

УДК 577.21

НАСЛЕДУЕМЫЙ ДЕФИЦИТ КАРНИТИН ПАЛЬМИТОИЛТРАНСФЕРАЗЫ 1А ТИПА, КАК ОДИН ИЗ ВАРИАНТОВ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ С НАРУШЕНИЕМ БЕТА-ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ: ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА**Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н., Шубина М.В.***ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»,
Красноярск, e-mail: child@impr.ru*

Наследуемые дефекты бета-окислации жирных кислот включают в себя группу по меньшей мере 12 заболеваний, характеризующиеся дефицитом отдельных ферментов или транспортеров. Большинство из этих заболеваний имеют различающиеся возраст начала и клинической тяжести. Симптоматика чаще всего является эпизодической и проявляется на фоне вирусных инфекций, физиологического стресса или пролонгированной физической нагрузки. В зависимости от характера генетического дефекта пациенты развивают гипокетонемическую гипогликемию, кардиомиопатию, рабдомиолиз, нарушение функции печени или внезапную смерть. Диагноз основывается на оценке специфических биохимических маркеров (ацетилкарнитиновый профиль периферической крови). Превентивные мероприятия эффективно предупреждают тяжелые клинические проявления, включая внезапную смерть.

Ключевые слова: грудные дети, новорожденные, жирные кислоты/метаболизм, митохондриальные болезни/классификация, карнитин пальмитойлтрансферазы дефицит, диагноз, лечение

INHERITED DEFICIENCY OF CARNITINE PALMITOYLTRANSFERASE 1A, AS ONE OF THE VARIANTS OF MITOCHONDRIAL FATTY-ACID OXIDATION DISORDERS WITH IMPAIRED FATTY ACIDS BETA OXIDATION: DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC TACTICS**Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N., Shubina M.V.***Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute
of medical problems of the North», Krasnoyarsk, e-mail: child@impr.ru*

Inherited defects in mitochondrial fatty-acid beta-oxidation comprise a group of at least 12 diseases characterized by distinct enzyme or transporter deficiencies. Most of these diseases have a variable age of onset and clinical severity. Symptoms are often episodic and associated with mild viral illness, physiologic stress, or prolonged exercise that overwhelms the ability of mitochondria to oxidize fatty acids. Depending on the specific genetic defect, patients develop fasting hypoketotic hypoglycemia, cardiomyopathy, rhabdomyolysis, liver dysfunction, or sudden death. The diagnosis is based on finding an accumulation of specific biochemical markers such as acylcarnitine metabolites in blood. Therapeutic approaches are generally effective in preventing severe symptomatic episodes, including sudden death.

Keywords: infants, newborns, fatty acids/metabolism, mitochondrial diseases/classification, carnitine palmitoyltransferase deficiency, diagnosis, treatment

Наследуемый дефицит карнитин пальмитойлтрансферазы входит в группу митохондриальных болезней с нарушением бета-окисления жирных кислот. Врожденные дефекты окислации жирных кислот, особенно интенсивно изучающиеся в последние 10–15 лет, насчитывают, по меньшей мере, 12 заболеваний, согласно количеству ферментов, участвующих в процессе окисления. Указанные метаболические дефекты могут иметь серьезные клинические последствия в виде гипогликемических судорог, повреждения мышц, метаболического ацидоза и поражения печени. Считается, что такие клинические состояния, как рабдомиолиз после физической нагрузки, неясная печеночная энцефалопатия и гипокетонемическая гипогликемия с судорожным синдромом в раннем младенческом возрасте, в большинстве случаев ассоциированы с врожденными дефектами митохондри-

ального окисления жирных кислот. Кроме того, известно, что часть случаев синдрома внезапной смерти младенческого возраста ассоциирована с наличием мутаций, характерных для митохондриальных болезней.

Значительный прогресс в изучении указанных заболеваний был достигнут в последнее десятилетие, что связано с активным внедрением неонатального скрининга с использованием тандемной масс-спектрометрии и генетического тестирования.

