническим симптомом атаксии Фридрейха. Заболевание отличается мышечной слабостью, кифосколиозом, дизартрией, патологией зрительных нервов. Поражение сердца характеризуется асимметричной гипертрофической кардиомиопатией, нередко с обструкцией выходного тракта левого желудочка, нарушениями ритма и проводимости, удлинением интервала *Q — T*.

Сочетание кардиомиопатии и обменных нарушений. Основными отклонениями в биохимических показателях у пациентов с метаболическими кардиомиопатиями, требующими уточнения их генеза, являются гипогликемия, метаболический ацидоз, дефекты обмена жирных кислот.

Гипогликемия, как правило, возникает в результате неэффективного метаболизма жиров. Уровень кетонных тел является важным дифференциально-диагностическим маркером. Для уточнения генеза комбинации гипогликемии с низким или высоким уровнем кетонов большое значение имеет определение сопутствующего уровня инсулина, жирных кислот, карнитина и его соединений (рис. 1).

Комбинация гипогликемии с низким уровнем кетонов (гипокетонемическая гипогликемия) характерна для нарушения метаболизма жирных кислот



Рис. 1. Алгоритм диагностики метаболических кардиомиопатий, ассоциированных с гипогликемией.

и низкого уровня карнитина. Причины гипогликемии при дефиците карнитина полностью не выяснены. Предполагается два механизма: 1) подавление процессов глюконеогенеза и кетогенеза; 2) усиление утилизации глюкозы при нарушении окисления жирных кислот.

При гипокетонемической гипогликемии для уточнения диагноза большое значение имеет определение ацилкарнитинового профиля, дикарбоксильной ацидурии, уровня карнитина. Отсутствие высокой экскреции дикарбоксильных кислот указывает на нарушение трансмембранного транспорта жирных кислот, что может наблюдаться при системном дефиците карнитина, дефиците карнитин-пальмитоил-трансферазы II. Снижение уровня карнитина менее 10 мкмоль/л может указывать на системный дефицит карнитина. При выявлении дикарбоксильной ацидурии вероятен дефект β -окисления жирных кислот. Высокий уровень инсулина и низкое содержание свободных жирных кислот свидетельствуют о гиперинсулинемическом статусе, который может встречаться при синдроме Беквита — Видемана, метаболическом синдроме, у детей матерей с сахарным диабетом.

При комбинации гипогликемии с умеренным или высоким уровнем кетонов необходимо определение содержания ацилкарнитинов в крови и органических кислот в моче для исключения органических ацидезий, в первую очередь, пропионовой и метилмалоновой ацидезий.

Нарушения метаболизма жирных кислот могут возникать вследствие нарушения транспорта карнитина, ацилкарнитинов или дефекта окисления жирных кислот и являются частой причиной метаболических кардиомиопатий, особенно дилатационной кардиомиопатии. Неотъемлемым участником трансмембранного переноса жирных кислот является карнитин (β -гидрокси- γ -аминотриметиламиномасляная кислота), который обеспечивает образование ацилкарнитинов с длинной углеводной цепью, транспортируемых в матрикс митохондрий. Нарушения

транспорта карнитина могут быть обусловлены дефицитом карнитина или недостаточностью ферментов, участвующих в переносе соединений карнитина через митохондриальные мембраны. Выделяют генетически детерминированный первичный (системный) дефицит карнитина и вторичный дефицит, связанный с дефектами окисления жирных кислот, органическими ацидемиями, рядом соматических заболеваний и патологических состояний [13, 14].

Системный дефицит карнитина обусловлен мутацией гена *SLC22A5* (локализация 5q31.1), продуктом которого является белок — транспортер органических катионов (organic cation transporter 2 — OCTN2), обеспечивающий транспорт карнитина. Результатом генного дефекта является дефицит карнитина в крови и тканях. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При гомозиготной форме сроки манифестации болезни от 1 мес до 7 лет (в среднем 2 года) [14–16]. У детей раннего возраста основное проявление — гипокетотическая гипогликемическая энцефалопатия (вялость, сонливость, повторная рвота), имеющая приступообразное течение. Во время гипогликемического криза возникают общая слабость, тахикардия, церебральная дисфункция (повышенная возбудимость, раздражительность).

