

Н.В. Журкова^{1, 2}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 3}, А.Н. Сурков¹, О.Я. Смирнова¹, Н.С. Сергиенко¹,
Н.Г. Овсяник¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот у детей: обзор литературы

Контактная информация:

Журкова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, e-mail: n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 29.11.2022, принята к печати: 16.12.2022

Наследственные нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот — гетерогенная группа наследственных болезней обмена веществ, характеризующаяся нарушением метаболизма жирных кислот в митохондриях, что приводит к поражению центральной нервной системы, скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистой системы, печени, развитию некетотической гипогликемии. Возраст манифестации заболевания и тяжесть клинических проявлений варьируют от тяжелых, неонатальных, до более легких, миопатических (взрослых), форм. Расширение программы массового скрининга в России позволяет выявлять заболевания данной группы в первые недели жизни. Наличие эффективной терапии нарушений митохондриального бета-окисления, особенно при ранней диагностике, дает возможность своевременно стабилизировать состояние пациента, предотвратить развитие тяжелых осложнений. Информированность педиатров, неонатологов, неврологов, кардиологов о заболеваниях данной группы является актуальной задачей современной педиатрии.

Ключевые слова: нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот, некетотическая гипогликемия, нарушения обмена карнитина, гипераммониемия

Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сурков А.Н., Смирнова О.Я., Сергиенко Н.С., Овсяник Н.Г., Селимзянова Л.Р. Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот у детей: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6S):522–528. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2503>

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот — группа наследственных заболеваний, возникающих вследствие недостаточности ферментов,

осуществляющих митохондриальное бета-окисление жирных кислот и транспорт карнитина в митохондриях [1]. Метаболизм жирных кислот происходит в митохондриях с помощью каскада биохимических реакций,

Natalia V. Zhurkova^{1, 2}, Nato V. Vashakmadze^{1, 3}, Andrey V. Surkov¹, Olga Ya. Smirnova¹, Natalia V. Sergienko¹,
Natallia G. Ovsyanik¹, Lilia R. Selimzyanova^{1, 3}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Mitochondrial Fatty Acid Beta-Oxidation Disorders in Children: Literature Review

Congenital mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders are a heterogeneous group of metabolic disorders characterized by impaired fatty acid metabolism in mitochondria. It results in central nervous system, skeletal muscle, cardiovascular system, and liver damage, as well as the development of nonketotic hypoglycemia. The age of disease manifestation and its severity range from severe (neonatal) to milder myopathic (adult) forms. The extension of the mass screening program in Russian Federation allows to detect these diseases during the first weeks of life. The availability of effective therapy for mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders, especially during early diagnosis, enables timely stabilization of the patient's condition and prevention of severe complications. Awareness of pediatricians, neonatologists, neurologists, and cardiologists about such diseases is the urgent task of modern pediatrics.

Keywords: mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders, nonketotic hypoglycemia, carnitine imbalance, hyperammonemia

For citation: Zhurkova Natalia V., Vashakmadze Nato V., Surkov Andrey V., Smirnova Olga Ya., Sergienko Natalia V., Ovsyanik Natallia G., Selimzyanova Lilia R. Mitochondrial Fatty Acid Beta-Oxidation Disorders in Children: Literature Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):522–528. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2503>

включающих в себя транспорт жирных кислот в митохондрии, их поэтапную деградацию до ацетил-КоА, который затем включается в процесс окислительного фосфорилирования [2]. Основным биохимическим проявлением большинства заболеваний данной группы является неклеточная гипогликемия, которая возникает после длительного голодания [1, 2]. Неклеточная гипогликемия, истощение энергетических ресурсов, накопление и токсическое действие жирных кислот вследствие недостаточности ферментов приводит к развитию клинической симптоматики по типу синдрома Рейе, кардиомиопатии, миопатических изменений, поражения печени [2].