Эпидемиология. В целом, каждая из митохондриальных болезней с нарушением бета-окисления жирных кислот встречается редко, однако вся группа занимает значительную долю среди наследуемых дефектов метаболизма. Например, результаты крупномасштабного исследования, проведенного в Великобритании в 1998–2003 гг., показали следующую распространенность

и структуру наследуемых дефектов метаболизма [10]:

- Митохондриальные болезни (в том числе, болезни нарушения бета-окисления жирных кислот) – 20.3 на 100 000;

- Лизосомальные болезни накопления – 19.3 на 100 000;

- Нарушения обмена аминокислот (исключая фенилкетонурию) – 18.7 на 100 000;

- Органические ацидемии – 12.6 на 100 000;

- Фенилкетонурия – 8.1 на 100 000;

- Пероксисомные болезни – 7.4 на 100 000;

- Болезни накопления гликогена – 6.8 на 100 000;

- Болезни нарушения цикла мочевины – 4.5 на 100 000.

Митохондриальное бета-окисление жирных кислот обеспечивает углеродными субстратами процесс глюконеогенеза и энергетические потребности в фазу голодания организма. В печени процесс бета-окисления генерирует ацетил-КоА (коэнзим А), что поддерживает глюконеогенез и кетогенез (образование бета-гидроксибутирата и ацетоацетата). В мышцах бета-окисление критически необходимо для вовлечения ацетил-КоА в цикл Кребса и обеспечение энергетических потребностей, но в мышечной ткани кетоновые тела почти не образуются. Ткани головного мозга крайне нуждаются в бета-окислении для энергопродукции, одновременно утилизируя для этих же целей кетоны, синтезированные в печени. Если при голодании печень не синтезирует кетоновые тела в нужном количестве, головной мозг испытывает метаболический шок, клинически проявляющийся нарушением сознания и судорогами.

Жирные кислоты (ЖК) с различной длиной углеродной цепи (коротко-, средне- и длинноцепочечные) являются компонентами триглицеридов и фосфолипидов. Основным источником жирных кислот во время голодания являются триглицериды жировой ткани, которые расщепляются под влиянием липаз (ингибируются инсулином), далее жирные кислоты поступают в печень и активируются путем присоединения ацетил-КоА и формирования комплекса ацетил-КоА-ЖК (процесс этерификации, специфический для каждой жирной кислоты). Комплекс ацетил-КоА-ЖК формируется в цитоплазме гепатоцитов, но для проникновения в митохондрии длинноцепочечных ЖК необходим отдельный метаболический путь с участием карнитина и специфических ферментов.

Метаболический путь с участием карнитин пальмитоилтрансферазы (СРТ). Во время фазы насыщения организма фермент ацетил-КоА карбоксилаза акти-

вен и конвертирует ацетил-КоА (коэнзим А) в малонил-КоА, который ингибирует активность СРТ 1 типа. Во время фазы голодания глюкагон деактивирует ацетил-КоА карбоксилазу путём фосфорилирования. Концентрация малонил-КоА падает, что активирует СРТ1, которая, находясь на внешней стороне мембран митохондрий, заменяет молекулы КоА на карнитин в цитоплазматических **длинноцепочечных** жирных кислотах (ДЖК). Комплекс карнитин-ДЖК перемещается на внутреннюю часть мембран митохондрий, где посредством СРТ 2 типа происходит обратная замена карнитина на ацетил-КоА и комплекс ацетил-КоА-ДЖК поступает во внутренние компартменты митохондрий для участия в процессе бета-окисления жирных кислот. Процесс переноса длинноцепочечных ЖК через мембрану митохондрий с участием карнитина и соответствующих ферментов носит условное название «карнитиновый шаттл» (рис. 1).

