

Задержка физического развития и кардиомиопатия у ребенка с первичным системным дефицитом карнитина

Е.А.Николаева, И.В.Леонтьева,
Е.П.Калачанова, И.В.Золкина

ФГБУ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России

Системный дефицит карнитина – редкое (орфанное) наследственное заболевание, обусловленное дефектом транспортера карнитина, что ведет к резкому нарушению поступления карнитина в ткани и крайне низкому его уровню в крови. Представлено собственное наблюдение за ребенком Т., родившимся от родственного брака. В РФ диагноз системного дефицита карнитина установлен впервые и подтвержден выявлением мутации гена SLC22A5. Целе направленная коррекция терапии с включением препарата Элькар в дозе 80 мг/кг/сут привела к выраженному улучшению самочувствия и состояния ребенка. В течение 2 лет произошла нормализация показателей физического развития и внутренних органов. Уровень свободного карнитина в крови соответствует субнормальным параметрам (15 мкмоль/л).

Ключевые слова: дети, системный дефицит карнитина, физическое развитие, кардиомиопатия, свободный карнитин, ген SLC22A5, Элькар.

Retardation of physical development and cardiomyopathy in a child with primary systemic deficit of carnitine

E.A.Nikolaeva, I.V.Leontieva, E.P.Kachanova,
I.V.Zolkina

Moscow Research institute of Pediatrics
and Pediatric Surgery, Moscow

Systemic deficit on carnitine is a rare (orphan) hereditary disease due to deficit of transport of carnitine. First case of such condition diagnosed in Russian Federation in a child born from marriage of close relatives and associated with mutation of gene SLC22A5 is

presented. Corrective therapy with use of levocarnitine 80 mg/kg/day resulted in considerable improvement in clinical condition. During 2 years physical development and internal organs became normal. Free carnitine level in blood became subnormal (15 $\mu\text{mol/l}$).

Key words: children, systemic deficit on carnitine, physical development, cardiomyopathy, gene SLC22A5, levocarnitine.

На современном этапе развития здравоохранения большое внимание привлекает проблема редких (орфанных) болезней, большую часть которых составляют генетически детерминированные заболевания, имеющие существенное влияние на состояние здоровья детей [1]. В последние годы продемонстрировано увеличение вклада наследственных дефектов в показатели младенческой заболеваемости и смертности, уровень детской инвалидности. Наследственные болезни характеризуются разнообразными клиническими проявлениями. Подавляющее большинство из них сопровождается нарушением физического и психомоторного развития, поражением внутренних органов. Сердечно-сосудистая система нередко вовлекается в патологический процесс, что вызывает большие трудности у кардиологов при интерпретации нарушений и установлении диагноза конкретного наследственного заболевания.

Согласно данным регистра (916 детей с кардиомиопатиями в США и Канаде) [2], около 25% всех случаев кардиомиопатии в детском возрасте составляют кардиомиопатии генетического происхождения, причем среди последних 15% приходится на долю наследственных метаболических болезней. Аналогичные сведения представлены другими авторами [3]. Кардиомиопатии служат клиническим проявлением более 40 нозологических форм, относящихся к категории орфанных болезней и обусловленных дефектами обмена веществ. В число этих форм входят нарушения транспорта и β -окисления жирных кислот (ответственны почти за 1/4 случаев метаболической кардиомиопатии), органические ацидемии, аминокислотопатии, гликогенозы, лизосомные болезни, нарушения гликозилирования, пероксисомные и митохондриальные заболевания [2, 4]. Важность своевременной диагностики указанных состояний обусловлена не только необходимостью правильного генетического консультирования семьи, но и возможностью оказания специализированной медицинской помощи. Так, при многих наследственных болезнях обмена веществ разработаны способы диетического и медикаментозного лечения, методы ферментозамещающей терапии.

