

Дефицит ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью

А.В. Дегтярева, И.В. Никитина, И.В. Орловская, Е.Ю. Захарова, Г.В. Байдакова, О.В. Ионов, Д.Ю. Амирханова, А.В. Левадная

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency

A.V. Degtyareva, I.V. Nikitina, I.V. Orlovskaya, E.Yu. Zakharova, G.V. Baidakova, O.V. Ionov, D.Yu. Amirkhanova, A.V. Levadnaya

V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow; Medical Genetics Research Center, Moscow

Представлено клиническое наблюдение ребенка с тяжелой младенческой формой редкого наследственного заболевания: дефицита ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью. В основе заболевания лежит нарушение процесса митохондриального β -окисления длинноцепочечных жирных кислот. В результате накопления ацил-КоА-производных жирных кислот происходит токсическое воздействие на сердечную мышцу и проводящую систему сердца, печень, скелетные мышцы и другие органы. Характерно развитие гипогликемии. Лечение в остром периоде заключается в немедленном прекращении поступления длинноцепочечных триглицеридов, обеспечении организма среднецепочечными триглицеридами и коррекции гликемии. В нашем наблюдении ребенок родился в срок в удовлетворительном состоянии в семье с отягощенным анамнезом (первый ребенок внезапно умер в возрасте 3,5 мес). Заболевание манифестировало в возрасте 2 сут жизни брадиаритмией и остановкой сердца. Клинический симптомокомплекс также включал гепатомегалию, эпизоды гипогликемии, лактат-ацидоз, повышение уровня ферментов цитолиза и креатинфосфокиназы в крови. Диагноз был заподозрен на основании высокого уровня ацилкарнитин в крови (прежде всего $C_{14:1}$) и подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. На фоне посиндромной терапии и лечебного питания отмечалось купирование патологического состояния. К двухлетнему возрасту физическое, моторное и психоречевое развитие ребенка соответствовало возрасту, хотя отмечался правосторонний гемипарез легкой степени выраженности. Таким образом, своевременное начало терапии определяет благоприятный прогноз заболевания даже в случае тяжелых младенческих форм.

Ключевые слова: дети, новорожденные, митохондриальное β -окисление, дефицит ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью, аритмии, ацилкарнитины, свободный карнитин, лечение, среднецепочечные триглицериды.

The paper describes a case of a baby with a severe infant form of very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, a very rare genetic disorder. The basis for the disease is a disorder of mitochondrial β -oxidation of long-chain fatty acids. Accumulation of acyl-CoA-derived fatty acids causes a toxic effect on the myocardium and cardiac conduction system, liver, skeletal muscles, and other organs. The development of hypoglycemia is typical. Treatment in the acute period involves the immediately ceased delivery of long-chain triglycerides, the provision of the body with medium-chain triglycerides, and the correction of glycemia. In our observation the baby was born at term with a satisfactory condition in a family with a poor history (the first baby had suddenly died at the age of 3,5 months). The disease manifested itself as bradyarrhythmia and cardiac arrest on day 2 of life. The clinical symptom complex also included hepatomegaly, hypoglycemic episodes, lactate acidosis, and elevated blood levels of cytolytic enzymes and creatine phosphokinase. The diagnosis was suspected on the basis of the high blood values of acylcarnitines (primarily $C_{14:1}$) and verified by a molecular genetic examination. Syndrome therapy and dietotherapy resulted in the abolishment of the abnormality. At the age of 2 years of life, the infant's physical, motor, mental, and speech development corresponded to his age although he had mild right-sided hemiparesis. Thus, timely therapy determines the favorable prognosis of the disease even in its severe infant forms.