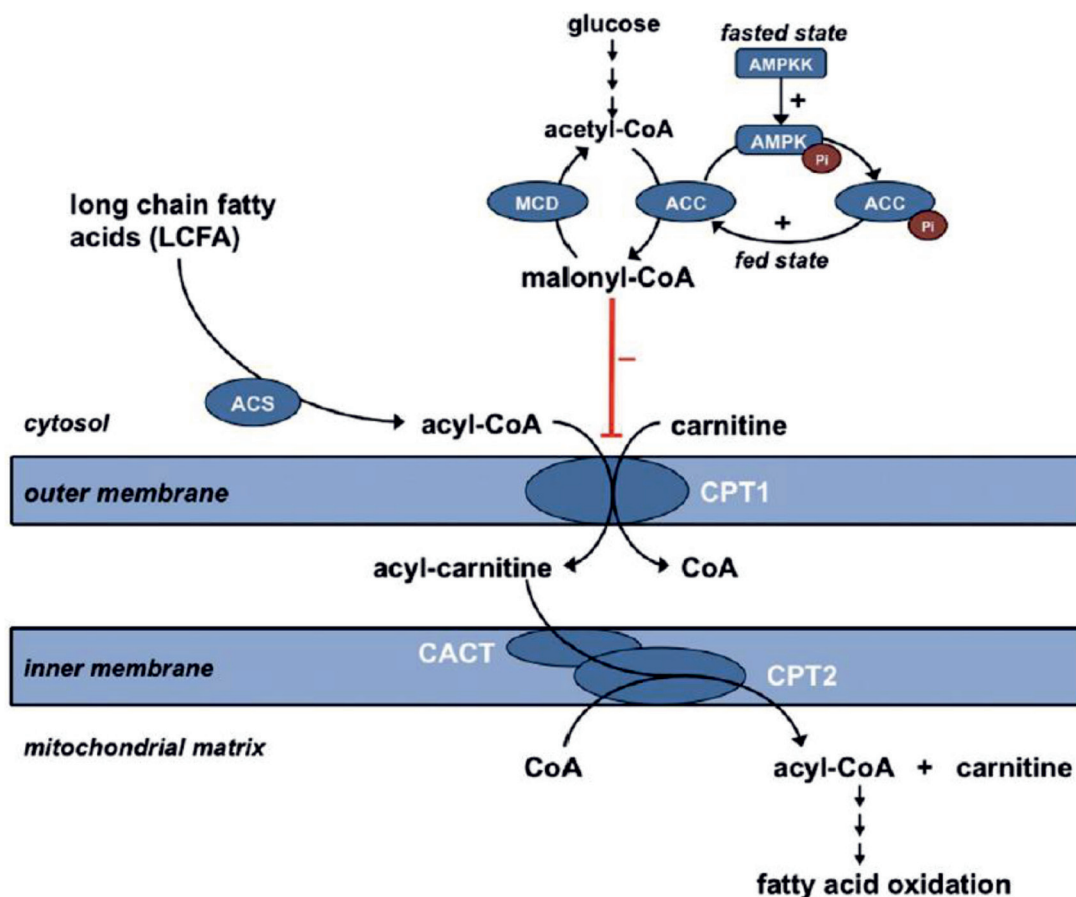
В отличие от длинноцепочечных жирных кислот (С16-18), коротко- и среднецепочечные жирные кислоты не нуждаются в «карнитиновом шаттле» и способны прямо проникать через митохондриальную мембрану. Эта их способность используется в терапевтических целях путем диетического замещения при состояниях, которые связаны с тем или иным нарушением «карнитинового шаттла» (системный дефицит карнитина, дефицит СРТ 1 и 2 типов и т.д.).

Дефицит ацетил-КоА дегидрогеназы **среднецепочечных** жирных кислот (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase, MCAD дефицит) считается самым частым и изученным дефектом окисления ЖК (частота составляет 1:4000–1:10000 новорожденных в северной Европе). Эксперты поставили этот метаболический дефект на первое место в очень широком списке претендентов для создания программы неонатального скрининга метаболических болезней в Европе [9]. Клинические проявления включают в себя гипокетонемическую гипогликемию на фоне катаболического стресса (голодание, инфекция, рвота, диарея, лихорадка), могут быть судороги и кома. У выживших после комы пациентов отмечается умеренный психоневрологический дефицит, гепатомегалия. Медиана возраста первых проявлений – 1,5 года (варьирует от новорожденных до подросткового возраста). Считается, что с возрастом метаболические кризы становятся реже и исчезают у многих выживших пациентов после 5 лет. Однако при отсутствии диетической коррекции, повторяющиеся гипогликемические кризы могут приводить к задержке психомоторного

развития и трудностями в обучении. В то же время, недавно опубликованные данные неонатального скрининга показывают,

что многие случаи протекают асимптомно, хотя у носителей дефекта смертность превышает популяционную в 5 раз.

S.A Collins et al. / Molecular Genetics and Metabolism 101 (2010) 200–204



Метаболический путь с участием карнитин пальмитоилтрансферазы (CPT)

Дефекты бета-окисления **длинноцепочечных** жирных кислот можно разделить на 4 группы, имеющие различающиеся клинические проявления и подходы к терапии:

1. Дефект карнитинового транспортера, ведущий к дефициту карнитина – дефицит OCTN2 (organic cation carnitine transporter 2).