В группе наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями обмена жирных кислот, при многих нозологических формах кардиомиопатия является одним из доминирующих клинических признаков, определяющих тяжесть состояния детей [5, 6]. Среди диагностически значимых информативных лабораторных маркеров этих заболеваний – низкий уровень свободного карнитина в крови. Для лечения большинства форм, помимо диетотерапии, с положительным эффектом используются препараты левокарнитина. Особенно высокая эффектив-

Сведения об авторах:

Николаева Е.А. – д.м.н., гл.н.сотр. отделения наследственных и врожденных заболеваний.

Леонтьева И.В. – д.м.н., проф., рук. отделения патологии сердечно-сосудистой системы.

Калачанова Е.П. – к.м.н., врач отделения патологии сердечно-сосудистой системы.

Золкина И.В. – к.б.н., ст.н.сотр. научно-исследовательской лаборатории общей патологии.

ность отмечена у детей с первичным системным дефицитом карнитина.

Системный дефицит карнитина (OMIM¹ №212140) впервые описан G. Karpati и соавт. в 1975 г. [7]. Частота заболевания, определенная в Японии, составляет 1:40 000 новорожденных (орфанное заболевание). В основе системного дефицита карнитина лежит дефект гена SLC22A5, который локализован на длинном плече хромосомы 5, в локусе 5q31.1; состоит из 10 экзонов; экспрессируется в скелетных мышцах, сердце и почках. Продуктом гена является белок OCTN2 – натрий-зависимый транспортер карнитина. Функция данного белка заключается в обеспечении транспорта карнитина, в частности, в клетки скелетных мышц и миокарда, а также его реабсорбции в канальцах почки, в норме достигающей 98%. К настоящему времени известно о 22 вариантах мутаций гена SLC22A5, представляющих собой миссенс-мутации, инсерции, микроделеции и ведущих к дефекту синтеза белка OCTN2.

Патогенез заболевания обусловлен нарушением поступления карнитина в ткани и его потерей с мочой. Следствием этого является резкое снижение содержания данного вещества в клетках и крови, что влечет за собой глубокое расстройство биологических процессов, в которых принимает участие карнитин. Известно исключительное значение карнитина для поддержания биоэнергетических митохондриальных функций в организме млекопитающих и человека [8, 9]. Карнитин обеспечивает начальные этапы катаболизма липидов – активацию и перенос длинноцепочечных жирных кислот в виде ацилкарнитинов из цитоплазмы в матрикс митохондрий, что делает их доступными для β-окисления с образованием ацетил-КоА и синтеза кетонных тел. Значение для организма указанных процессов возрастает в условиях высокого расходования энергетических ресурсов, требующих повышенного катаболизма, то есть при интеркуррентных заболеваниях, усиленных физических нагрузках и др. Способность карнитина образовывать ацильные радикалы лежит в основе его функции регуляции энергетического метаболизма путем связывания КоА. Подобным же образом реализуется детоксицирующая функция карнитина – связывание и выведение из клетки накапливающихся производных органических кислот. Выявлен протективный мембранотропный эффект карнитина, предотвращающий негативное действие ряда токсических агентов и индукторов апоптоза, установлено его благоприятное влияние на эндотелий сосудов [8–12].

Основные клинические признаки системного дефицита карнитина являются результатом развивающихся нарушений энергетического обмена, метаболизма липидов и связанных с ними расстройств других видов обмена веществ. В связи с особенно высокой активностью карнитин-зависимых биологических процессов в миоцитах и кардиомиоцитах, в первую очередь, страдают мышечная и сердечно-сосудистая системы, а также печень, нервная система и гладкая мышечная ткань.

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, часто болеют интеркуррентными заболева-

ниями. Отмечается увеличение размеров печени. Несколько позже (в возрасте 2–3 лет) присоединяется прогрессирующая кардиомиопатия [7, 13–16].

У больных более старшего возраста доминируют признаки скелетной миопатии и поражения миокарда. 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 SLC22A5 описаны поздно манифестирующая доброкачественная гипертрофия миокарда и низкий уровень свободного карнитина в крови при рождении [17, 18]. Имеются сведения, что носители ряда мутаций в промоторной зоне гена SLC22A5 предрасположены к болезни Крона [19].