Key words: babies, neonatal infants, mitochondrial β -oxidation, very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, arrhythmias, acylcarnitines, free carnitine, treatment, medium-chain triglycerides.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:41–47

Адрес для корреспонденции: Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., зав. научно-консультативным педиатрическим отделением Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова
Амирханова Дженнета Юнусовна — врач-невролог того же отделения
Левадная Анна Викторовна — к.м.н., врач-неонатолог того же отделения
Никитина Ирина Владимировна — к.м.н., врач отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии того же учреждения

Ионов Олег Вадимович — к.м.н., зав. тем же отделением
Орловская Ирина Владимировна — к.м.н., ст.н.с. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей того же учреждения
117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н. зав. лабораторией наследственных болезней обмена Медико-генетического научного центра РАМН
Байдакова Галина Викторовна — к.б.н., ст.н.с. той же лаборатории
115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Дефицит ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью (VLCAD — от англ. very long-chain acyl-CoA dehydrogenase) — аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение процесса окисления митохондриальных длинноцепочечных жирных кислот. Частота встречаемости в среднем составляет 1:30 000 новорожденных [1–3]. Однако в последние годы этот показатель увеличился в связи с включением данного заболевания в неонатальный скрининг [4]. В настоящее время описано около 400 случаев болезни [5]. В нашей стране первый лабораторно подтвержденный случай заболевания описан в 2008 г. [6]. Ген, кодирующий VLCAD, был впервые идентифицирован в 1995 г. [7], позже была доказана корреляция генотипа с фенотипом [8]. Ген *ACADVL* картирован на 17p.13.

Патогенез патологических изменений обусловлен нарушением процесса расщепления жирных кислот путем β -окисления в митохондриальном матриксе и, как следствие, возникновением дефицита конечного продукта — АТФ. Длинноцепочечная ацил-коэнзим А дегидрогеназа относится к ФАД-зависимым оксидоредуктазам, находится на внутренней поверхности митохондриальной мембраны и катализирует окисление ацил-коэнзим А до 2,3-дегидроацил-КоА. Дефицит VLCAD ведет к нарушению продукции энергии из жирных кислот. Этот путь образования энергии за счет высвобождения эндогенных запасов липидов в организме включается при усилении процессов катаболизма: во время болезни, голодания, физической нагрузки, при хирургическом вмешательстве и т. д. [9].

В первую очередь поражаются органы, которые в качестве источника энергии используют длинноцепочечные жирные кислоты: сердце, печень и скелетная мускулатура [10]. В результате накопления ацил-КоА-производных жирных кислот с очень длинной цепью происходит токсическое воздействие на сердечную мышцу и проводящую систему сердца (формируются нарушения сердечного ритма, гипертрофическая кардиомиопатия), печень (жировая инфильтрация, панлобулярный стеатоз), скелетные мышцы (мышечная гипотония, миоглобинурия, повышение активности креатинкиназы). Кроме того, отмечается нарушение обмена карнитина (истощение тканевого и плазменного карнитина с увеличением концентрации ацилкарнитинив) и нарушение синтеза кетонов в печени [11].

Заболевание характеризуется генетической гетерогенностью и проявляется тремя основными клиническими фенотипами [8, 9]: легким фенотипом (миопатическая форма), среднетяжелым (печеночная, или гипокетотически-гипогликемическая форма) и тяжелым младенческим фенотипом (сердечная и полиорганная формы). Возраст появления симпто-

мов и тяжесть клинических проявлений различаются у пациентов в зависимости от варианта течения заболевания [8].

У пациентов с легким фенотипом (миопатическая форма) дефицит VLCAD может протекать бессимптомно и проявляться только в случае очень тяжелых катаболических нарушений и серьезных интеркуррентных заболеваний [9]. Клинически отмечается миалгия, мышечная слабость и миоглобинурия [1, 12, 13].

Основными клиническими симптомами у детей со среднетяжелым фенотипом (печеночная, или гипокетотически-гипогликемическая форма) являются гипогликемия, поражение печени и скелетной мускулатуры. Тогда как нарушения сердечного ритма и кардиомиопатия отмечаются редко [1, 14].