2. Дефекты вышеописанного «карнитинового шаттла» – дефициты CPT1 и CPT2 (carnitine palmitoyl-CoA transferase 1 and 2), дефицит CACT (carnitine acylcarnitine translocase).

3. Дефекты непосредственно процесса бета-оксидации – дефицит VLCAD (very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase), дефицит LCHAD (long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase), дефицит mTFP (mitochondrial trifunctional protein), дефицит LKAT (long-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase), дефицит ACAD9 (acyl-CoA dehydrogenase 9).

4. Множественный дефицит ацил-CoA дегидрогеназ – MAD (multiple acyl-CoA

dehydrogenase) дефицит. Митохондриальные болезни с нарушением бета-окисления жирных кислот в большинстве случаев имеют аутосомно-рецессивный характер наследования, клинические проявления чаще всего интермиттирующие и выявляются в периоды повышенной энергетической потребности. Кризы могут быть связаны с голоданием, стрессом (например, инфекцией) и интенсивной физической нагрузкой. Для большинства указанных метаболических дефектов описаны одна или несколько каузальных мутаций, формирующие различающиеся по степени выраженности клинических проявлений фенотипы.

N. Gregersen с соавт. [6] предложили выделять три клинических фенотипа наследуемого дефицита окисления длинноцепочечных жирных кислот:

1. Ранняя, часто неонатальная, манифестация с тяжелым течением. Фенотип

характеризуется наличием кардиомиопатии (может быть с перикардитом), печеночной энцефалопатии (близкой по клинико-лабораторным проявлениям к синдрому Рея) или тяжелой гипокетонемической гипогликемии (могут быть судороги и кома). Также возможно и различное сочетание указанных синдромов. Общая летальность без лечения составляет 40–80%, смерть может наступить в первые дни жизни, хотя внутриутробные проявления чаще всего отсутствуют. Кардиомиопатия полностью обратима при восполнении энергодефицита диетическим добавлением среднецепочечных жирных кислот. Гипогликемия также может быть предупреждена более частыми кормлениями и контролем избыточного катаболизма (добавление в пищу легкоусвояемых углеводов, например, термически не обработанного кукурузного крахмала во время инфекций и других интеркуррентных заболеваний; в более старшем возрасте – избегание голодания, употребления алкоголя (особенно «на голодный желудок»), резкого диет-опосредованного похудения, профессиональных занятий спортом и особых протоколов ведения беременности [11]).

2. Манифестация в первые годы жизни с относительно нетяжелым течением. В основном проявляется гипокетонемической гипогликемией при стрессовых условиях (голодание, инфекции) и гепатомегалией вследствие гепатостеатоза. Клинические проявления весьма похожи на MCAD дефицит (см. выше). При соответствующем лечении прогноз благоприятный с полной

реверсией стеатоза. Терапия такая же, как и при первом фенотипе.

3. Поздняя манифестация (подростки, взрослые) с преобладанием мышечных симптомов. Характеризуется эпизодами мышечной слабости, болей в мышцах и рабдомиолиза после физической нагрузки. Характерна острая или персистирующая гиперферментемия (увеличение концентраций креатинфосфокиназы, аминотрансфераз). Анамнез иногда указывает на наличие признаков 1 или 2 фенотипов в раннем детстве. Соответствующие профилактические меры (легкоусвояемые углеводы перед предполагаемой нагрузкой, запрет на занятия профессиональным спортом) позволяют избежать потенциально фатально-го рабдомиолиза.

Ассоциация клинических проявлений с метаболическим дефектом при врожденных нарушениях митохондриального окисления жирных кислот показана в таблице.

Проведенный в последние годы неонатальный скрининг показал, что многие дети с наличием метаболического дефекта окисления длинноцепочечных жирных кислот (VLCAD – оказался самым частым выявляемым дефектом из этой группы, а также CPT1 и CPT2) остаются бессимптомными на протяжении длительного периода наблюдения [12]. Некоторые VLCAD позитивные пациенты со временем развивают симптомы миопатии. Считается, что в основе благоприятного клинического течения митохондриальных болезней может лежать относительно высокая резидуальная активность затронутого дефектом фермента [12].