Дети с системным дефицитом карнитина отстают в физическом и моторном развитии, часто болеют интеркуррентными заболеваниями. Характерна полиорганная патология в виде гепатомегалии, стеатоза, нарушений желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея), скелетной миопатии (мышечная слабость, гипотония), изменений в ЦНС (вялость, энцефалопатия, кома), синдрома Рейе. У больных старшего возраста доминируют признаки скелетной миопатии и поражения миокарда.

Кардиомиопатия развивается в 30–40% случаев системного дефицита карнитина. Сердечные проявления могут выступать изолированно или сочетаться с другими симптомами, обычно миопатией или печеночной энцефалопатией [17, 18]. Первые признаки кардиомиопатии появляются в возрасте 3–5 мес, и при отсутствии заместительной терапии заболевание имеет плохой прогноз. При отсутствии гипогликемии или энцефалопатии дети имеют нормальное умственное развитие, у них отсутствуют какие-либо неврологические отклонения.

Важным признаком болезни является низкая прибавка массы тела, расширение границ относительной сердечной тупости, выслушивается глухость сердечных тонов, ритма галопа, систолический шум относительной недостаточности клапанного аппарата желудочков, реже диастолический шум, акцент II тона над легочной артерией, тахипноэ. Признаки сердечной недостаточности проявляются рано: одышка в покое, тахикардия, увеличение размеров печени, отеки. Симптомы сердечной недостаточно-

сти могут маскировать мышечную гипотонию [19]. Традиционное лечение сердечными гликозидами и мочегонными средствами малоэффективно [20]. Тромбоэмболические осложнения наблюдаются у 20–25% пациентов. Часто возникают нарушения сердечного ритма, предсердные или желудочковые аритмии, что косвенно свидетельствует об отложении липидных депозитов в миокарде [21]. В 10–20% случаев возможна транзиторная брадикардия, вплоть до асистолии, что в некоторых случаях может привести к внезапной смерти ребенка. Триггерным фактором является гипогликемия.

На ЭКГ определяется высокий вольтаж комплексов *QRS* за счет компенсаторной гипертрофии субэпикардиальных слоев миокарда. Обязательным признаком являются смещение сегмента *ST* ниже изолинии в стандартных и левых грудных отведениях, отрицательный зубец *T* в этих отведениях, симптомы гипертрофии левого желудочка, левого предсердия. Специфичным признаком карнитиновой кардиомиопатии (вследствие недостаточности карнитина) являются «гигантские» зубцы *T*, превышающие по величине зубец *R* желудочкового комплекса (рис. 2).

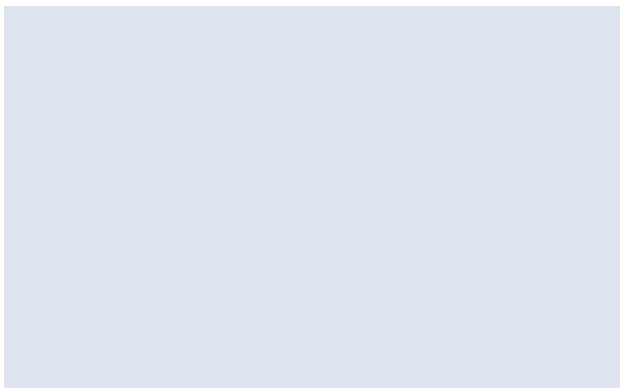


Рис. 2. Электрокардиограмма при карнитиновой кардиомиопатии: «гигантские» зубцы *T*.