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. В крови снижены все показатели карнитина – общий, свободный (иногда может быть нормальным) и связанный (ацилкарнитины). Из ацилкарнитинов особенно характерно снижение показателя ацетилкарнитина. При исследовании методом тандемной масс-спектрометрии содержание свободного карнитина – менее 10 мкмоль/л, суммарных ацилкарнитинов – менее 5 мкмоль/л [20]. В лейкоцитах, фибробластах и клетках других тканей снижен захват карнитина (около 3% от нормы). Отмечена повышенная почечная экскреция карнитина [21]. В моче определяется нормальное содержание дикарбоксильных кислот, что служит критерием дифференциальной диагностики заболеваний, обусловленных дефектами β-окисления жирных кислот.

Основным лечебным препаратом является левокарнитин, который назначается из расчета 50 мг/кг в сут за 2–3 приема длительно (пожизненно). Доза может быть увеличена до 100–400 мг/кг массы в сут, но не должна превышать 3 г/сут. Кроме того, используется диетическое лечение: дробное питание с уменьшением промежутков между приемами пищи с целью предупреждения голодания. В большинстве случаев проводимая терапия дает значительный положительный эффект. Однако дети раннего возраста с выраженными проявлениями гипокетотической гипогликемии, тяжелым поражением печени и сердца имеют высокий риск летального исхода.

В отечественной литературе отсутствуют описания пациентов с системным дефицитом карнитина. Представляем собственное наблюдение за ребенком Т., заболевание которого первоначально расценивалось как миокардит. В РФ диагноз системного дефицита карнитина установлен впервые.

Мальчик от родственного брака (родители – двоюродные сибсы). Родился от 1 беременности, протекавшей с токсикозом I половины, срочных родов, с признаками внутриутробной гипотрофии: масса при рождении 2600 г, длина 48 см. На 1 году жизни наблюдалась задержка физического и психомоторного развития (начал самостоятельно ходить с 1 года 5 мес). В 1,5 года выявлена тяжелая анемия (Hb 37 г/л), получал препараты железа, преднизолон 15 мг/сут коротким курсом, переливание крови. В возрасте 1 года 10 мес, через 1 мес после перенесенного ОРВИ произошло ухудшение состояния: появились слабость, одышка, повторная рвота. Госпи-

¹OMIM (On line Mendelian Inheritance in Man) – международный каталог наследственных заболеваний и признаков человека.

тализирован в стационар, где были выявлены изменения со стороны сердца: тахикардия, приглушенность тонов, расширение границ сердца влево. Диагностирован миокардит, назначена противовоспалительная терапия индометацином. После выписки чувствовал себя лучше, однако через 2 нед. вновь появилась одышка. Проконсультирован в НЦССХ им. Бакулева. По данным ЭХО-КГ, признаков врожденного порока сердца не обнаружено, выявлены гипертрофия (7–8 мм) и дилатация (33 мм) левого желудочка, снижение сократительной способности миокарда (55–58%). Ребенок был направлен для обследования и лечения в Московский НИИ педиатрии и детской хирургии.

В отделение кардиологии впервые поступил в возрасте 2-х лет в тяжелом состоянии с проявлениями острого бронхита, жалобами на влажный кашель (появился за 4 дня до госпитализации), насморк, утомляемость, одышку. Физическое развитие ниже среднего: длина тела 82 см (<25 центили), масса 10 кг (<3 центили). Кожа чистая, бледная, цианоз носогубного треугольника, зев розовый. Грудная клетка бочкообразная, одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки в покое с частотой дыхания 30–34 в мин. Определялся коробочный перкуторный звук, дыхание жесткое, рассеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы (явления обструктивного бронхита). Число сердечных сокращений (ЧСС) 92 в мин, границы сердца расширены влево до передней аксиллярной линии, тоны несколько приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке и в V точке. Живот мягкий, безболезненный, печень + 2 см из-под

края реберной дуги, эластичная, пальпируется край селезенки; стул нормальный.