Ассоциация клинических проявлений с метаболическим дефектом при врожденных нарушениях митохондриального окисления жирных кислот)

Гипокетонемическая гипогликемия после голодания/катаболического стресса	PCD = primary carnitine deficiency, CACT, CPT1, CPT2, LCHAD, MCAD, SCAD, MTP, VLCAD, ACAD9
Рабдомиолиз, мышечная слабость, миалгии	CPT2, VLCAD, ACAD9, LCHAD, MTP
Кардиомиопатия	PCD, CACT, CPT2, VLCAD, ACAD9, MTP, LCKAT, 2.4-dienoyl-CoA reductase?
Периферическая нейропатия	LCHAD, MTP
Гипогликемия без голодания (гиперинсулинизм)	HAD
Осложнения беременности (HELLP или AFLP синдромы)	LCHAD, MTP

Последние данные показывают, что обсуждаемые митохондриальные болезни могут манифестировать и во взрослом возрасте. Наиболее частые проявления включают в себя: необъяснимую другими факторами метаболическую кому после голодания или употребления алкоголя (нередко заканчивается летально), кардиомиопатию с аритми-

ями, гепатостеатоз, миопатию (в том числе, при MCAD), осложненное течение беременности [8]. В частности, описана связь дефектов окисления жирных кислот с формированием HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) и AFLP (acute fatty liver of pregnancy) синдромов у беременных [11].

Общий диагностический подход. Клиницист должен заподозрить один из вариантов митохондриальных болезней с нарушением бета-окисления жирных кислот во всех случаях наличия гипогликемии голодания, рабдомиолиза, кардиомиопатии и печеночной энцефалопатии. Дифференциальный диагноз включает в себя большое количество врожденных метаболических расстройств со сходной клинической симптоматикой: органические ацидемии, болезни нарушения цикла мочевины, болезни накопления гликогена, митохондриальные миопатии и кардиомиопатии и различные варианты печеночной энцефалопатии [7].

Отдельно следует упомянуть митохондриальные миопатии и кардиомиопатии. Данную группу составляют синдромы Кернса-Сейра, Лея, MELAS (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактатацидоз, инсультоподобные приступы), MERRF (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, разорванные красные фибриллы), NARP (нейропатия, атаксия, пигментный ретинит), лактатацидоз и другие виды митохондриальной миопатии [1]. Эти заболевания обычно отличаются тяжестью течения, манифестацией преимущественно в детском возрасте, иногда в неонатальном периоде, хотя известны некоторые формы патологии, проявляющиеся у взрослых. Основные клинические симптомы включают: задержку развития, гипотонию, резкую мышечную слабость, беспокойство или сонливость, судороги, дыхательные расстройства (нейродистресс-синдром), атаксию, кардиомиопатию, нарушение сердечного ритма, нередко офтальмоплегию, нистагм, атрофию зрительных нервов, пигментный ретинит, иногда снижение слуха. Общим для всех этих заболеваний признаком является выраженный ацидоз, накопление молочной (лактат) и пировиноградной кислот (пируват) в крови и моче [1].

В острый период метаболического криза ключевым (простым и информативным) лабораторным признаком митохондриальных болезней с нарушением бета-окисления жирных кислот является выявление **гипокетонурии** на основании определения концентрации кетонов в первой утренней порции мочи на фоне утренней **гипогликемии** (натошак), а иногда и без снижения уровня глюкозы. В межприступный период установить правильный диагноз можно с помощью анализа профиля ацетилкарнитинов плазмы крови или мочи, что, как правило, проводится с помощью метода тандемной масс-спектрометрии. У некоторых пациентов изменения ацетилкарнитинового профиля могут оказаться субнор-

мальными и малоинформативными. Таким детям показана биопсия кожи с выделением культуры фибробластов и непосредственного определения активности ферментов в клетках (метод считается приближенным к «золотому стандарту» при этой группе заболеваний). Наконец, определенную помощь может принести генетический анализ на наличие соответствующих мутаций, хотя информативность метода может оказаться недостаточной, поскольку не все каузальные мутации могут быть известны к моменту проведения анализа.

Внедренный в последние годы во многих странах Северной Америки и Западной Европы неонатальный скрининг сухих пятен крови («dried blood spot») с помощью метода тандемной масс-спектрометрии позволяет своевременно диагностировать многие врожденные нарушения метаболизма, включая нарушения бета-окисления жирных кислот. В случае диагностирования заболевания у пробанда соответствующее обследование (ацетилкарнитиновый профиль и генетический анализ на наличие возможных мутаций) показано для его близких родственников. Возможно проведение пренатальной диагностики для максимально раннего проведения превентивной терапии или решения вопроса о прерывании беременности. При этом клиницисту нужно помнить о возможности ложно-негативного результата метаболического скрининга новорожденных и вероятности спорадических случаев мутации при анализе генеалогического анамнеза.