Наиболее распространенной формой заболевания является тяжелый младенческий фенотип (сердечная и полиорганная формы) с ранней манифестацией и высокой смертностью [15]. При этих формах отмечается почти нулевая ферментативная активность, а клинически превалирует поражение сердца в виде тяжелых нарушений ритма и/или выраженной кардиомиопатии [8]. Характерно также появление рвоты, дегидратации, гепатомегалии, повышения показателей печеночных проб, миалгии, плеврального и перикардального выпота. Развивается гипераммониемия и некетотическая гипогликемия, метаболический ацидоз, гиперурикемия, миоглобинурия. Отмечаются судороги и признаки угнетения сознания вплоть до сопора и комы, что обусловлено сочетанием гипогликемии и гипераммониемии [1].

Диагноз устанавливается на основании обнаружения повышенного уровня ряда ацилкарнитинив и низкого уровня свободного карнитина в крови [16] и подтверждается молекулярно-генетическим исследованием. Наиболее характерным является повышение уровня плазменных ацилкарнитинив $C_{14:0}$, $C_{14:1}$, $C_{16:0}$, $C_{16:1}$, $C_{16:2}$, $C_{18:0}$, $C_{18:1}$, $C_{18:2}$, среди которых преобладает $C_{14:1}$. Данные показатели исследуются в пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии. В настоящее время во многих странах проводится массовый скрининг на данное заболевание, что позволяет выявлять бессимптомные случаи у новорожденных детей [9]. Дополнительное диагностическое значение могут иметь результаты морфологического исследования мышц, при котором прослеживаются некротические очаги и регенеративные изменения, отражающие протекающие процессы рабдомиолиза. При гистологическом исследовании биоптата печени могут отмечаться неспецифические изменения в виде стеатоза гепатоцитов.

Лечение заключается в немедленном прекращении поступления длинноцепочечных триглицеридов и обеспечении организма среднецепочечными триглицеридами [10, 17, 18]. Общие диетические рекомендации заключаются в частом кормлении ребенка,

направленном на недопущение длительного голодания, при котором активируется липолиз.

Согласно консенсусу, принятому рабочей группой по лечению дефицита VLCAD (2009 г.), в период новорожденности рекомендуемый промежуток между кормлениями днем составляет 3 ч, после месячного возраста и до 7 лет — 4 ч. Рекомендуемые ночные промежутки между кормлениями в период новорожденности — 3 ч, в первом полугодии жизни — 4 ч, во втором полугодии — 6 ч, в возрасте от 1 года и старше — 10 ч. Необходимо помнить о том, что при физических нагрузках, метаболических стрессах, интеркуррентных заболеваниях промежутки между приемами пищи должны быть короче. При условии удовлетворительного питания ребенка допускается увеличение ночного промежутка до 6 ч уже с 3-месячного возраста и до 8 ч с возраста 6 мес жизни под контролем уровня сахара в крови [9].

Диетические рекомендации различаются в зависимости от типа течения заболевания. При клинически выраженном дефиците VLCAD противопоказано кормление грудью или стандартными питательными смесями, возможно применение только специализированных лечебных смесей с низким содержанием жиров:

Monogen (производство Nutricia, SHS); 90% жиров представлены среднецепочечными триглицеридами (1,89 г на 100 мл смеси), содержание длинноцепочечных триглицеридов — 0,21 г/100 мл;

смесь Basic-f (Milupa); содержание среднецепочечных триглицеридов — 2 г/100 мл, длинноцепочечных триглицеридов — 0,06 г/100 мл.

Требуется добавление незаменимых жирных кислот (3,5 г/сут). После 4 мес жизни показано введение прикорма, при этом рекомендовано ограничение поступления длинноцепочечных жирных кислот до 25–30% от общего количества энергии, 20% калорийности должно обеспечиваться среднецепочечными триглицеридами, 3–4% — незаменимыми жирными кислотами [9, 19].

Согласно рекомендациям, принятым обществом нутрициологов Германии, Австрии и Швейцарии [20], в дошкольном возрасте потребление длинноцепочечных триглицеридов пациентами должно составлять не более 40–45% от общего количества энергии, а в более старшем возрасте — 30–35%. При такой диете необходимо дополнительное поступление незаменимых жирных кислот, в том числе альфа-линоленовой (омега-3) и гамма-линоленовой (омега-6), которые в оптимальном соотношении содержатся в ореховом, соевом и пшеничном маслах и рекомендованы в количестве 3,5 г/сут до 4-месячного возраста, 5 г/сут до года жизни, 6 г/сут до 4 лет и 10 г/сут после 4 лет.

