

УДК 577.21

АРКТИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ВРОЖДЕННОГО ДЕФИЦИТА КАРНИТИН ПАЛЬМИТОИЛТРАНСФЕРАЗЫ 1А ТИПА: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н., Шубина М.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»,
Красноярск, e-mail: child@impn.ru

Дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы 1А типа относится к врожденным аутосомно-рецессивным дефектам метаболизма жирных кислот. Карнитин пальмитоилтрансферазы 1А типа – фермент, обеспечивающий организм энергией во время голодания или болезни. Пациенты (обычно в возрасте от рождения до 18 месяцев) имеют типичную клиническую симптоматику в виде гипокетонемической гипогликемии, нарушений сознания в сторону угнетения и судорог. Диагноз может быть установлен при проведении неонатального метаболического скрининга. Менее выраженные формы дефицита были недавно выявлены у коренных народностей Севера (инуиты). В статье рассматриваются эпидемиологические и патофизиологические аспекты «арктического варианта» дефицита карнитин пальмитоилтрансферазы 1А типа.

Ключевые слова: грудные дети, новорожденные, жирные кислоты/метаболизм, карнитин пальмитоилтрансферазы дефицит, арктический вариант

ARCTIC VARIANT OF CARNITINE PALMITOYLTRANSFERASE 1A DEFICIENCY: EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS

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@impn.ru

Carnitine palmitoyltransferase-1A deficiency is a defect of fatty acid metabolism that presents as an autosomal recessive inheritance. Carnitine palmitoyltransferase-1A is the rate-limiting enzyme that allows the body to process fats to provide energy during times of fasting and illness. Patients usually present between birth and 18 months of age following an illness with various symptoms including hypoketotic hypoglycemia, lethargy, and seizures. Diagnosis can be achieved through newborn metabolic screening. A milder form has been found to occur at a much higher incidence in the Inuit population. The article deals with the epidemiological and pathophysiological aspects of the «arctic variant» carnitine palmitoyltransferase-1A deficiency.

Keywords: infants, newborns, fatty acids/metabolism, carnitine palmitoyltransferase deficiency, arctic variant

Классический вариант дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы 1А типа (СРТ-1А) – редкое, врожденное, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу нарушение бета-окисления жирных кислот, относящееся к группе генетически детерминированных митохондриальных болезней. Дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы 1А типа впервые был описан в 1981 году P.F. Vouagneres с соавторами [2].

Последующими исследованиями было установлено, что дефектный ген локализован на хромосоме 11q13 с точной локализацией между позициями 13.1 и 13.2. Большинство описанных в литературе мутаций (общим числом более 20), приводящих к дефициту СРТ-1А являются частными («private mutations») – редкие и очень редкие мутации, обычно описываемые в пределах одной семьи) и представляют собой missense, nonsense, insertion и deletion варианты [1, 11]. К началу 2000-х годов в литературе было описано всего около 30 случаев этого наследственного заболевания.

В 2001 году N.F. Brown с соавторами описали клинический случай часто рецидивирующих эпизодов мышечных спаз-

мов, рвоты и потери сознания у мужчины, принадлежащим к одной из народностей коренного населения Крайнего Севера [3]. 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 С.Р. Greenberg с соавт. у 7 детей двух семей коренного населения (инуиты) различных регионов Северной Канады [7]. 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 [7]. 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 Р479L с высоким риском младенческой смертности у детей коренного населения Арктических регионов [6]. 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.

В последующие годы большим количеством исследований была показана высокая распространенность мутации Р479L среди различных популяций коренного населения арктических регионов, что не всегда коррелировало с результатами неонатального скрининга, проведенного с помощью метода тандемной масс-спектрометрии сухих пятен крови. Так, исследовательская группа под руководством профессора David Koeller выявила, что среди 633 детей коренных национальностей было 26.1 % гомозигот и 34.4 % гетерозигот по Р479L [6]. При этом ни в одном случае гомозиготное носительство гена не было ассоциировано с метаболическим дефектом, оцененным с помощью тандемной масс-спектрометрии периферической крови (при использовании стандартной точки разделения). Характерно, что не во всех северных территориях была выявлена высокая частота «арктического варианта» СРТ-1А дефицита: исследование S.A. Collins с соавторами показало, что гомозиготное носительство Р479L было зарегистрировано у новорожденных Юкона в 0%, в Северо-западных регионах Аляски – в 3%, в территории Нунавут (Nunavut) – в 64% [4]. Такие различия могут быть связаны с различным этническим составом исследованных территорий. Высокая (0.73) частота носительства

мутации Р479L была выявлена также и у инуитов Гренландии [8].