В числе нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот выделяют 11 наследственных заболеваний (все — с аутосомно-рецессивным типом наследования), из них 4 связаны с недостаточностью ферментов, приводящих к нарушению обмена карнитина и транспорта жирных кислот, 7 — с недостаточностью ферментов, приводящих к нарушению митохондриального бета-окисления (табл. 1) [3, 4]. К данной группе заболеваний также относят недостаточность ацил-КоА дегидрогеназы 9 (недостаточность I комплекса дыхательной цепи митохондрий, тип 20) (ген ACAD9) и недостаточность митохондриальной короткоцепочечной еноил-КоА гидратазы (ген ECHS1) [5]. По тяжести и возрасту манифестации различают неонатальную, детскую (инфантильную) и позднюю (взрослую) формы заболеваний [2, 3].

Частота заболеваний данной группы варьирует от 1 : 20 000 (недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы) до 1 : 500 000 (недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы I) живых новорожденных [3]. В разных популяциях частота различных нарушений митохондриального бета-окисления также может значительно варьировать. Например, в Северной Европе частота недостаточности среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы составляет 1 : 20 000 живых новорожденных [3].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот часто развиваются и усиливаются при продолжительной и/или интенсивной физической нагрузке, интеркуррентных инфекциях и голодании, приводящих к усилению катаболизма длинноцепочечных жирных кислот [1, 6]. Наиболее частыми клиническими проявлениями при неонатальных и инфантильных формах заболеваний данной группы являются [1–3]:

• метаболические кризы, проявляющиеся приступами вялости, слабости, сонливости, дыхательной недостаточности, вплоть до развития комы, рвота, судорожный синдром (проявления энцефалопатии);

- гепатомегалия;
- диффузная мышечная гипотония, мышечная слабость.

Миалгия и рабдомиолиз характерны для недостаточности карнитин пальмитоилтрансферазы II, карнитин-ацилкарнитин транслоказы, очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, митохондриального трифункционального белка, длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, глутаровой ацидемии, тип II [7].

Периферическая полинейропатия диагностируется при недостаточности митохондриального трифункционального белка и недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы [1, 8].

Кардиомиопатия выявляется у пациентов с первичной недостаточностью карнитина, недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы II, недостаточностью карнитин-ацилкарнитин транслоказы, недостаточностью очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, недостаточностью митохондриального трифункционального белка, длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, карнитин пальмитоилтрансферазы I, глутаровой ацидемии, тип II [9, 10].

Нарушения ритма сердца наиболее часто диагностируют при недостаточности карнитин пальмитоилтрансферазы II, недостаточности карнитин-ацилкарнитин транслоказы, недостаточности очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, недостаточности митохондриального трифункционального белка, недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, недостаточности среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, глутаровой ацидемии, тип II [9, 11].

Лицевые дисморфии выявляются у детей с недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы II и глутаровой ацидемии, тип II [12].

Нефромегалия и поражение почек характерны для недостаточности карнитин пальмитоилтрансферазы I, недостаточности карнитин пальмитоилтрансферазы II, глутаровой

Таблица 1. Заболевания группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот [3–5]

Table 1. Diseases from the group of mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders [3–5]

Заболевание	Код OMIM	Ген
Нарушения обмена карнитина		
Первичная недостаточность карнитина	212140	SLC22A5
Недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы I	255120	CPT1A
Недостаточность карнитин-ацилкарнитин транслоказы	212138	SLC25A20
Недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы II	255110, 608836, 600649	CPT2
Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот		
Недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	201470	ACADS
Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	201450	ACADM
Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	201475	ACADVL
Недостаточность короткоцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы	231530	SCHAD
Недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы	609016	HADHA
Недостаточность митохондриального трифункционального белка	609015	HADHA
Глутаровая ацидемия, тип II (множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназ)	231680	ETFB, ETFA, ETFDH

ацидемии, тип II [13]. Кроме того, при недостаточности карнитин пальмитоилтрансферазы II и глутаровой ацидемии, тип II, могут быть обнаружены *кисты в почках* [10].