Дети с бессимптомным течением дефицита VLCAD, т.е. при выявлении заболевания в рамках

неонатального скрининга или диагностике в более старшем возрасте нуждаются в особых рекомендациях на случай манифестации заболевания при тяжелом стрессе или катаболических ситуациях. В качестве базового питания в раннем возрасте, до 4 мес жизни возможно кормление грудью или стандартной питательной смесью в сочетании с лечебной смесью с низким содержанием жиров в соотношении 1:1. После достижения возраста 4 мес возможно введение прикорма, при этом потребление жиров должно быть ограничено до 30–40% всей калорийности, а 10–15% энергии должны поступать от среднецепочечных триглицеридов [9]. В условиях катаболизма с целью профилактики и лечения гипогликемии целесообразно обогащение питания глюкозными полимерами и кукурузным крахмалом. Дополнительное введение минеральных веществ или витаминов показано только в случае недостаточного питания или лабораторно доказанного снижения концентрации жирорастворимых витаминов или минеральных веществ в крови [9].

Вопрос о дополнительной дотации L-карнитина до сих пор остается открытым в связи с отсутствием четких данных об эффективности данного лечения. Кроме того, показано, что при назначении L-карнитина, участвующего в мембранном транспорте жирных кислот в митохондрии, может усиливаться образование токсичных промежуточных продуктов их синтеза. В связи с этим назначение L-карнитина оправдано только в случае выраженного снижения уровня свободного карнитина в крови [21, 22].

При лечении необходимо мониторировать уровень глюкозы, креатинкиназы, трансаминаз, свободного карнитина и ацилкарнитин в крови, проводить эхо-, электрокардиографию, а также контролировать размеры и структуру печени. Эффективность лечения оценивается на основании исчезновения или уменьшения клинической симптоматики, а также по нормализации уровня креатинкиназы и трансаминаз, снижению продукции длинноцепочечных ацилкарнитин в.

При своевременном начале лечения прогноз, как правило, благоприятный. Однако ранняя манифестация при тяжелых формах и вариабельность клинической картины затрудняют раннюю диагностику и обуславливают высокую смертность. В настоящее время катamnестическое наблюдение за больными детьми ограничивается 5–10 годами. При неадекватном лечении могут развиваться тяжелые поражения ЦНС, сердца и печени [9].

В качестве иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Ребенок родился от соматически здоровой женщины 26 лет, от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания во II триместре, от 2-х родов в срок. Первая беременность 5 лет назад закончилась родами в срок, родилась здоровая девочка, которая

в возрасте 3,5 мес скоропостижно умерла.

Состояние пробанда при рождении удовлетворительное, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела 3570 г, длина 51 см. После рождения девочка из родильного зала была переведена в детское физиологическое отделение. В течение 1-х суток жизни состояние ребенка оценивалось как удовлетворительное. Уровень церебральной активности был достаточным, на осмотр реагировала адекватно. Кормилась грудным молоком в сочетании с молочной смесью, сосала охотно, назначенный объем энтерального кормления усваивала.

В возрасте 1 сут 2 ч жизни при плановом осмотре ребенка врачом неонатологом физиологического отделения отмечено резкое ухудшение состояния за счет развития брадиаритмии (частота сердечных сокращений менее 60 в минуту) с последующей остановкой сердечной деятельности. Клинически отмечалась вялость, мышечная гипотония, гипорефлексия, адинамия, выраженная бледность кожных покровов, сменившаяся разлитым цианозом. Были начаты реанимационные мероприятия: искусственная вентиляция легких, непрямой массаж сердца, эндотрахеальное введение раствора адреналина, внутривенное введение адреналина, физиологического раствора, преднизолона и гидрокарбоната натрия. При проведении реанимационных мероприятий обращала на себя внимание длительно сохранявшаяся брадикардия, мышечная атония, выраженные микроциркуляторные нарушения. Устойчивый сердечный ритм восстановился только через 20 мин после начала реанимационных мероприятий, появились единичные судорожные вдохи. В дальнейшем продолжена посиндромная терапия, включавшая управляемую лечебную гипотермию («Full body» гипотермия), антибактериальную терапию, продолжена искусственная вентиляция легких в режиме постоянной принудительной вентиляции, налажена инфузионная, кардиотоническая терапия, парентеральное питание, с церебропротекторной целью начато введение цитофлавина. В возрасте полутора суток жизни манифестировали клонические судороги в конечностях, подергивания мимической мускулатуры, была подключена противосудорожная терапия.