Высокая распространенность мутации Р479L среди отдельных народностей коренного населения Арктических регионов, практически означающая, что для этих популяций такой вариант является геном «дикого типа», наводит на мысль о наличии факторов селекционного отбора, приведших к доминированию Р479L генотипа. Обсуждается несколько гипотез механизма такого отбора.

Традиционная диета коренных народностей Арктических регионов состоит из мяса морских млекопитающих, рыбы и небольшого количества листовенных растений. 80–85% общей калорийности такой диеты приходится на жиры, 15–20% – на протеины, незначительное количество составляют углеводы. Указанные пропорции жиров, белков и углеводов составляют основу так называемой «кетогенной диеты», которая иногда используется в современной медицине, в частности, для лечения некоторых форм эпилепсии. Таким образом, можно сказать, что в течение многих веков представители коренных северных народностей находились на постоянной «кетогенной диете» с высоким уровнем кетогенеза, при котором нет необходимости в высокой активности ферментов, участвующих в оксидации жирных кислот.

Предполагается, что мутация Р479L приводит к такой конформации молекулы карнитин пальмитоилтрансферазы 1А, которая, с одной стороны, позволяет сохранять его относительно высокую резидуальную активность, а с другой снижает чувствительность фермента к изменению концентрации малонил-КоА (физиологический сигнал, через который происходит супрессия окисления жирных кислот при достаточном количестве углеводов в организме в постпрандиальную фазу). Снижение чувствительности СРТ-1А к супрессивным стимулам приводит к тому, что фермент находится в перманентно активированном состоянии (формируя состояние перпетуального эндогенного кетоза даже в фазу насыщения организма) и это балансирует его низкую каталитическую способность. Возможно также, что омега-3 жирные кислоты, которыми богата традиционная диета аборигенов Арктики, также прямо стимулируют СРТ-1А, поддерживая его активность.

Таким образом, организм носителей мутации Р479L защищается от чрезмерно высоких уровней оксидации жирных кислот и кетогенеза в условиях постоянной «кетогенной диеты». Малое количество

углеводов в пище при наличии вышеописанного механизма перпетуального кетоза позволяло носителям мутации P479L черпать основное количество необходимой организму энергии из жиров и тем самым выживать в суровых условиях Арктики, сохраняя высокий уровень физической активности.

В современных условиях диета коренных народностей кардинально изменилась в сторону общепринятых в большинстве современных популяций стереотипов – снизилось количество жиров и резко увеличилось количество углеводов, что делает бесполезным эволюционно сформированное преимущество носителей мутации P479L. Более того, срыв этого тонко настроенного метаболического механизма под влиянием внешних факторов (голодания, инфекции) может приводить к характерным проявлениям CPT-1A дефицита – гипокетонемической гипогликемии с высоким риском летального исхода.

Вторая гипотеза состоит в том, что носители мутации P479L обладают особенностями терморегуляции и обмена подкожного жира, что позволяет им выживать в условиях экстремально низких температур.

Наконец, можно предполагать, что существуют сцепленные с геном CPT-1A генетические детерминанты, которые оказывали эволюционно обусловленный селективный эффект.

В настоящее время обсуждаются ассоциации арктического варианта CPT-1A дефицита с различными клиническими состояниями, как у детей, так и у взрослых.

Так, B.D. Gessner с соавторами (группа профессора D. Koeller) показали, что P479L гомозиготы чаще страдают инфекциями нижних дыхательных путей и средним отитом в раннем возрасте при сравнении с гетерозиготами и носителями «нормального генотипа» [5]. Авторы предполагают, что это может быть связано с более частыми госпитализациями вследствие более тяжелого течения банальных инфекций у носителей P479L мутации. Частые госпитализации, в свою очередь, могут приводить к бактериальной колонизации верхних дыхательных путей с последующим развитием указанных осложнений. Кроме того, возможно прямое влияние P479L генотипа на метаболизм лимфоцитов и противоинфекционную защиту.