Пигментный ретинит диагностируется у пациентов с недостаточностью митохондриального трифункционального белка и длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы [3, 10].

При глутаровой ацидемии, тип II, возможно появление неприятного запаха от мочи пациента (запах потных ног) [3, 10].

При сборе семейного анамнеза необходимо учитывать, что у матерей детей с недостаточностью митохондриального трифункционального белка, недостаточностью длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы I часто развивается *HELLP-синдром* — осложнение беременности, протекающее с рвотой, нарушением функции печени, гепатомегалией, цитоллизом, гипербилирубинемией [14].

Миопатические (взрослые) формы нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот обычно манифестируют на 2–3-м десятилетии жизни (в подростковом и взрослом возрасте) непереносимостью физических нагрузок, приступами мышечной слабости, миалгии, рабдомиолиза, миоглобинурии (появление мочи темного цвета) на фоне выраженных физических нагрузок, интеркуррентных инфекций или голодания [15, 16]. Во время приступов происходит значительное увеличение активности креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови [15, 16]. У части пациентов описаны нарушения ритма сердца, кардиомиопатия. У 25% больных описано развитие почечной недостаточности вследствие миоглобинурии [16].

При сборе семейного анамнеза при подозрении на заболевания из группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот необходимо обратить внимание на наличие в семье случаев внезапной смерти младенца, родственников со сходными клиническими проявлениями, наличие в семье кровнородственного, отягощенного акушерского анамнеза — *HELLP-синдром* у матери пробанда [1].

ДИАГНОСТИКА

При подозрении на заболевание из группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот необходимо в кратчайшие сроки провести определение концентрации содержания глюкозы, аммония, лактата, КФК, общего белка, белковых фракций, альбумина, С-реактивного белка, общего билирубина и его фракций, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, АЛТ, АСТ, гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), ЛДГ, кальция общего и ионизированного, натрия, калия, неорганического фосфора, железа, ферритина, магния, хлора, инсулина, показателей кислотно-основного равновесия для оценки риска метаболической декомпенсации, функции печени, почек, кальциево-фосфорного обмена [17, 18]. На нарушение митохондриального бета-окисления жирных кислот указывает обнаружение неклеточной гипогликемии, гипераммониемии, лактатацидоза, повышение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК; особенно выраженные изменения выявляются при метаболическом кризе [8, 17].

Всем пациентам проводится определение спектра аминокислот и ацилкарнитинов в высушенных пятнах

крови методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС) и спектра органических кислот мочи методом газовой хроматографии [18]. В моче пациентов, особенно с миопатическими формами, выявляется миоглобинурия [7]. Изменения профиля ацилкарнитинов крови и органических кислот мочи при различных нарушениях митохондриального бета-окисления представлены в табл. 2 [18].

Для точной верификации диагноза пациентам проводится молекулярно-генетическое исследование для обнаружения патогенных нуклеотидных вариантов, структурных перестроек и вариаций числа копий соответствующих генов (см. табл. 1) [18].

Изменения спектра ацилкарнитинов органических кислот крови и органических кислот мочи, приведенные выше, помогут провести дифференциальную диагностику в данной группе заболеваний, предположить наличие у пациента определенного заболевания, провести диагностику и назначить необходимую терапию, отправив пациента на молекулярно-генетическое обследование. Резкое снижение уровня свободного карнитина (С0) может говорить о том, что у ребенка первичная недостаточность карнитина. Повышение уровней среднецепочечных ацилкарнитинов выявляется у пациентов при недостаточности среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы (С8, С10, С10:1), длинноцепочечных ацилкарнитинов и ненасыщенных длинноцепочечных ацилкарнитинов (С14, С14:1, С16:1) — при недостаточности очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, длинноцепочечных ацилкарнитинов, содержащих гидроксильную группу (С16:1-ОН, С16-ОН, С18:1-ОН, С18-ОН), — при недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы. При глутаровой ацидемии, тип II, наблюдается повышение ацилкарнитинов С4–С18 в крови, глутаровой кислоты и дикарбоновых кислот (С5–С10) — в моче. Следует помнить, что при выявлении спектра ацилкарнитинов, характерного для глутаровой ацидемии, тип II, необходимо провести дифференциальную диагностику с нарушениями метаболизма рибофлавина [18].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика для неонатальных и инфантильных форм нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот и обмена карнитина проводится с заболеваниями из группы аминоацидопатий, органических ацидурий, болезней дыхательной цепи митохондрий, врожденными нарушениями гликозилирования, пероксисомными заболеваниями, болезнями накопления гликогена, наследственными нарушениями обмена галактозы и фруктозы, кардиомиопатиями, внутриутробными инфекциями, гепатитами различной этиологии, гипоксическим поражением центральной нервной системы [1, 3, 11].