Рентгенологически определяется кардиомегалия, преимущественно за счет увеличения левого желудочка и левого предсердия. Эхокардиография выявляет резкое снижение фракции выброса, значительную дилатацию левого желудочка и левого предсердия, гипокинез межжелудочковой перегородки, смещение митрального клапана к задней стенке левого желудочка, уплотнение эхо-сигнала от эндокарда.

У гетерозиготных носителей мутации гена *SLC22A5* карнитиновая недостаточность может проявиться в более старшем возрасте гипертрофической кардиомиопатией, что сочетается с низким уровнем свободного карнитина в крови при рождении [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; гипохром-

ная анемия. Уровень свободного карнитина в крови обычно снижен, но может быть нормальным. При исследовании методом tandemной масс-спектрометрии содержание свободного карнитина <10 мкмоль/л, суммарных ацилкарнитинов <5 мкмоль/л. В лейкоцитах, фибробластах и клетках других тканей снижен захват карнитина (около 3% от нормы). Повышена почечная экскреция карнитина, содержание дикарбоксильных кислот в моче нормальное, что служит критерием дифференциальной диагностики от дефектов β -окисления жирных кислот.

Нами наблюдался ребенок, страдавший первичным системным дефицитом карнитина. В РФ диагноз был установлен впервые и подтвержден выявлением мутации гена *SLC22A5* (Центр молекулярной генетики, проф. А.В. Поляков). Заболевание мальчика первоначально расценивалось как миокардит с прогрессирующим течением и нестойким эффектом противовоспалительного лечения. Целенаправленная терапия с включением препарата элькар в дозе 50 мг/кг в сутки привела к выраженному улучшению самочувствия и состояния ребенка: в течение 2 лет произошла нормализация показателей физического развития и внутренних органов [23].

При мышечной форме первичного дефицита карнитина заболевание обычно манифестирует на II–III декаде жизни, но иногда и на первом году жизни. Патология характеризуется медленно прогрессирующей мышечной слабостью, развитием кардиомиопатии и сердечной недостаточности на поздних стадиях болезни. Характерно низкое содержание карнитина в мышечной ткани при нормальном уровне в крови и других органах [14].

Низкие значения общего и свободного карнитина, повышение содержания отдельных ацилкарнитинов прежде всего указывают на возможный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ, участвующих в митохондриальном β -окислении жирных кислот с различной длиной углеродной цепи и обеспечивающих образование ацетил-КоА, который поступает в цикл Кребса [24–27]. Заболевания наследуются аутосомно-рецессивно, отличаются высокой летальностью, имеют мультисистемный характер с поражением ЦНС, печени (гепатомегалия, стеатоз печени, гепатоцеллюлярный некроз), сердца, мышц, иногда страдает орган зрения (пигментный ретинит). Отмечаются приступы повторной рвоты, гипотония, мышечная слабость, боль в мышцах (иногда рабдомиолиз). Ухудшение состояния провоцируется физическими упражнениями, голоданием, присоединением инфекции, воздействием низких температур.

Наблюдается поражение сердца по типу гипертрофической кардиомиопатии в сочетании со сниженной контрактильной способностью. Кроме того, отмечаются желудочковые тахикардии, обусловленные аритмогенным действием накапливающихся

длинноцепочечных ацильных радикалов. Во время гипогликемической комы возможно возникновение асистолии и внезапной смерти. По срокам появления первых признаков обычно выделяют неонатальную (наиболее тяжелую), детскую и позднюю формы.

Метаболические особенности дефектов β -окисления жирных кислот: неклеточная гипогликемия, метаболический ацидоз, повышение концентрации лактата в крови, активности креатинфосфокиназы, трансаминаз, иногда уровня аммиака, снижение содержания карнитина. Специфичным лабораторным дифференциально-диагностическим признаком является накопление определенных ацилкарнитинов и высокая экскреция дикарбоксильных кислот с разной длиной цепи в зависимости от конкретного ферментного дефекта. Для верификации диагноза требуется молекулярно-генетическая диагностика.