При обследовании в клиническом анализе крови выявлена анемия (эритроциты – $3,97 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 107 г/л), ускорение СОЭ – до 20 мм/ч, небольшой сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону нейтрофилов. Клинический анализ мочи, кислотно-основное состояние крови не нарушены. В биохимическом анализе крови отмечено умеренное повышение показателей лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 540 Ед/л (норма – 225–450), креатинфосфокиназы (КФК) – 376 Ед/л (норма – до 190), аспартатаминовой трансаминазы (АСТ) – 55 МЕ/л (норма – до 40), при небольшом снижении уровня глюкозы – 3,4 ммоль/л (норма – 3,9–5,8).

При исследовании уровней глюкозы, лактата и пирувата в крови натощак, через 60 мин и 120 мин после завтрака получены следующие результаты: глюкоза – 4,6; 5,3 и 5,8 ммоль/л соответственно; лактат – 2,2; 2,65 и 1,82 ммоль/л соответственно (норма – 1,0–1,9); пируват – 0,14; 0,23 и 0,2 ммоль/л соответственно (норма – 0,09–0,12).

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

На ЭКГ – правопредсердная аритмия с ЧСС 84–110 уд/мин, горизонтальная ЭОС, транзиторное замедление в/желудочкового проведения, перегрузка левого желудочка, нарушение процессов реполяризации и явления гипоксии миокарда (элевация ST, высокие зубцы T). Стоя – правопредсердная

Информация о препарате

ЗЛКАР® (ПИК-ФАРМА), Россия
левокарнитин

раствор для приема внутрь 300 мг/мл
стеклянный флакон – 100 мл, 50 мл, 25 мл,
пластиковый флакон – 25 мл №10

ФАРМАКОДИНАМИКА

L-карнитин – природное вещество, родственное витаминам группы B. Участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика длинноцепочечных жирных кислот (пальмитиновой и др.) из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются процессу β-окисления с образованием аденозинтрифосфорной кислоты и ацетил-КоА. Улучшает белковый и жировой обмен, повышает секрецию и ферментативную активность желудочного и кишечного соков, улучшает усвоение пищи, снижает избыточную массу тела и уменьшает содержание жира в мышцах. Повышает устойчивость к физическим нагрузкам, угнетает образование кетокислот и анаэробный гликолиз, уменьшает степень лактатацидоза, способствует экономному расходованию гликогена и увеличивает его запасы и печени и мышцах. Оказывает анаболическое и липолитическое действие. Нормализует повышенный основной обмен при гипертиреозе: является периферическим (косвенным) антагонистом действия тиреоидных гормонов, а не прямым ингибитором функции щитовидной железы. Улучшает обмен веществ и энергообеспечение тканей.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хорошо всасывается в кишечнике, концентрация в плазме крови достигает максимума через 3 ч и сохраняется в терапевтическом диапазоне в течение 9 ч. Легко проникает в печень, миокард, медленнее – в мышцы. Выводится почками, преимущественно в виде ацильных эфиров.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат применяется в составе комплексной терапии.

- интенсивные физические нагрузки и психоэмоциональные нагрузки: для повышения работоспособности, выносливости, снижения утомляемости, в том числе, у пожилых лиц;
- в период реабилитации после перенесённых заболеваний и хирургических вмешательств, травм, в том числе, для ускорения регенерации тканей;
- комплексная терапия хронического гастрита и хронического панкреатита с пониженной секреторной функцией;