Наследуемый дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы 1А типа (Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency, CPT 1A). Как указывалось выше выделяют карнитин пальмитоилтрансферазу 1 типа (локализована на внешней мембране митохондрии) и 2 типа (локализована на внутренней мембране митохондрии). Оба фермента участвуют в «карнитиновом шаттле» (рисунок), однако их врожденный дефицит имеет различные клинические проявления. Если дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы 1 типа чаще всего клинически проявляется в виде гипокетонемической гипогликемии в грудном возрасте, то дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы 2 типа наиболее часто проявляется рабдомиолизом в подростковом и взрослом возрасте (хотя возможны и «инфантильный вариант» близкий по клиническим проявлениям к дефициту фермента 1 типа, а также «неонатальный вариант» с кардиомиопатией, гепатомегалией, дисморфичными признаками, часто фатальный).

В организме человека имеется три формы карнитин пальмитоилтрансферазы

I типа: А – печеночная (небольшое количество также выявляется в почках, лейкоцитах, фибробластах, головном мозге), В – мышечная (также содержится в белой жировой ткани) и С – локализованная в головном мозге и яичках. У человека описан только врожденный дефицит формы 1А (печеночной изоформы).

Дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы 1А типа делает невозможным использование длинноцепочечных жирных кислот в качестве источника энергии (см. выше). Первые симптомы появляются в интервале от периода новорожденности до 18 месяцев жизни. Провоцирующими факторами являются голодание, лихорадка, рвота, диарея, дегидратация, что, как правило, ассоциировано с инфекцией. Клинически у ребенка наблюдается летаргия и судороги, которые могут прогрессировать, приводя к коме и летальному исходу. Могут появиться нарушения дыхательного цикла вплоть до апноэ. Часто отмечается гепатомегалия. Характерными лабораторными находками являются гипогликемия, гипокетонемия, гипераммонемия, увеличение печеночных аминотрансфераз и слабо выраженный метаболический ацидоз. Важно отметить, что снижение концентрации кетонов в моче может предшествовать гипогликемии. Уровень карнитина в плазме крови увеличен, при этом концентрация лактата остается нормальной (отличительный признак для дифференциальной диагностики с другими врожденными митохондриальными болезнями).

В целом, клиническая картина острого эпизода напоминает печеночную энцефалопатию при синдроме Рея. Персистирующее течение заболевания может проявляться трудно поддающимся коррекции рецидивирующим судорожным синдромом. После тяжелых и повторных эпизодов гипогликемии и судорог возможно формирование задержки психомоторного развития. Описана ассоциация дефицита карнитин пальмитоилтрансферазы 1А типа с синдромом внезапной смерти в младенческом возрасте (sudden infant death syndrome, SIDS) и HELLP синдромом беременных с весьма серьезным прогнозом.

Диагноз можно установить при анализе ацетилкарнитинового профиля, осуществленном с помощью метода тандемной масс-спектрометрии (MS/MS). Для заболевания характерно увеличение отношения $CO/(C16 + C18)$, где CO – концентрация свободного карнитина, а $C16$, $C18$ – концентрации соответствующих жирных кислот. Указанные изменения можно зарегистрировать уже при рождении (анализ

«сухих пятен крови»), хотя метаболический стресс во время родов и трансплацентарный транспорт карнитина могут влиять на результат, в связи с чем определение указанного отношения иногда рекомендуется проводить (повторять) после 14 суток жизни [3]. Подтверждающим тестом может быть оценка активности СРТ1А в культуре фибробластов кожи (обычно составляет 5–20% от нормы).

В 2001 году N.F. Brown с соавторами описали клинический случай часто рецидивирующих эпизодов мышечных спазмов, рвоты и потери сознания у мужчины, принадлежащим к одной из народностей коренного населения Крайнего Севера [2]. Анализ ферментного профиля пациента показал крайне низкую активность карнитин пальмитоилтрансферазы 1А типа в культуре фибробластов, а генетический анализ показал, что мужчина был гомозиготным по мутации с.1436С/Т, характеризующейся заменой пролина на лейцин в позиции 479 (P479L).