При обследовании выявлено повышение уровня маркеров воспаления: прокальцитонина до 11,6 нг/мл, лейкоцитоз до $58,5 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, признаки активации внутрисосудистого свертывания и повышение уровня Д-димеров до 2265 мкг/л. Однако очагов инфекции не обнаружено, посевы крови и мочи были отрицательными, уровень С-реактивного белка в норме (2,56 мг/л).

При нейросонографии отмечались признаки отека головного мозга, вазоспазма и гипоперфузии в сосудах. По данным мониторинга церебральных функ-

ций мозга изолиния фиксировалась в течение 4,5 ч, затем биоэлектрическая активность мозга начала восстанавливаться, произошла трансформация изолинии сначала в низкоамплитудную кривую, а затем — в высокоамплитудную с элементами судорожной активности.

Ультразвуковое исследование показало умеренное увеличение размеров печени и почек, нарушения системного кровотока в виде явлений вазоспазма в сосудах почек. По результатам биохимического анализа крови обнаружено повышение уровня мочевины до 13,5 ммоль/л, креатинина до 153,1 мкмоль/л, эпизоды гипогликемии от 0,6 до 2,4 ммоль/л, гипокальциемия до 1,63 ммоль/л, значительное повышение активности креатинфосфокиназы (1670 Е/л при норме до 177 Е/л) и трансаминаз (аланинаминотрансферазы — 650 Е/л, аспартатаминотрансферазы — 880 Е/л, при норме до 40 Е/л), выраженные проявления метаболического лактат-ацидоза (ВЕ — 18,8 ммоль/л, лактат до 12,9 ммоль/л).

При эхокардиографии обнаружено открытое овальное окно, выраженное снижение величин сердечного выброса; убедительных данных о наличии врожденного порока сердца получено не было. Холтеровское мониторирование суточной ЭКГ выявило синусовую аритмию, эпизоды снижения сердечного ритма и атриовентрикулярной диссоциации с удлинением интервала Q—T.

По данным рентгенографии отмечалась картина смешанного полнокровия легких, усиление бронхососудистого рисунка. На основании результатов выполненного обследования был поставлен предварительный диагноз: врожденная пневмония.

Однако, учитывая данные анамнеза (скоропостижная смерть первого ребенка в возрасте 3,5 мес от неустановленной причины), ухудшение состояния ребенка после светлого промежутка (ребенок родился в срок в удовлетворительном состоянии), стойкий лактат-ацидоз, эпизоды гипогликемии, а также выраженные расстройства сердечного ритма, дифференциальный диагноз проводился между врожденными метаболическими нарушениями, кардиальной патологией (нарушения ритма сердца, удлинение интервала Q—T) и эндокринными заболеваниями (гипогликемический синдром, недостаточность коры надпочечников).

На фоне посиндромной терапии наблюдалась стабилизация состояния ребенка. Спустя 72 ч была завершена управляемая лечебная гипотермия, снижены параметры проводимой искусственной вентиляции легких. Лейкоцитоз в повторном клиническом анализе крови также снизился с $58,5 \cdot 10^9/\text{л}$ до $37,9 \cdot 10^9/\text{л}$. Сохранялась гепатомегалия до +4 см. В возрасте 5 сут жизни отмечалась нормализация уровня лактата в крови, купировались явления метаболического ацидоза, была отменена кардиотоническая поддер-

жка, сохранялись проявления судорожного синдрома. На 6-е сутки жизни начато энтеральное кормление молочной смесью.