- комплексная терапия кожных заболеваний (псориаз, себорейная экзема, очаговая склеродермия и дискоидная красная волчанка);
- гипертиреоз легкой степени;
- неврологические проявления при сосудистых, токсических и травматических поражениях головного мозга;
- синдром нервной анорексии;
- заболевания, сопровождающиеся недостатком карнитина или его повышенной потерей (миопатии, кардиомиопатии, митохондриальные заболевания, наследственные заболевания с сопутствующей митохондриальной недостаточностью) – для восполнения его дефицита в составе комплексной терапии;
- в педиатрической практике (лечение детей до 3-х лет под наблюдением врача): при выхаживании недоношенных младенцев, новорожденных, перенесших родовую травму или асфиксию; детям с вялым сосательным рефлексом и низкой прибавкой массы тела; сниженным мышечным тонусом, при недостаточном развитии двигательных и психических функций, а также с целью профилактики этих нарушений у детей «группы риска»; при задержке роста и недостатке массы тела у детей и подростков до 16 лет;
- у взрослых в спортивной медицине и при интенсивных тренировках (в период тренировочного процесса при отработке аэробной производительности): для улучшения скоростно-силовых показателей и координации движений, для увеличения мышечной массы и редукции жировой массы тела, для профилактики посттравматического синдрома (ускорения восстановительных процессов после физических нагрузок), при травматических повреждениях с целью ускорения регенерации мышц.

Разделы: Противопоказания, Способ применения и дозы, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

тахикардия с ЧСС 110–120 уд/мин, ухудшение процессов реполяризации.

На ЭХО-КГ выявлены признаки дилатационной кардиомиопатии с умеренной гипертрофией левого желудочка, снижением сократительной способности миокарда: конечный диастолический диаметр левого желудочка (КДДЛЖ) 41–35 мм (норма – до 32 мм), фракция выброса – 42–51% (норма – 65%), толщина межжелудочковой перегородки (Тмжп) – 6–9–11 мм (норма – до 6 мм), задней стенки левого желудочка (Тзслж) – 6–9–11 мм (норма – до 6 мм).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ), размеры и структура печени не изменены.

Диагноз основной: Подострый миокардит, недостаточность кровообращения 1 степени. Диагноз сопутствующий: Острый бронхит.

Проведена антибактериальная терапия (6 дней), курс противовоспалительной терапии преднизолоном – 15 мг/сут 14 дней с последующей постепенной отменой, капотен – до 2 мг 3 раза в день, панангин – 1 таб. 3 раза в день, предуктал – 1/4 таблетки 1 раз в день, Элькар – 15 капель 3 раза в день, актовегин – 1,0 мл в/м №8. При выписке отмечена значительная положительная динамика в виде нормализации сократительной функции миокарда (фракция выброса 72–74%) и размеров полости левого желудочка (КДДЛЖ – 32 мм), уменьшения степени гипертрофии миокарда левого желудочка (Тмжп – 5–9 мм, Тзслж – 7–10 мм) преимущественно в средней трети. Продолжено лечение нестероидными противовоспалительными средствами.

Через 2 мес при контрольном ЭХО-КГ обследовании на фоне острого бронхита отмечено ухудшение всех параметров без признаков сердечной недостаточности. С целью исключения аутоиммунного поражения миокарда на фоне хронического течения миокардита проведено определение аутоантител к миокарду. Получены следующие результаты: антинуклеарный фактор отрицательный, антитела к антигенам эндотелия – 1:40 (норма – 1:40), кардиомиоцитов – 1:160 (норма – 1:40), гладкой мускулатуры – 1:40 (норма – 1:40), волокон проводящей системы сердца – 1:320 (норма – 1:40), что потребовало назначения повторного курса преднизолона в дозе 20 мг/сут с быстрой положительной динамикой. Подобные ухудшения повторялись при присоединении ОРЗ и бронхита. На фоне антибактериального лечения и терапии преднизолоном 12,5 мг/сут состояние улучшалось с нормализацией показателей ЭХО-КГ.

Ребенок проконсультирован эндокринологом. Установлен диагноз: соматогенная задержка роста, вторичный гипокортицизм. Рекомендовано лечение кортефом (гидрокортизон). Мальчик стал активнее, снизилась утомляемость. Однако в возрасте 3 лет отмечена отрицательная динамика состояния, и ребенок был вновь госпитализирован в отделение кардиологии института.

Состояние при поступлении средней тяжести. Отстает в физическом развитии: длина тела – 90 см (<25 перценти), масса – 11 кг (<3 перценти). Кожа бледная, цианоз носогубного треугольника, мышечная гипотония. Частота дыхания – 30–32 в мин. ЧСС – 100 в мин, артериальное давление – 85/46 мм рт. ст., границы сердца расширены влево до +2,0 см от среднеключичной линии, тоны несколько приглушены, ритмичные, систолический шум по левому краю грудины. Живот мягкий, безболезненный, печень +1,5 см, эластичная, стул нормальный.