В 2008 году наличие такого же метаболического дефекта, ассоциированного с мутацией P479L, было описано C.R. Greenberg с соавт. у 7 детей двух семей коренного населения (инуиты) различных регионов Северной Канады [5]. Этими же авторами были обследованы 422 новорожденных в регионе, где проживала одна из семей. Неожиданно для самих авторов 294 ребенка оказались гомозиготами по P479L, 103 – гетерозиготами и только 25 из обследованных были гомозиготами по «нормальному», дикому для других ранее обследованных популяций гену [5]. При этом у подавляющего большинства гомо- и гетерозигот клинические проявления, характерные для классического варианта СРТ-1А дефицита, отсутствовали. Авторы сочли эти находки «парадоксом коренных народностей Севера», а этот вариант метаболического дефекта впоследствии назвали «**арктическим вариантом СРТ-1А дефицита**».

Несмотря на отсутствие симптомов классического СРТ-1А у большинства обследованных, последующее наблюдение за этими детьми позволило установить, что 7 гомозигот умерли в раннем возрасте (7/294), а среди гетерозигот смертность составила 3 из 103. Характерно, что в целом смертность среди грудных детей инуитов в три раза выше, чем общая смертность детей Канады. Дальнейшие популяционные исследования показали высоковероятную причинно-значимую связь мутации P479L с высоким риском младенческой смертности у детей коренного населения Арктических регионов

[4]. Таким образом, хотя большинство случаев «арктического варианта» СРТ-1А дефицита протекают бессимптомно, у некоторой части детей генетический дефект может приводить к метаболическому кризу на фоне банальных инфекций или голодания, что сопряжено с высоким риском летального исхода.

Терапевтическая тактика. Всем детям с диагностированным СРТ1А дефицитом должны быть рекомендованы профилактические мероприятия, направленные на предупреждение метаболических кризов, которые включают в себя:

1. Информирование родителей о наличии генетического дефекта, возможных его проявлениях и необходимости соблюдения режима питания. Родителям ребенка рекомендуется осведомлять всех медицинских работников, имеющих отношение к его здоровью, о наличии заболевания (желательно наличие составленного специалистом письменного уведомления с планом неотложных мероприятий). Рекомендуются частые профилактические осмотры с обязательной оценкой функции печени. При выявлении гепатомегалии и/или аминотрансфераземии протективные мероприятия должны быть интенсифицированы. Крайне желательно, чтобы каждый случай интеркуррентного заболевания (особенно с наличием лихорадки, рвоты, диареи) сопровождался тщательным врачебным контролем с определением уровня глюкозы и кетонов. При наличии клинических признаков (нарушения сознания, судороги) и/или гипогликемии необходима немедленная госпитализация, внутривенная коррекция уровня глюкозы и тщательный мониторинг витальных функций.

2. Родители должны быть информированы о клинических признаках метаболического криза, которые требуют немедленного обращения к врачу:

- избыточная сонливость;
- общая слабость;
- внезапные изменения поведения;
- раздражительность, крик, плач;
- снижение/отсутствие аппетита;
- нарушения дыхания (апноэ), судороги, потеря сознания (кома).

3. Рекомендуется следующая частота кормлений ребенка:

- до 3 месяцев жизни – каждые 3–4 часа;
- 4–10 месяцев – пауза между кормлениями в часах равна месяцу жизни ребенка (например, 4 мес. – 4 часа, 5 мес. – 5 часов и т.д.);
- 10–24 мес. жизни – не реже, чем каждые 10 часов;

- после 2 лет жизни – не реже, чем каждые 12 часов.

Указанная частота приемов пищи рекомендована для относительно здорового ребенка. Во время интеркуррентных заболеваний (инфекции, хирургические операции и т.д.) паузы между кормлениями не должны превышать 4–6 часов во всех возрастных группах. Для восполнения энергодефицита может использоваться раствор термически необработанного кукурузного крахмала.

Пациентам также рекомендуется обязательный прием пищи перед сном и после пробуждения. Для младших детей это может быть кукурузный крахмал, для старших детей – бутерброд.

1. Для классического варианта СРТ1А дефицита рекомендуется диета с уменьшенным количеством жиров и увеличенным количеством углеводов. Для «арктического варианта» СРТ1А дефицита, напротив, рекомендуется диета с увеличенным количеством жиров, оптимально – обогащенная омега-3 жирными кислотами [3].