При миопатических (взрослых) формах дифференциальная диагностика проводится с мышечными формами болезней накопления гликогена, болезнью Помпе, структурными миопатиями, мышечными дистрофиями, болезнями дыхательной цепи митохондрий [15, 16].

Отдельную группу заболеваний, с которыми проводится дифференциальная диагностика, составляют вторичные нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот, которые сходны по клиническим проявлениям и биохимическим изменениям с глутаровой ацидезией, тип II: недостаточность переносчика рибофлавина (синдром Брауна – Виалетто – Ван Лаэра) [19], недостаточность флавинадениндинуклеотидсинтетазы и недо-

Таблица 2. Профиль ацилкарнитинов крови и органических кислот мочи при различных нарушениях митохондриального бета-окисления жирных кислот

Table 2. Blood acylcarnitines and urine organic acids profile at various mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders

Заболевание	Лабораторные исследования	
	Кровь	Моча
Нарушения обмена карнитина		
Первичная недостаточность карнитина	Резкое снижение концентрации C0, снижение C0 < 10, суммарные ацилкарнитины < 5	Умеренное повышение концентрации дикарбоновых кислот
Недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы I	Повышение концентрации C0 и соотношения C0 / (C16 + C18)	Концентрация дикарбоновых кислот в пределах референсных значений
Недостаточность карнитин-ацилкарнитин транслоказы	Снижение концентрации C0, повышение — C16, C16:1, C18, C18:1 и соотношения (C16 + C18:1) / C2	Повышение концентрации дикарбоновых кислот (редко)
Недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы II	Снижение концентрации C0, повышение — C16, C16:1, C18, C18:1 и соотношения (C16 + C18:1) / C2	Повышение концентрации дикарбоновых кислот (редко)
Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот		
Недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	Повышение концентрации C4	Повышение концентрации этилмалоновой кислоты
Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	Повышение концентрации C8, C10, C10:1	Повышение концентрации C6–C10 дикарбоновых кислот, суберилглицина, гексаноилглицина
Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы	Повышение концентрации C12:1, C14, C14:1, C16, C16:1	Повышение концентрации C6–C14 дикарбоновых кислот
Недостаточность короткоцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы	Повышение концентрации C4-OH	Повышение концентрации 3-гидроксиглутаровой кислоты
Недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы	Повышение концентрации C16:1-OH, C16-OH, C18:1-OH, C18-OH	Повышение концентрации C6–C14 дикарбоновых кислот
Недостаточность митохондриального трифункционального белка	Повышение концентрации C16:1-OH, C16-OH, C18:1-OH, C18-OH	Повышение концентрации C6–C14 дикарбоновых кислот
Глутаровая ацидемия, тип II (множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназ)	Повышение концентрации C4–C18	Повышение концентрации C5–C10 дикарбоновых кислот, молочной кислоты, глутаровой кислоты, этилмалоновой кислоты

статочность митохондриального переносчика фолиевой кислоты [8, 10].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Подходы к терапии пациентов с нарушениями митохондриального бета-окисления жирных кислот имеют ряд общих моментов, а также варьируют в зависимости от нозологической формы. Далее представлены лечебные принципы в целом и некоторые особенности, обусловленные конкретным метаболическим дефектом.

