

Ранняя диагностика карнитиновой недостаточности у недоношенных новорожденных

У.Ф. Насирова¹, Р.М. Тастанова², А.А. Пак³, М.К. Шарипова³

¹Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан;

²Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан;

³Республиканский центр «Скрининг матери и ребенка», Ташкент, Узбекистан

Early diagnosis of carnitine insufficiency in premature infants

U.F. Nasirova¹, R.M. Tastanova², A.A. Pak³, M.K. Sharipova³

¹Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan;

²Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan;

³Republican Center "Mother and Child Screening", Tashkent, Uzbekistan

Представлены собственные данные о обследовании 45 недоношенных детей в зависимости от срока гестации. Проведено общее клиническое обследование и исследование уровня свободного и ацилированного карнитина в крови. Установлены неспецифические клинические признаки карнитинового дефицита у недоношенных детей. Исследование карнитинового обмена выявило зависимость изучаемых показателей от гестационного срока недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, срок гестации, карнитиновый дефицит, свободный карнитин, общий карнитин, ацилкарнитины.

Для цитирования: Насирова У.Ф., Тастанова Р.М., Пак А.А., Шарипова М.К. Ранняя диагностика карнитиновой недостаточности у недоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 39–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-39-44

The authors present their finding from the examination of 45 premature babies depending on the gestational age. A general clinical examination and study of free and acylated carnitine levels in blood were performed. Nonspecific clinical signs of carnitine deficiency in premature infants have been established. The study of carnitine metabolism revealed the dependence of the studied parameters on the gestational age of premature infants.

Key words: premature infants, gestational age, carnitine deficiency, free carnitine, total carnitine, acylcarnitines.

For citation: Nasirova U.F., Tastanova R.M., Pak A.A., Sharipova M.K. Early diagnosis of carnitine insufficiency in premature infants. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(3): 39–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-39-44

Современные технологии, используемые при выхаживании недоношенных новорожденных, направлены на оказание помощи с учетом тяжести их состояния. На адаптационные возможности недоношенных детей в неонатальном и последующие возрастные периоды жизни влияют особенности клеточного энергообмена [1–3].

Недоношенность характеризуется вторичной функциональной карнитиновой недостаточностью, которая определяется снижением клеточной биоэнергетики, слабостью внутриклеточного гомеостаза, тенденцией к незавершенному гликолизу. Карнитиновая недостаточность у недоношенных обусловлена рядом причин: низким уровнем эндогенного синтеза в связи с незрелостью фермента γ -бутиробетаингидроксилазы, прекращением транспорта кар-

нитина через плаценту после родов, пониженной способностью тканей к захвату и накоплению карнитина [1, 4, 5].

Дефицит карнитина у недоношенных детей клинически проявляется мышечной гипотонией или дистонией, быстрой истощаемостью рефлексов, сниженной терморегуляцией, нарушением равновесия между процессами возбуждения и угнетения в центральной нервной системе (ЦНС), снижением аппетита и малой прибавкой массы тела. Чем меньше срок гестации при рождении младенца, тем в большей степени у него проявляется карнитиновый дефицит. Хроническая и острая гипоксия в свою очередь вызывает множество нарушений, самыми важными из которых являются повреждения нервной системы и сердца (гипоксическая кардиопатия), усиливающие потребность тканей в карнитине [1–3, 6, 7].

В связи с изложенным целью настоящего исследования явилось изучение показателей карнитинового обмена и клинических проявлений его дефицита у недоношенных новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

В Республиканском перинатальном центре и специализированном детском учреждении № 5 г. Ташкента обследованы 45 недоношенных новорожденных, которые были разделены на две группы в зависимости

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Насирова Умида Ферузовна — д.м.н., зав. кафедрой неонатологии Ташкентского института усовершенствования врачей 100007 Узбекистан, Ташкент, ул. Паркентская, д. 51

Тастанова Роза Мамирбековна — магистр кафедры неонатологии Ташкентского педиатрического медицинского института 100140 Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, 223