2. Некоторыми авторами [3] рекомендуется использование в питании грудных детей среднецепочечных триглицеридов в виде специальных смесей:

- Портаген (Мид Джонсон, США);
- Алфаре (Нестле, Нидерланды);
- Пепти-Юниор (Нутриция, Нидерланды);
- Прегестимил (Мид Джонсон, США);
- Хумана ЛП+СЦТ (Хумана, Германия).

Старшим детям рекомендуется составление диет, с расчетом, чтобы не менее 1/3 общей калорийности составляли среднецепочечные жиры в виде специально обогащенных растительных масел. В то же время, при «арктическом варианте» СРТ1А дефицита протективная роль среднецепочечных жиров не является доказанной и необходимость такой диетической коррекции оспаривается некоторыми авторами.

При развившемся метаболическом кризе ребенок должен быть госпитализирован в отделение интенсивной терапии. Общая терапия – посиндромная. Гипогликемия обязательно мониторируется и корректируется внутривенным введением 5–10% раствором декстрозы (глюкозы). Некоторые авторы оправданным считают использование лечебных доз карнитина и рибофлавина.

В заключение хотелось бы отметить, что только своевременное выявление и грамотное ведение пациентов с врожденным дефицитом карнитин пальмитоилтрансферазы 1А типа позволяет добиться отсутствия или значительной минимизации клинических проявлений, обеспечить полноценное психомоторное развитие, а, зачастую, и сохранить больному ребенку жизнь.

Список литературы

1. Казанцева Л.З., Николаева Е.А. Клинические проявления, диагностика и возможности лечения важнейших генетически детерминированных заболеваний, связанных с патологией обмена органических кислот у детей // *Лечащий врач*. – 1999. – № 1. – С. 43–47.
2. Brown N.F., Mullur R.S., Subramanian I., Esser V., Bennett M.J., Saudubray J.M., Feigenbaum A.S., Kobari J.A., Macleod P.M., McGarry J.D., Cohen J.C. Molecular characterization of L-CPT I deficiency in six patients: insights into function of the native enzyme // *Journal of lipid research*. – 2001. – Vol. 42, № 7. – P. 1134–1142.
3. Dykema D.M. Carnitine palmitoyltransferase-1A deficiency: a look at classic and arctic variants // *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 23–27.
4. Gessner B.D., Gillingham M.B., Johnson M.A., Richards C.S., Lambert W.E., Sesser D., Rien L.C., Hermerath C.A., Skeels M.R., Birch S., Harding C.O., Wood T., Koeller D.M. Prevalence and distribution of the c.1436C->T sequence variant of carnitine palmitoyltransferase 1A among Alaska Native infants // *The Journal of pediatrics*. – 2011. – Vol. 158, № 1. – P. 124–129.
5. Greenberg C.R., Dilling L.A., Thompson G.R., Seargeant L.E., Haworth J.C., Phillips S., Chan A., Vallance H.D., Waters P.J., Sinclair G., Lillquist Y., Wanders R.J., Olpin S.E. The paradox of the carnitine palmitoyltransferase type 1a P479L variant in Canadian Aboriginal populations // *Molecular genetics and metabolism*. – 2009. – Vol. 96, № 4. – P. 201–207.
6. Gregersen N., Andresen B.S., Corydon M.J., Corydon T.J., Olsen R.K., Bolund L., Bross P. Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: Exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship // *Human mutation*. – 2001. – Vol. 18, № 3. – P. 169–189.
7. Kompare M., Rizzo W.B. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders // *Seminars in pediatric neurology*. – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 140–149.
8. Lang T.F. Adult presentations of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) // *Journal of inherited metabolic disease*. – 2009. – Vol. 32, № 6. – P. 675–683.
9. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system--executive summary. // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 117, № 5 Pt 2. – P. S296–307.
10. Sanderson S., Green A., Preece M.A., Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK // *Archives of disease in childhood*. – 2006. – Vol. 91, № 11. – P. 896–899.
11. Schatz U.A., Ensenauer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population // *Journal of inherited metabolic disease*. – 2010. – Vol. 33, № 5. – P. 513–520.
12. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening // *Journal of inherited metabolic disease*. – 2010. – Vol. 33, № 5. – P. 527–532.