Описана вероятная ассоциация арктического варианта CPT-1A дефицита с формированием HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) и AFLP (acute

fatty liver of pregnancy) синдромов у беременных [9].

Предполагается, что высокая активность CPT-1A обладает протективным эффектом в отношении формирования неалкогольной жировой болезни печени (неалкогольного стеатогепатоза), соответственно, низкая активность CPT-1A может предрасполагать к этому заболеванию [10]. Кроме того, в экспериментах на животных было показано, что нарушения в метаболической оси «малонил-КоА – CPT-1A» играет большую роль в регуляции аппетита и массы тела. Предполагается, что носители мутации P479L при переходе на высокоуглеводную пищу подвержены риску ожирения и диабета 2-го типа [5]. Характерно, что распространенность этих заболеваний резко возросла за последние годы, как среди детского, так и среди взрослого населения коренных народностей Крайнего Севера.

Интересным представляется, что арктический вариант CPT-1A дефицита может обладать и протективным эффектом в отношении некоторых заболеваний. Так, C. Rajakumar с соавторами обследовав 1111 взрослых инуитов Гренландии не только выявили высокую (0.73) частоту носительства мутации P479L при полном отсутствии характерных для CPT-1A дефицита симптомов, но и показали, что носительство P479L ассоциировано с высокими уровнями аполипопротеина A1 и холестерина высокой плотности, которые, как известно, обладают протективным действием в отношении формирования атеросклероза [8]. Эти данные согласуются с известным эпидемиологическим феноменом низкой распространенности атеросклероза у коренного населения Крайнего Севера.

Таким образом, арктический вариант врожденного дефицита карнитин пальмитоилтрансферазы 1A типа очень широко распространен среди коренного населения Крайнего Севера, чаще всего имеет бессимптомное течение, однако в сочетании с современными стереотипами питания может быть сопряжен с высоким риском младенческой смертности, а также с вероятной предрасположенностью к бактериальным инфекциям респираторного тракта, ожирению, диабету 2-го типа, стеатогепатозу и осложненному течению беременности.

Список литературы

1. Bennett M, Bennett M.J., Narayan S.B. Carnitine palmitoyltransferase 1A deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. Gene Review. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993. Доступно по URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1527/> (дата обращения 29.09.20014).

2. Bougneres P.F., Saudubray J.M., Marsac C., Bernard O., Odievre M., Girard J. Fasting hypoglycemia resulting from hepatic carnitine palmitoyl transferase deficiency // *The Journal of pediatrics*. – 1981. – Vol. 98, № 5. – P. 742–746.
3. 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.
4. Collins S.A., Sinclair G., McIntosh S., Bamforth F., Thompson R., Sobol I., Osborne G., Corriveau A., Santos M., Hanley B., Greenberg C.R., Vallance H., Arbour L. Carnitine palmitoyltransferase 1A (CPT1A) P479L prevalence in live newborns in Yukon, Northwest Territories, and Nunavut // *Molecular genetics and metabolism*. – 2010. – Vol. 101, № 2-3. – P. 200–204.
5. Gessner B.D., Gillingham M.B., Birch S., Wood T., Koeller D.M. Evidence for an association between infant mortality and a carnitine palmitoyltransferase 1A genetic variant // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126, № 5. – P. 945–951.
6. 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.
7. 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.
8. Rajakumar C., Ban M.R., Cao H., Young T.K., Bjerregaard P., Hegele R.A. Carnitine palmitoyltransferase IA polymorphism P479L is common in Greenland Inuit and is associated with elevated plasma apolipoprotein A-I // *Journal of lipid research*. – 2009. – Vol. 50, № 6. – P. 1223–1228.
9. 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.
10. Stefanovic-Racic M., Perdomo G., Mantell B.S., Sipula I.J., Brown N.F., O'doherty R.M. A moderate increase in carnitine palmitoyltransferase 1a activity is sufficient to substantially reduce hepatic triglyceride levels // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. – 2008. – Vol. 294, № 5. – P. E969–977.
11. US National Library of Medicine. Genetics Home Reference: Your Guide to Understanding Genetic Conditions. CPT1A. Fact sheet. 2010. Доступно по URL: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/CPT1A> (дата обращения 29.09.20014).