В процессе дальнейшего обследования исключена эндокринная и первичная кардиальная патология. При исследовании спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови, а также органических кислот в моче выявлены изменения, свидетельствующие о высокой вероятности врожденного метаболического нарушения из группы дефектов β -окисления жирных кислот: дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью. Отмечалось повышение уровня следующих ацилкарнитинов в крови (в мкмоль/л): C_{14} —3,45 (норма 0—0,5), $C_{14:1}$ —5,34 (норма 0—0,33), C_{16} —10,58 (норма 0,2-3,9), $C_{16:1}$ —2,33 (норма 0—0,32), C_{18} —3,57 (норма: 0,1—1,8).

Диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, выполненным в лаборатории наследственных болезней обмена МГНЦ РАМН. Проведено полное секвенирование гена *ACADVL*. Обнаружены следующие мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: делеция четырех нуклеотидов с.931_934delTTCT и мутация с.1843 C>T, приводящая к замене аминокислоты на стоп-кодон р.Arg615Term. Нонсенс-мутация описана в базе данных по мутациям HGMD (Human Gene Mutation Database). Выявленная делеция ранее не описана, но ее патогенность не вызывает сомнений, поскольку она приводит к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона.

Ребенок был переведен на энтеральное кормление смесью с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов, из парентерального питания исключены жировые эмульсии, продолжен контроль уровня гликемии, печеночных тестов, показателей креатинфосфокиназы, лактата и кислотно-основного состояния крови в динамике (см. таблицу). Показатели кислотно-основного состояния и лактата оставались в пределах нормы, отмечалось однократное снижение уровня глюкозы в крови, уровень трансаминаз и креатинфосфокиназы постепенно нормализовался, размеры печени уменьшились до 3 см.

Сохранялись периодические индуцированные

судороги в конечностях. По данным повторного мониторинга церебральных функций мозга была зарегистрирована положительная динамика, однако продолжали отмечаться периодические высокоамплитудные вспышки, морфологически сходные с паттернами судорожной активности. Противосудорожная терапия фенобарбиталом в дозе 10 мг/кг в сутки по рекомендации невролога была продолжена.

В возрасте 12 сут ребенок был экстубирован и переведен на спонтанное дыхание, в дополнительном кислороде не нуждался, расширился объем энтерального кормления, которое проводилось смесью с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов (50%) с интервалом 2—2,5 ч днем и 3 ч ночью. Показатели гликемии и уровня лактата находились в пределах нормативных значений.

С 14-х суток жизни в связи с отсутствием проявлений судорожного синдрома было начато снижение дозы антиконвульсантов. Препараты вальпроевой кислоты не использовались.

В возрасте 42 сут начато энтеральное питание специализированной лечебной смесью «Моноген» с постепенным наращиванием объема и полной отменой парентерального питания. После стабилизации состояния в возрасте 53 дней ребенок был выписан домой. Дальнейшее амбулаторное наблюдение ребенка проводилось в научно-консультативном педиатрическом отделении центра.

В процессе динамического наблюдения в течение 2 лет ребенок продолжал получать лечебное питание смесью «Моноген», прикормы вводились по возрасту за исключением продуктов, содержащих длинноцепочечные триглицериды. Кратность кормления в течение 6 мес — каждые 3 ч днем и 4 ч ночью, во втором полугодии жизни — каждые 3,5—4 ч днем и 6 ч ночью. После года жизни интервалы между кормлениями были увеличены до 4—5 ч днем и 8—10 ч ночью.