Лечение пациентов с нарушениями митохондриального бета-окисления жирных кислот и обмена карнитина основывается на коррекции питания, предупреждении гипогликемических состояний и нормализации обмена жирных кислот в клетках в зависимости от диагностированного заболевания [18, 20]. В частности, следует избегать длительного голодания (у новорожденных максимальный перерыв между кормлениями должен составлять в течение суток 3 ч, у детей первого года жизни — 4 ч (как днем, так и ночью), у детей старше 1 года — 4 ч в дневное время и 10–12 ч в ночное время при стабильном состоянии ребенка, вне периода криза) [18]. Кроме того, следует обеспечить высокое содержание углеводов в пище при первых признаках любого метаболического стресса (интеркуррентные заболевания, длительное голодание, поднаркозные исследования, оперативные вмешательства): при зондовом питании — непрерывное энтеральное питание или повторное введение питатель-

ного раствора, напитки с 20–25% раствором декстрозы или кукурузного крахмала (дети старше 2 лет), а затем их равномерное распределение в течение суток; в случае ухудшения состояния показана госпитализация пациента [18, 20]. В зависимости от заболевания во время кризов требуется исключить потребление жиров на период 24–36 ч [18, 20], особенности терапии для каждой нозологической единицы представлены в клинических рекомендациях. При недостаточности очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы и недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы полностью исключается потребление жиров на период на 24–48 ч с последующим введением минимального количества среднецепочечных жиров при сохранении калорийности не менее 100–115 ккал/кг. Назначение карнитина показано при первичной недостаточности карнитина [18]. Препараты карнитина не рекомендуются назначать при недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы и недостаточности митохондриального трифункционального белка [20].

При миоглобинурии показаны исследование функции почек и консультация нефролога для определения тактики назначения терапии, при необходимости — интенсивная терапия [21].

При возникновении у взрослого пациента с недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы I и карнитин пальмитоилтрансферазы II приступа, сопровождающегося миоглобинурией, рекомендуется внутривенное

введение гипотонического раствора натрия хлорида и натрия в 5% растворе декстрозы, с добавлением маннитола. Если данное лечение оказывается неэффективным, применяется гемодиализ.

Для пациентов с нарушениями бета-окисления жирных кислот в зависимости от заболевания применяется специализированное питание, которое различается по составу [18, 21]. Пациентам с недостаточностью очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, недостаточностью длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, недостаточностью митохондриального трифункционального белка рекомендуется использовать 50% эмульсию среднецепочечных триглицеридов [18]. Использование эмульсий с высоким содержанием среднецепочечных триглицеридов не рекомендовано при недостаточности среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, глутаровой ацидемии, тип II [18]. Пациентам с недостаточностью среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы рекомендовано строгое соблюдение указанных выше

Таблица 3. Специализированные смеси, содержащие среднецепочечные триглицериды

Table 3. Specialized formulas with medium chain triglycerides

Название смеси
Смеси для недоношенных детей
Similac Special Care
Similac Neosure
Нутрилон Пре 0
Нутрилон Пре 1
Полуэлементные смеси на основе глубокого гидролиза белка коровьего молока
Симилак Алиментум
Нутрилон Пепти Гастро
Альфаре
Нутрилак Премиум Пептиды МСТ
Пептамен Джуниор
Элементные смеси на основе аминокислот
Неокейт LCP
Неокейт Джуниор (1–10 лет)
Нутрилон аминокислоты Syneo
Альфаре Амино
Симилак EleCare
МСТ-содержащие метаболические смеси при нарушениях обмена длинноцепочечных жирных кислот
Моноген (детский)
Portagen (детский)
Enfaport (детский)
МСТ Procal (педиатрический)
Модульные продукты
МСТ oil 100%
МСТ oil 77%
Ликвиджен эмульсия МСТ oil

Примечание. МСТ (medium chain triglycerides) — среднецепочечные триглицериды.