Пак Антонина Аликовна — врач-генетик Республиканского центра «Скрининг матери и ребенка»

Шарипова Мадина Каримовна — директор Республиканского центра «Скрининг матери и ребенка»

100140 Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, 5 проезд, д. 3

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных недоношенных новорожденных
Table 1. Clinical characteristics of the examined preterm infants

Показатель	Недоношенные 27–31 нед (n=12)		Недоношенные 32–36 нед (n=33)	
	абс.	%	абс.	%
Поражение ЦНС:	11	91,6±8,0	27	81,8±6,7
– гипоксически-ишемическая энцефалопатия с преобладанием синдрома угнетения	9	75,0±12,5	21	63,6±8,4
– быстрая истощаемость рефлексов	7	58,3±14,2	16	48,4±8,7
– снижение терморегуляции	6	50,0±14,4	12	36,3±8,4
– мышечная гипотония или дистония	8	66,6±13,6	19	57,5±8,6
Респираторный дистресс-синдром	7	58,3±14,2	13	39,3±8,5
Бронхолегочная дисплазия	5	41,6±14,2	14	42,4±8,6
Гипоксическая кардиопатия:	8	66,6±13,6	25	75,7±7,5
– бледность	5	41,6±14,2	17	51,5±8,7
– мраморность кожных покровов	7	58,3±14,2	9	27,2±7,8
– цианоз носогубный	4	33,3±13,6	15	45,4±8,7
– акроцианоз	2	16,6±10,8	5	15,1±6,2
– систолический шум	4	33,3±13,6	8	24,2±7,5
– тахи- или брадикардия	8	66,6±13,6	13	39,3±8,5
Дисфункция желудочно-кишечного тракта	7	58,3±14,2	15	45,4±8,7
– вялый сосательный рефлекс	6	58,3±14,4	14	42,4±8,6
– синдром срыгивания	3	25,0±12,5	7	21,2±7,1
– повышение нервно-рефлекторной возбудимости желудочно-кишечного тракта	1	16,6±8,0	6	18,1±6,7
Затяжная гипербилирубинемия	5	41,6±14,2	16	48,4±8,7
Конъюгационная желтуха неуточненной этиологии	2	16,6±10,8	3	9,1±5,0

от срока гестации при рождении. В 1-ю группу включены 13 детей с гестационным сроком 27–31 нед (30,51±0,5 нед), с массой тела при рождении 2235,4±62,1 г, длиной тела 42,3±0,2 см, окружностью головы 30,5±0,3 см, окружностью груди 28,4±0,3 см. Во 2-ю группу включены 33 ребенка с гестационным сроком 32–36 нед (34,2±0,3 нед), с массой тела при рождении 2051,3±62,4 г, длиной тела 42,8±0,5 см, окружностью головы 31,6±0,5 см, окружностью груди 29,4±0,5 см. Контрольную группу составил 41 доношенный новорожденный.

Всем детям проведено исследование общего и свободного карнитина и ацилкарнитина методом тандемной масс-спектрометрии (Perkin Elmer). Для дополнительной характеристики возможной недостаточности карнитина вычислялся коэффициент ацилкарнитина/свободный карнитин. Показатели карнитинового обмена определяли на 1-й и 4-й неделях жизни ребенка. Статистическая обработка результатов

включала оценку достоверности различий средних значений измерений по критерию Стьюдента с заданным уровнем надежности ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Клиническое наблюдение за детьми позволило установить, что недоношенные новорожденные имели различные изменения со стороны органов и систем, обусловленные общей незрелостью организма (табл. 1). Как видно из табл. 1, у большинства недоношенных новорожденных, независимо от сроков гестации при рождении, наблюдалось поражение ЦНС в виде гипоксически-ишемической энцефалопатии (у 75,0±12,5 и 63,6±8,4% в 1-й и 2-й группах) с преобладанием синдрома угнетения, быстрой истощаемости рефлексов и мышечной гипотонии. Респираторный дистресс-синдром наблюдался в 58,3±14,2 и 39,3±8,5% случаев, бронхолегочная дисплазия – в 41,6±14,2 и 42,4±8,6% случаев соответственно.