При обследовании в биохимическом анализе крови выявлено умеренное повышение показателей ЛДГ – 543 Ед/л, КФК – 220 Ед/л при нормальном

уровне трансаминаз и глюкозы. Показатели гормонов щитовидной железы не изменены.

На ЭКГ – синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений 118–108 в мин, перегрузка левого желудочка, нарушение процессов реполяризации, нельзя исключить явления гипоксии миокарда (элевация ST, высокие зубцы T).

ЭХО-КГ: расширение полости левого желудочка – КДДЛЖ 39 мм (норма – до 34 мм), умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка (Тмжп – 9–10 мм, Тзслж – 7–10 мм), умеренное снижение общей сократительной способности миокарда левого желудочка (фракция выброса снижена до 46–47% в базальном отделе, до 41–45% – в средней трети, до 42–50% – в верхушечном отделе), гипокинез миокарда левого желудочка от незначительного до выраженного во всех сегментах, акинез в верхнем боковом и заднем сегментах, резкое снижение (до 1–2 см/с) систолической скорости движения миокарда в задних и боковых сегментах.

По данным УЗИ определяется увеличение размеров печени (правая доля – 9,4 см; 1-й сегмент – 26%), выступает на 2,5–3 см, эхогенность не изменена. Увеличены размеры селезенки (7,4х3,3 см).

При впервые проведенном исследовании спектра аминокислот и ацилкарнитинов крови методом тандемной хроматомасс-спектрометрии (Agilent 6410 QQQ, США) обращал внимание крайне низкий уровень свободного карнитина – 2,9 мкмоль/л (норма 20–60) и низкое содержание ацетилкарнитина – 1,9 мкмоль/л (норма 2–50). Суммарное количество ацилкарнитинов также было резко снижено – 2,7 мкмоль/л (норма >18). Изменение этих показателей дало основание заподозрить заболевание из группы наследственных дефектов обмена жирных кислот.

Известно, что выраженный вторичный дефицит карнитина, характерный для болезней окисления жирных кислот, вызывает тотальное снижение в биологических жидкостях концентрации всех соединений карнитина. Это не позволяет при тандемной масс-спектрометрии выявить диагностически значимое накопление отдельных ацилкарнитинов и приводит к ложно-отрицательным результатам. Поэтому не только с лечебной, но и с диагностической целью ребенку был назначен Элькар 500 мг/сут. При повторном исследовании через 10 дней обнаружено незначительное повышение уровня свободного карнитина в крови до 5,6 мкмоль/л при отсутствии накопления отдельных ацилкарнитинов. Суммарное количество ацилкарнитинов оставалось низким. Анализ органических кислот мочи не выявил дикарбоновую ацидурию. Представленные данные позволили исключить все формы дефектов транспорта и окисления жирных кислот и указывали на наличие у ребенка первичного системного дефицита карнитина.

Таким образом, у ребенка, родившегося от родственного брака, в клиническом статусе имели место следующие нарушения: слабость, утомляемость, задержка физического развития, мышечная гипотония, дилатационная кардиомиопатия, увеличение размеров печени. При обследовании определялись изменения лабораторных показателей: анемия, гипогликемия, гиперферментемия с повышением активности КФК, ЛДГ и трансаминазы, крайне низкий уровень всех соединений карнитина (общего, свободного и связанного, в частности ацетилкарнитина). Перечисленные клинические и лабораторные признаки характерны для системного дефицита карнитина. В лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра РАМН (проф. А.В.Поляков) было осуществлено молекулярно-генетическое исследова-

ние гена SLC22A5 и выявлена делеция (в гомозиготном состоянии), затрагивающая экзоны 8, 9, 10, что подтвердило установленный диагноз.