Note. МСТ (MCT) — medium chain triglycerides.

интервалов между кормлениями для предотвращения развития гипогликемических состояний [18].

В России зарегистрированы смеси для диетического питания с пониженным содержанием длинноцепочечных триглицеридов и высоким содержанием среднецепочечных триглицеридов [18]: «Моноген» (Monogen, Milupa GmbH, Германия) — специализированный продукт диетического лечебного питания для детей с рождения и взрослых при дефектах окисления длинноцепочечных жирных кислот, хилотораксе и лимфангиэктазии, а также «Ликвиджен» (SHS International Ltd., Великобритания) — специализированный продукт детского диетического (лечебного) питания, высококалорийная эмульсия среднецепочечных триглицеридов, которая применяется у детей в возрасте старше 1 года. Среднецепочечные триглицериды также содержатся в ряде специализированных смесей (табл. 3).

Примером успешной терапии служит клинический случай российской пациентки, описанный нами ранее [22]. Диагноз «недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы» был установлен на основании данных анамнеза беременности матери (с 37-й нед — слабость, озноб, ахоличный разжиженный стул, желтушность кожных покровов), клинической картины пациентки (мышечная гипотония, гепатомегалия, гипертрофическая кардиомиопатия, выраженный жировой гепатоз, гипогликемия, синдром цитолиза и холестаза, гипертриглицеридемия, лактатацидоз), данных ТМС ацилкарнитинов органических кислот крови (выраженное увеличение концентраций длинноцепочечных жирных кислот C12, C14:1, C14-ОН, C16:1, C16-ОН, C16:1-ОН, C18-ОН, C18:1-ОН) и молекулярно-генетического исследования (патогенный нуклеотидный вариант с.1528G>C (p.E510Q) в гомозиготном состоянии в гене *HADHA*) [22]. Сразу после установления диагноза ребенку была начата диетотерапия с резким ограничением длинноцепочечных жирных кислот, дотацией среднецепочечных триглицеридов. Состав рациона: белок — 2,9 г/кг, энергия — 115 ккал/кг. Расчет рациона ребенка: потребность в белке — 17,4 г/сут; смесь «Моноген» — 8 кормлений по 120 мл = 473 ккал; высокоэнергетическая эмульсия среднецепочечных триглицеридов — по 3–4 мл в кормление; каша — 15 г сухого порошка на 100 мл воды, овощное пюре (без масла) — до 120 г, фруктовое пюре — до 40 мл 2 раза, мясное пюре (из мяса курицы или индейки) — до 50–70 г, творог обезжиренный — до 50–70 г. Кормление осуществляли каждые 3 ч [22]. Помимо диетотерапии, пациентка получала гепатопротекторную терапию, кардиотропную терапию. Выписана на 12-е сут в стабильном состоянии с рекомендациями продолжить вышеуказанную терапию.

При повторной госпитализации пациентки через 6 мес отмечена положительная динамика: ребенок вырос на 11 см, прибавил в весе 3,5 кг, мышечный тонус физиологический. По данным эхокардиографического исследования — повышенная эхогенность миокарда левого желудочка, миокард незначительно утолщен. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости — выраженная положительная динамика с уменьшением размеров печени и нормализацией ее денситометрических показателей (от +60 до +73 HU (единицы Хаунсфилда)).

Исходы

Неблагоприятным исходом нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот является синдром внезапной смерти младенца. Синдром развивается в результате метаболической декомпенсации

в неонатальном периоде или на первом году жизни. Он описан при первичной недостаточности карнитина, недостаточности карнитин пальмитоилтрансферазы II, недостаточности карнитин-ацилкарнитин транслоказы, недостаточностью очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, недостаточности митохондриального трифункционального белка, недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, глутаровой ацидемии, тип II, недостаточности среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы [10].