Таблица 2. Сравнительные показатели карнитинового (в мкмоль/л) обмена у недоношенных и доношенных детей ($M \pm m$)
 Table 2. Comparative indicators of carnitine metabolism in preterm and term children, ($M \pm m$)

Показатель	Недоношенные дети, n=45	Доношенные дети, n=41
Свободный карнитин (СО)	20,63±0,86	27,45±3,21 [#]
Короткоцепочечные АК		
C2	14,51±0,71	12,62±0,94
C3	1,13±0,11	0,99±0,07
C4	0,15±0,01	0,16±0,01
C4OH/C3DC*	0,06±0,004	0,05±0,004
C5	0,14±0,01	0,23±0,01 ^{##}
C5:1	0,01±0,003	0,01±0,001
C5D/C6OH*	0,04±0,004	0,03±0,003 [#]
C5OH/C4DC*	0,11±0,01	0,14±0,01
Среднецепочечные АК*		
C6	0,03±0,002	0,03±0,003
C6DC	0,04±0,00	0,03±0,004
C8	0,05±0,012	0,06±0,01
C8:1	0,04±0,004	0,06±0,01 ^{##}
C10	0,07±0,01	0,07±0,005
C10:1	0,04±0,003	0,04±0,002
C10:2	0,01±0,001	0,01±0,001
Длинноцепочечные АК		
C12	0,05±0,01	0,05±0,01 [#]
C12:1	0,03±0,01	0,03±0,004
C14	0,13±0,01	0,14±0,01
C14:1	0,05±0,004	0,05±0,003
C14:2	0,02±0,001	0,02±0,001
C14OH	0,01±0,001	0,01±0,001
C16	1,56±0,20	1,57±0,20
C16:1	0,10±0,01	0,10±0,01
C16:1OH	0,03±0,003	0,03±0,003
C16OH	0,01±0,001	0,01±0,001
C18	0,77±0,07	0,78±0,07
C18:1	1,25±0,10	1,26±0,10
C18:1OH	0,02±0,002	0,02±0,002
C18:2	0,33±0,03	0,34±0,03
C18OH	0,004±0,001	0,005±0,001
Карнитиновый индекс	1,04±0,04	0,84±0,05 [^]
Общий карнитин	41,43±1,52	46,40±3,43

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – Раздельное определение указанных ацилкарнитинов (АК) в используемой методике неосуществимо. Достоверность различий между группами недоношенных и доношенных детей: [#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,001$; [^] $p < 0,01$.

Гипоксическая кардиопатия у обследованных детей сопровождалась бледностью, мраморностью кожных покровов, систолическим шумом и нарушениями ритма в 66,6±13,6 и 75,7±7,5% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно. Дисфункция

желудочно-кишечного тракта в большей степени проявлялась вялым сосательным рефлексом и синдромом срыгивания (у 58,3±14,2 и 45,4±8,7% детей соответственно). Застойная гипербилирубинемия наблюдалась почти у половины детей обеих групп.

Таблица 3. Показатели карнитинового обмена (в мкмоль/л) у недоношенных детей ($M \pm m$)
Table 3. Value of carnitine metabolism in preterm infants ($M \pm m$)