Показатели физического развития в течение всего периода наблюдения соответствовали возрасту. В течение первых 11 мес жизни у ребенка сохранялось небольшое увеличение размеров печени (+2,5—3,0 см ниже реберной дуги), при этом консистенция была в пределах нормы, что подтверждалось при ультразву-

Таблица. Основные сывороточные показатели, контролируемые у больного ребенка в неонатальном периоде

Показатель	Норма	Возраст, сут				
		2	3	5	12	19
Глюкоза, ммоль/л	3,3—6,5	0,6	4,	2,2	4,3	3,8
АСТ, Е/л	До 40	452	330	116	27	29,4
АЛТ, Е/л	До 40	350	145	145	31	25,1
КФК, Е/л	До 177	—	1278	426,6	—	312
ГГТ, Е/л	До 50	413	—	236,6	244	140

Примечание. АСТ — аспаратаминовая трансаминаза; АЛТ — аланинаминовая трансаминаза; КФК — креатинфосфокиназа; ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза.

вуковых исследованиях. Периодически отмечалась склонность к тахикардии, однако ЭКГ была в пределах нормы. При лабораторных исследованиях эпизодов гипогликемии не отмечалось, уровень ферментов, лактата, а также показатели кислотно-основного состояния крови были в пределах нормы. К возрасту 2 лет моторное и психоречевое развитие ребенка соответствовало возрасту, отмечался синдром двигательных нарушений в виде правостороннего гемипареза легкой степени выраженности.

Контроль уровня ацилкарнитинов в крови осуществлялся каждые 2 нед в течение первых 3 мес жизни, далее с интервалом 1—2 мес в течение первого года жизни и каждые 3—4 мес на втором году жизни. В возрасте 6,5 мес отмечалось повышение уровня $C_{14:1}$ до 0,765 мкмоль/л (норма до 0,44 мкмоль/л) и снижение уровня свободного карнитина до 5,9 мкмоль/л (норма 10—135 мкмоль/л), что клинически не проявлялось. При этом содержание жиров в диете не менялось. К возрасту 7 мес отмечалась самопроизвольная нормализация данных показателей. В возрасте 1,5 лет после перенесенного ОРВИ вновь отмечалось небольшое повышение уровня $C_{14:1}$ (0,52 мкмоль/л) с последующей нормализацией. В возрасте 1 год 10 мес на фоне увеличения в рационе количества жира до 2 г/кг в сутки выявлено повышение содержания $C_{14:1}$ до 1,2 мкмоль/л и $C_{16:1}$ до 0,64 мкмоль/л, что определило необходимость уменьшения потребления жира. Все остальные анализы и данные клинического осмотра были в пределах нормы.

Таким образом, мы представили клиническое наблюдение ребенка с тяжелой ранней манифестацией редкого наследственного заболевания из группы дефектов β -окисления жирных кислот — дефицит ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью. Данное заболевание, как и многие другие врожденные метаболические нарушения, ха-

рактеризуется генетической гетерогенностью, значительной вариабельностью клинической картины и сроков манифестации, высоким риском возникновения жизнеугрожающих состояний, что определяет существенные диагностические трудности. Первый ребенок в семье умер внезапно в возрасте 3,5 мес, и с высокой вероятностью можно предполагать, что причиной его смерти явилось это же заболевание, своевременно не установленное.