При неклеточной гипогликемии, низком уровне свободного карнитина, но отсутствии дикарбоксильной ацидурии необходимо, в частности, исключать дефект карнитинпальмитоилтрансферазы II. Наиболее неблагоприятная неонатальная форма заболевания характеризуется манифестацией с первых дней жизни, прогрессирующим течением, очень тяжелым состоянием детей и плохим прогнозом. Наблюдаются гипотермия, летаргия, судороги, гипотония, гиперрефлексия, гепатомегалия, почечная недостаточность. Поражение сердца проявляется с рождения в виде гипертрофии левого желудочка или бивентрикулярной гипертрофии, кардиомегалии с низкой сократительной способностью. В большинстве случаев регистрируются желудочковые нарушения ритма сердца [28]. Характерно накопление липидов в сердце. В плазме и тканях повышено содержание ацилкарнитинов с длинной углеводной цепью (C_{16} , C_{18}).

Таким образом, обследованию на дефекты транспорта и окисления жирных кислот подлежат дети раннего возраста с кардиомиопатиями, нарушением ритма сердца, повторной рвотой, поражением ЦНС (мышечная гипотония, вялость, сонливость, летаргия) и печени.

Метаболический ацидоз является еще одним важным лабораторным маркером метаболических кардиомиопатий. Для уточнения причины метаболического ацидоза необходимо определять уровень лактата и пирувата в крови. Например, повышение уровня лактата и пирувата характерно для синдрома Барта (болеют преимущественно мальчики, наблюдается нейтропения, высокая экскреция 3-метилглутаконовой кислоты). Сочетание индуцированного физической нагрузкой лактат-ацидоза и врожденной катаракты — проявления синдрома Сенгерса. Высокий уровень лактата, кетонов, мочевой кислоты в сочетании с гипогликемией, гепатомегалией требует исключения гликогенозов. При метаболическом ацидозе в комбинации с низким уровнем кетонов, высо-

ким содержанием жирных кислот (или ацилкарнитинов) необходимо исключать дефекты обмена жирных кислот.

Выраженный лактат-ацидоз — важный критерий диагностики митохондриальных заболеваний, которые характеризуются полиорганностью поражения, проявляются в первую очередь поражением скелетных мышц и сердца, вовлечением в патологический процесс других органов и тканей (мозга, печени, почек), что приводит к гетерогенной клинической картине. Описаны кардиомиопатии при типичных митохондриальных заболеваниях: синдромах MERRF [29], MELAS [30], Кернса — Сейра [12], митохондриальной миопатии [31]. При постоянном лактат-ацидозе для уточнения диагноза необходимо проведение биопсии скелетной мышцы с применением световой, электронной микроскопии, гистохимического исследования (феномен RRF, нарушения структуры митохондрий), а также рекомендуется молекулярно-генетический анализ митохондриальной ДНК и генов ядерной ДНК, контролирующих функцию дыхательной цепи, процессы окислительного фосфорилирования и др. Если ацидоз носит транзиторный характер, то следует исключать ишемические изменения миокарда на фоне нарушенной перфузии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кардиомиопатии — гетерогенная группа заболеваний сердечно-сосудистой системы, среди которых метаболические кардиомиопатии составляют 15%. Причинами метаболических кардиомиопатий являются врожденные нарушения обмена веществ или нарушения функции органелл клетки. Своевременная диагностика метаболических кардиомиопатий дает возможность в дополнение к традиционной терапии сердечной недостаточности проводить специфическое лечение, направленное на коррекцию метаболических расстройств, что улучшает прогноз течения заболевания.