Ребенку продолжено лечение Элькаром, доза которого увеличена до 800 мг/сут, дополнительно назначено в/м введение Элькара (500 мг/мл) по 5 мл №10 1 раз в 2–3 мес. Рекомендован дробный режим питания, обогащение рациона крахмал-содержащими продуктами, предупреждение голодания. При осмотре в динамике в течение 2 лет отмечено выраженное улучшение самочувствия и состояния мальчика. Жалоб не предъявляет. Физическое развитие среднее (вырос на 19 см). Мышечный тонус физиологический.

Отмечена значительная положительная динамика со стороны сердца. По данным ЭХОКГ, размеры полостей сердца не увеличены (КДЛАЖ – 36–37 мм), сократительная способность в пределах нормы (фракция выброса – 73–78%), признаков гипертрофии миокарда не выявлено (ТМЖП – 7 мм, ТЗСЛЖ – 7 мм). По данным УЗИ, увеличения размеров печени не выявлено, эхогенность органа не изменена. Размеры селезенки в пределах нормы.

В биохимическом анализе крови отмечена нормализация параметров ЛДГ (243 Ед/л) и КФК (170 Ед/л). Показатели трансаминаз и глюкозы также в пределах нормативных значений. Ведется контроль спектра карнитинов крови – свободный карнитин сохраняется на уровне 15 мкмоль/л (норма 20–60), нормализовалось содержание ацилкарнитина и суммарного количества ацилкарнитинов.

В заключение следует подчеркнуть, что у представленного нами ребенка кардиомиопатия, отставание физического развития и другие клинические нарушения имели метаболическое происхождение и были обусловлены наличием первичного системного дефицита карнитина, редко встречающегося (орфанного) генетически детерминированного заболевания, впервые диагностированного в Российской Федерации. Именно поэтому наблюдалось прогрессирующее течение болезни с нестойким эффектом проводимого противовоспалительного лечения. В отличие от ряда орфанных болезней, не поддающихся терапии, при данной патологии отмечена высокая эффективность препаратов левокарнитина, подтвержденная и нашим собственным наблюдением. Педиатрам и кардиологам в их клинической практике при проведении дифференциальной диагностики следует учитывать группу наследственных метаболических заболеваний.

Литература

- Новиков П.В. Редкие (орфанные) наследственные и врожденные болезни у детей: проблемы и задачи на современном этапе. *Вопр практ педиатрии*. 2011; 1: 34–44.
- 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.

- Bonnet D., de Lonlay P., Gautier I. et al. Efficiency of metabolic screening in childhood cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 1998; 19: 5: 790–793.
- Леонтьева И.В. Кардиомиопатии при первичной митохондриальной патологии. *Леч врач*. 2002; 7–8: 58–68.
- 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.
- Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика и лечение наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей. *Росс вестн педиатол и педиатр*. 2009; 2: 51–65.
- 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.
- Sharma S., Black S.M. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2009; 6: 1–4: e31–e39.
- Das A.M., Steuerwald U., Illsinger S. Inborn Errors of Energy Metabolism Associated with Myopathies. *J Biomed Biotechnol*. 2010; 2010: 340849.
- Wang C., Sadovova N., Ali H.K. et al. L-carnitine protects neurons from 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neuronal apoptosis in rat forebrain culture. *Neuroscience*. 2007; 144: 1: 46–55.
- Oyanagi E., Yano H., Kato Y. et al. L-Carnitine suppresses oleic acid-induced membrane permeability transition of mitochondria. *Cell Biochem Funct*. 2008; 26: 7: 778–786.
- Houten S.M., Wanders R.J.A. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *Inher Metab Dis*. 2010; 33: 5: 469–477.
- 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.
- Pollitt R.J. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation. *J Inher Metab Dis*. 1995; 18: 473–490.
- 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.
- Amat di San Filippo C., Taylor M.R., Mestroni L. et al. Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Mol Genet Metab*. 2008; 94: 2: 162–166.
- 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.
- 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.
- Pelteková V. D., Wintle R. F., Rubin L. A. et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nature Genet*. 2004; 36: 471–475.
- 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.
- 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.