Одно из самых часто встречающихся заболеваний группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот, при котором описан синдром внезапной смерти младенца, — недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы. Тяжелая форма заболевания манифестирует в неонатальном возрасте и заканчивается летально примерно в 5% случаев [10, 11]. В исследовании, проведенном в Университетской клинике города Гейдельберга (Германия), синдром внезапной смерти зафиксирован у 6 пациентов с недостаточностью среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, у одного из которых (девочка) диагноз был предположен через 3 года после летального исхода в связи с рождением сибса (мальчик). У последнего по результатам скрининга был установлен диагноз «недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы» [11]. Все 6 пациентов родились на 39–41-й нед гестации с массой тела при рождении 2520–3820 г. В 4 случаях отмечалось вялое сосание, в 2 из которых была выявлена метаболическая декомпенсация и внезапная смерть в родильных домах, состояние 2 других ухудшилось дома. У всех пациентов были обнаружены выраженная гипогликемия и значительно повышенная концентрация октаноилкарнитина (C8). При молекулярно-генетическом исследовании выявлен патогенный нуклеотидный вариант с.985A>G в гомозиготном состоянии в гене ACADM [11]. Определение концентрации глюкозы крови у новорожденных, у которых имеются трудности с кормлением (вялое сосание, потеря массы тела), поможет выявить гипогликемию и предотвратить развитие метаболической декомпенсации до получения результатов скрининга на наследственные болезни обмена веществ [11].

ПРОФИЛАКТИКА

Пациентам с установленным диагнозом наследственного заболевания из группы нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот и нарушений обмена карнитина и их семьям необходимо медико-генетическое консультирование с целью планирования последующих деторождений [3, 18]. Также следует отметить, что с 2023 г. в России будет проводиться программа расширенного неонатального скрининга на наличие наследственных и врожденных заболеваний у новорожденных детей [23]. Данная программа направлена на раннее выявление и своевременное назначение терапии детям с редкими наследственными заболеваниями [23]. В перечень заболеваний включены нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение программы неонатального скрининга позволяет выявлять наследственные нарушения мито-

хондриального бета-окисления жирных кислот и нарушения обмена карнитина уже в первые недели жизни. Своевременно назначенная терапия, включающая в себя предотвращение развития гипогликемических состояний, сокращение периодов голодания, назначение необходимой диетотерапии и специализированного питания, коррекцию гипераммониемии и лактатацидоза, оказание необходимой помощи во время метаболических кризов поможет предотвратить развитие жизнеугрожающих состояний, и в частности синдрома внезапной смерти младенца.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Нутриция».

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези».

А.Н. Сурков — чтение лекций для компаний «ПиТиСи Терапьютикс», ООО «Свикс Биофарма», АО «Валента Фарм», АО «Отисифарм».

Л.Р. Селимзянова — чтение лекций для компаний «АстраЗенека», «Бионорика».

Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Natalia V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Nutricia.

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Chiesi.

Andrey V. Surkov — lecturing for pharmaceutical companies PTC Therapeutics, ООО Swixx BioPharma, Valenta Pharmaceuticals, OTCPharm.

Lilia R. Selimzyanova — lecturing for pharmaceutical companies AstraZeneca, Bionorica.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