Диагностика метаболических кардиомиопатий помимо традиционных методов исследования (эхокардиографии и электрокардиографии) должна основываться на выявлении характерных экстракардиальных и лабораторных маркеров. Основными клиническими экстракардиальными симптомами, позволяющими диагностировать метаболические кардиомиопатии, являются нервно-мышечные нарушения (мышечная гипотония, атаксия) и энцефалопатия. Усовершенствованию лабораторной диагностики метаболических кардиомиопатий будет способствовать более широкое внедрение в клиническую практику tandemной масс-спектрометрии с оценкой ацилкарнотинового профиля, газовой хроматографии для диагностики нарушений обмена жирных кислот, световой и электронной биопсии скелетных мышц для диагностики митохондриальных кардиомиопатий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кушаковский М.С. Метаболические болезни сердца. Ст-Петербург: Фолиант 2000; 128.
2. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: Медпрактика 2011; 156.
3. Порядин Г.В. Молекулярные механизмы повреждения клеток. Методические разработки. М 1997; 49.
4. Schwartz M.L., Cox G.F., Lin A.E. et al. Clinical approach to genetic cardiomyopathy in children. *Circulation* 1996; 94: 2021–2038.
5. Lipshultz S.E., Sleeper L.A., Towbin J.A. et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 1647–1655.
6. Nugent A.W., Daubeney P.E., Chondros P. et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1639–1646.
7. 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.
8. 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.
9. Cox G.F. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy. *Prog Pediatr Cardiol* 2007; 24: 1: 15–25.
10. 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.
11. Семьякина А.Н., Е.А. Николаева, Новиков П.В. Болезни накопления и болезни клеточных органелл. Врожденные и наследственные заболевания: Руководство по педиатрии. Под ред. П.В.Новикова. М: Издательский дом «Династия» 2007; 287–337.
12. Леонтьева И.В. Кардиомиопатии при первичной митохондриальной патологии, подходы к лечению. *Леч врач* 2002; 7–8: 58–66.
13. Леонтьева И.В. Нарушение клеточной энергетики при патологии миокарда. Применение L карнитина. М: Медпрактика 2009; 52.
14. Löster H. Carnitine and cardiovascular diseases. *Ponte Press Verlags-GmbH* 2003; 336.
15. Pierpont M.E., Breningstall G.N., Stanley C.A., Singh A. Familial carnitine transporter defect: A treatable cause of cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 2000; 139: 2 Pt 3: S96–S106.
16. 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.
17. Gesuete V., Ragni L., Picchio F.M. The "big heart" of carnitine. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010; 11: 9: 703–705.
18. Angelini C., Vergani L., Martinuzzi A. et al. Clinical and biochemical aspects of carnitine deficiency and insufficiency: transport defects and inborn errors of beta-oxidation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29: 3–4: 217–242.
19. Squarcia U., Agnetti A., Caffarra A. et al. Cardiomiopatia dilatativa da deficit primitivo di carnitina. *Pediatr Med Chir* 1986; 8: 2: 157–161.
20. Tripp M.E., Shug A.L. Plasma carnitine concentrations in cardiomyopathy patients. *Biochem Med* 1984; 32: 2: 199–206.
21. 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.
22. Bautista J., Rafel E., Martinez A. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and muscle carnitine deficiency. *Muscle Nerve* 1990; 13: 3: 192–194.
23. Николаева Е.А., Леонтьева И.В., Калачанова Е.П., Золкина И.В. Задержка физического развития и кардиомиопатия у ребенка с первичным системным дефицитом карнитина. *Трудный пациент* 2012; 2–3: 50–54.
24. 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.
25. 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.
26. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2008; 6: 37–40.
27. Schulze A., Lindner M., Kohlmüller 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.
28. 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.
29. Garsia Marin, J. Goldenth M. Cardiomyopathies and anomalous mitochondrial function *Cardiovascular Res* 1994; 28: 4: 456–463.
30. Sato W., Tanaka M., Sugiyama S. et al. Cardiomyopathy and angiopathy in patients with mitochondrial myopathy encephalopathy lactic acidosis and stroke like episodes. *Am Heart J* 1994; 128: 4: 733–741.
31. Zeviani M., Mariotti C., Antozzi C. et al. Oxphos defects and mitochondrial DNA mutations in cardiomyopathy. *Muscle Nerve* 1995; 18: Suppl. 3: 170–174.

Поступила 03.04.12