Показатель	Недоношенные дети (n=45)	
	1-я группа (n=12)	2-я группа (n=33)
Свободный карнитин	28,08±1,41	17,92±0,54 [#]
Короткоцепочечные АК		
C2	17,50±1,56	13,43±0,71 [#]
C3	1,47±0,34	1,01±0,08
C4	0,14±0,01	0,15±0,01
C4OH/C3DC*	0,07±0,01	0,06±0,01
C5	0,15±0,04	0,13±0,01
C5:1	0,01±0,002	0,01±0,004
C5DC/C6OH*	0,05±0,01	0,04±0,004
C5OH/C4DC*	0,13±0,01	0,11±0,01
Среднецепочечные АК		
C6	0,03±0,004	0,03±0,003
C6DC	0,05±0,01	0,04±0,004
C8	0,04±0,004	0,05±0,02
C8:1	0,04±0,01	0,04±0,01
C10	0,09±0,01	0,06±0,01 [#]
C10:1	0,04±0,01	0,04±0,003
C10:2	0,01±0,002	0,01±0,001
Длинноцепочечные АК		
C12	0,07±0,01	0,05±0,01
C12:1	0,03±0,01	0,03±0,01
C14	0,15±0,03	0,13±0,02
C14:1	0,05±0,01	0,05±0,004
C14:2	0,02±0,002	0,02±0,001
C14OH	0,01±0,001	0,01±0,001
C16	1,46±0,42	1,59±0,23
C16:1	0,10±0,03	0,10±0,01
C16:1OH	0,03±0,01	0,03±0,004
C16OH	0,01±0,002	0,01±0,001
C18	0,82±0,14	0,75±0,08
C18:1	1,23±0,20	1,26±0,12
C18:1OH	0,02±0,004	0,02±0,002
C18:2	0,29±0,05	0,35±0,03
C18OH	0,00±0,001	0,00±0,001
Карнитиновый индекс	0,86±0,05	1,11±0,05 [#]
Общий карнитин	52,17±2,82	37,52±1,24 [#]

Сравнительный анализ выявленных клинических синдромов у детей не выявил статистически значимых межгрупповых различий.

Изучение карнитинового статуса показало (табл.2), что уровень общего карнитина у недоношенных в среднем оказался ниже ($41,43 \pm 1,52$ мкмоль/л) по сравнению с доношенными новорожденными ($46,40 \pm 3,43$ мкмоль/л). Средний уровень свободного карнитина у недоношенных был ниже, чем у доношенных новорожденных: $20,63 \pm 0,86$ и $27,45 \pm 3,21$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$.

Концентрация некоторых короткоцепочечных ацилкарнитинов (C2, C3, C4OH/C3DC, C5D/C6OH) у недоношенных оказалась выше по сравнению с доношенными новорожденными. Однако достоверные различия по сравниваемым показателям выявлены только в отношении концентрации C5D/C6OH ($p < 0,05$). Концентрация длинноцепочечных ацилкарнитинов у недоношенных в целом оказалась ниже, чем у доношенных новорожденных.

Полученные результаты согласуются с данными, полученными L.Sweetman и P. Ashcraft (2001 г.), которые, проведя сравнительный анализ значений ацилкарнитинов у здоровых новорожденных и недоношенных, показали более высокие значения уровня C3 и более низкие значения C4 и C5 у здоровых новорожденных по сравнению с недоношенными. Уровень длинноцепочечных ацилкарнитинов у здоровых новорожденных оказался значительно выше по сравнению с таковыми у недоношенных детей [8].

Карнитиновый индекс, представляющий собой отношение суммы значений ацилкарнитинов к уровню свободного карнитина, был достоверно выше по сравнению с доношенными детьми, что, по данным Е.А. Николаевой и соавт. (2011), является маркером карнитинного дефицита [9].

Сравнительный анализ показателей карнитинового обмена в крови новорожденных 1-й и 2-й групп (табл. 3) установил, что у недоношенных детей с гестационным возрастом 27–31 нед содержание свободного карнитина достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с детьми, родившимися на 32–36-й неделях гестации. Такие же различия выявлены при сравнении содержания общего карнитина ($p < 0,001$). Карнитиновый индекс у детей 1-й группы был ниже по сравнению с детьми 2-й группы ($p < 0,001$).