В нашем наблюдении ребенок родился в срок в удовлетворительном состоянии, которое ухудшилось в возрасте 2 сут (брадиаритмия, остановка сердечной деятельности). Подобное ухудшение состояния после светлого промежутка от рождения до появления первых симптомов болезни считается характерным признаком ряда наследственных метаболических нарушений. В таких ситуациях исключительно важным является проведение первичных диагностических тестов, в числе которых исследование спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови, дающее возможность одномоментного обследования на 35 заболеваний. В нашем случае именно этот анализ позволил предположить дефицит ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью и своевременно назначить патогенетическое лечение. Несмотря на тяжесть состояния, на фоне терапии отмечалось постепенное восстановление сердечно-сосудистой и других систем, нормализация лабораторных показателей крови. К двухлетнему возрасту физическое, моторное и психоречевое развитие ребенка соответствовало возрасту, отмечался синдром двигательных нарушений в виде правостороннего гемипареза легкой степени выраженности. Представленное наблюдение демонстрирует необходимость помнить о редких врожденных нарушениях, своевременное начало терапии при которых, даже в случае тяжелых младенческих форм, определяет благоприятный прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leslie N.D., Tinkle B.T., Strauss A.W. et al. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle, 1993—2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>
2. Georgianne L.A., Van Hove J., Freedenberg D. et al. Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2009; 96: 3: 85—90.
3. Boneh A., Andresen B.S., Gregersen N. et al. VLCAD deficiency: pitfalls in newborn screening and confirmation of diagnosis by mutation analysis. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 2: 166—170.
4. Wilcken B., Wiley V., Hammond J. et al. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348: 2304—2312.
5. McHugh D., Cameron C.A., Abdenu J.E. et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011; 13: 3: 230—254.
6. Николаева Е.А., Шулякова И.В., Цыганкова П.Г. и др. Симптоматическая эпилепсия как проявление дефицита ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью. *Рос вестн перинатол и педиат* 2008; 3: 87—91. (Nikolaeva E.A., SHulyakova I.V., TSyganikova P.G. et al. Symptomatic epilepsy as a manifestation of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Ros vestn perinatol i pediat* 2008; 3: 87—91.)
7. Strauss A.W., Powell C.K., Hale D.E. et al. Molecular basis of human mitochondrial very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency causing cardiomyopathy and sudden death in childhood. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10496—10500.
8. Andresen B.S., Olpin S., Poorthuis B.J. et al. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very long-chain acyl-

- CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 479—494.
9. *Spiekerkoetter U., Lindner M., Santer R. et al.* Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 498—505.
 10. *Ørngreen M.C., Nørgaard M.G., Sacchetti M. et al.* Fuel utilization in patients with very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol* 2004; 56: 279—283.
 11. *Keeler M.A., Conlon T., Walter G. et al.* Long-term Correction of Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Mice Using AAV9 Gene Therapy. *Mol Ther* 2012; 20: 6: 1131—1138.
 12. *Smelt A.H., Poorthuis B.J., Onkenhout W. et al.* Very long chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with adult onset. *Ann Neurol* 1998; 43: 540—544.
 13. *Gregersen N., Andresen B.S., Corydon M.J. et al.* Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship. *Hum Mutat* 2001; 18: 169—189.
 14. *Vianey-Saban C., Divry P., Brivet M. et al.* Mitochondrial very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical characteristics and diagnostic considerations in 30 patients. *Clin Chim Acta* 1998; 269: 43—62.
 15. *Mathur A., Sims H.F., Gopalakrishnan D. et al.* Molecular heterogeneity in very long chain acyl CoA dehydrogenase deficiency causing pediatric cardiomyopathy and sudden death. *Circulation* 1999; 99: 1337—1343.
 16. *Liang W.-C., Nishino I.* State of the art in muscle lipid diseases. *Acta Myol* 2010; 29: 2: 351—356.
 17. *Tucci S., Primassin S., Veld F. et al.* Medium-chain triglycerides impair lipid metabolism and induce hepatic steatosis in very-long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD)-deficient mice. *Mol Genet Metab* 2010; 101: 40—47.
 18. *Tucci S., Flögel U., Sturm M. et al.* Disrupted fat distribution and composition due to medium-chain triglycerides in mice with a β -oxidation defect. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 439—449.
 19. *Botkin J.R., Clayton E.W., Fost N.C. et al.* Newborn screening technology: proceed with caution. Comment on: A Report of the American College of Medical Genetics. Report titled Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System, Submitted as public comment. *Pediatrics* 2006; 117: 5: 1793—1799.
 20. *Bechthold A.* Die Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. German/Austrian/Swiss Nutrition Societies. *Ernährungs Umschau* 2009; 6: 346—353.
 21. *Liebig M., Gyenes M., Brauers G.* Carnitine supplementation induces long-chain acylcarnitine production - studies in the VLCAD-deficient mouse. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 343—344.
 22. *Primassin S., Ter V.F., Mayatepek E. et al.* Carnitine supplementation induces acylcarnitine production in tissues of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase-deficient mice, without replenishing low free carnitine. *Pediatr Res* 2008; 63: 632—637.

Поступила 20.03.14