О.Я. Смирнова

<https://orcid.org/0000-0002-3720-8046>

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

Н.Г. Овсяник

<https://orcid.org/0000-0002-7763-5085>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Goetzman ES. Advances in the Understanding and Treatment of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. *Curr Genet Med Rep.* 2017;5(3):132–142. doi: <https://doi.org/10.1007/s40142-017-0125-6>
2. Vishwanath VA. Fatty Acid Beta-Oxidation Disorders: A Brief Review. *Ann Neurosci.* 2016;23(1):51–55. doi: <https://doi.org/10.1159/000443556>
3. Merritt JL 2nd, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med.* 2018;6(24):473. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.10.57>
4. Ambrose A, Sheehan M, Bahl S, et al. Outcomes of mitochondrial long chain fatty acid oxidation and carnitine defects from a single center metabolic genetics clinic. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):360. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02512-5>
5. Kennedy S, Potter BK, Wilson K, et al. The first three years of screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) by newborn screening Ontario. *BMC Pediatr.* 2010;10:82. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-82>
6. Houten SM, Violante S, Ventura FV, Wanders RJA. The biochemistry and physiology of mitochondrial fatty acid beta-oxidation and its genetic disorders. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:23–44. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105045>
7. Gharbawy E, Vockley A. Inborn Errors of Metabolism with Myopathy: Defects of Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle System. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):317–335. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.006>
8. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19(1):93–106. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9448-1>
9. Smith E, Fernandez C, Melander O, Ottosson F. Altered Acylcarnitine Metabolism Is Associated With an Increased Risk of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(21):e016737. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016737>
10. Wanders RJA, Visser G, Ferdinandusse S, et al. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders: Laboratory Diagnosis, Pathogenesis, and the Complicated Route to Treatment. *J Lipid Atheroscl.* 2020;9(3):313–333. doi: <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.3.313>
11. Mütze U, Nennstiel U, Odenwald B, et al. Sudden neonatal death in individuals with medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: limit of newborn screening. *Eur J Pediatr.* 2022;181(6):2415–2422. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04421-y>
12. De Pasquale L, Meo P, Fulia F, et al. A fatal case of neonatal onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency caused by novel mutation of ETFDH gene: case report. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):164. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01356-w>
13. Gjorgjievski N, Dzekova-Vidimliki P, Petronijevic Z, et al. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency (CPT II) Followed By Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(4):666–668. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.158>
14. Ramanathan R, Ibdah JA. Mitochondrial Dysfunction and Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3595. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23073595>
15. Ivin N, Della Torre V, Sanders F, Youngman M. Rhabdomyolysis caused by carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: A case report and systematic review of the literature. *Intensive Care Soc.* 2020;21(2):165–173. doi: <https://doi.org/10.1177/1751143719889766>
16. El-Gharbawy A, Vockley J. Inborn Errors of Metabolism with Myopathy: Defects of Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle System. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):317–335. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.006>
17. Lund AM, Skovby F, Vestergaard H, et al. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):495–500. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-009-9000-2>
18. *Нарушения митохондриального β-окисления жирных кислот: клинические рекомендации.* Минздрав России; 2021. [*Narusheniya mitokhondrial'nogo β-okisleniya zhirnykh kislot: Clinical guidelines.* Ministry of Health of Russian Federation; 2021. (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/KP%20HOЖК_финал_.pdf. Ссылка активна на 25.12.2022.
19. Bosch AM, Abeling NG, Ijst L, et al. Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome is associated with a riboflavin transporter defect mimicking mild MADD: a new inborn error of metabolism with potential treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):159–164. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9242-z>
20. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases.* Bernstein LE, Rohr F, Helm JR, eds. Springer; 2015. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14621>
21. Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, Levy HL. Acute Illness Protocol for Fatty Acid Oxidation and Carnitine Disorders. *Pediatr Emerg Care.* 2017;33(4):296–301. doi: <http://doi.org/10.1097/PED.0000000000001093>
22. Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Потапов А.С. и др. Диагностика и лечение дефицита 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью у ребенка 8 месяцев // *Российский педиатрический журнал.* — 2020. — Т. 23. — № 4. — С. 274–279. — doi: <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-4-274-279> [Kulebina EA, Surkov AN, Potapov AS, et al. Diagnosis and treatment of the long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHAD) in a 8 months old infant. *Rossiyskiy Pediatricheskii Zhurnal = Russian Pediatric Journal.* 2020;23(4):274–279. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-4-274-279>]
23. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 274н от 21 апреля 2022 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и/или наследственными заболеваниями». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 274n dated April 21, 2022 “Ob utverzhdenii poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi patsientam s vrozhdennymi i/ili nasledstvennymi zabolevaniyami”. (In Russ).] Доступно по: <https://rg.ru/documents/2022/07/14/minzdrav-prikaz274-site-dok.html>. Ссылка активна на 25.12.2022.