Полученные нами показатели карнитинового обмена у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста согласуются с данными Н. Donald

и соавт. (2003), А. Gucciardi и соавт. (2015), которые выявили зависимость концентраций свободного карнитина и короткоцепочечных карнитинов от гестационного возраста. Чем меньше гестационный возраст, тем выше уровень свободного карнитина. Этот феномен обусловлен ограниченным синтезом эндогенного свободного карнитина у новорожденных из-за низкой активности α -бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует финальную стадию карнитинового синтеза из α -бутиробетаина в карнитин, а также снижением запасов тканевого карнитина и трансплацентарным переносом материнского карнитина к плоду в течение беременности [10–12]. Предполагается, что выявленная ассоциация между низкой массой тела при рождении и высоким уровнем свободного карнитина связана с уменьшением массы тканей и/или незрелостью переносчика карнитина у маловесных детей, что приводит к низкому уровню тканевого карнитина и высокому уровню общего карнитина в крови.

Таким образом, с учетом полученных нами результатов и данных зарубежных исследователей можно предположить, что недоношенные новорожденные характеризуются более низкой обеспеченностью карнитином по сравнению с доношенными новорожденными. Степень выраженности карнитинной недостаточности, по-видимому, определяется тяжестью неспецифических клинических проявлений данного состояния: перинатальным поражением ЦНС, изменениями со стороны бронхо-легочной системы, гипоксической кардиопатией, затяжной гипербилирубинемией. Исследование уровня карнитина и его фракций является основным инструментом в диагностике вторичного карнитинового дефицита. Расчет карнитинового индекса необходим для оценки глубины изменений биоэнергетического обмена и разработки тактики медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

Выводы

Клинические признаки карнитинового дефицита имеют неспецифический характер, что обосновывает необходимость лабораторного определения показателей карнитинового обмена у детей.

Показателей карнитинового обмена у недоношенных зависят от гестационного срока новорожденных и, по-видимому, обусловлены низкой активностью α -бутиробетаингидроксилазы и трансплацентарным переносом материнского карнитина к плоду в течение беременности.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. (ред.) Нарушение клеточного энергообмена у детей. М: Атес Медика Софт 2004; 79. [Sukhorukov V.S., Nikolaeva E.A.(ed) Cellular energy metabolic disturbances in children. Moscow: Ates Medica Soft 2004; 79. (in Russ)]
2. Горбань Т.С., Дегтярева М.В., Бабак О.А., Воронцова Ю.Н., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В. и др. Динамика концентрации карнитина в сыворотке крови у детей с очень низкой массой тела при рождении. Вопр практик педиатр 2011; 3: 14–18. [Gorban' T.S., Degtyareva M.V.,

- Babak O.A., Vorontsova Yu.N., Zakharova E.Yu., Baydakova G.V. et al. Dynamics of carnitine concentrations in blood serum in infants with very low birth weight. *Vopr praktich pediatri* (Clinical Practice in Pediatrics) 2011; 3: 14–18. (in Russ)]
3. *Гармаева В.В.* Особенности биосинтеза, метаболизма и функции карнитина в организме плода и новорожденного. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2007; 5: 21–26. [Garmaeva V.V. The fetal and neonatal features of the biosynthesis, metabolism, and function of carnitine. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2007; 5: 21–26. (in Russ)]
 4. *Алямовская Г.А., Золкина И.В., Кешишян Е.С.* Вторичная карнитиновая недостаточность у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г в патогенезе энергетического дефицита на первом–втором году жизни и возможности ее коррекции. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 4 (2): 126–131. [Alyamovskaya G.A., Zolkina I.V., Keshishian E.S. Secondary carnitine deficiency in low birth weight (less than 1500 g) premature infants in the pathogenesis of energy deficiency during their first-second years of life and possibilities of its correction. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 4 (2): 126–131. (in Russ)]
 5. *Брин И.Л.* Элькар (20%-й раствор L-карнитина) в педиатрии. Научный обзор. М 2005; 36. [Brin I.L., Elkar (20% solution of L-carnitine) in pediatrics. Scientific review. Moscow 2005; 36. (in Russ)]
 6. *Koumantakis E., Sifakis S., Koumantaki Y., Hassan E., Matalliotakis I., Papadopoulou E. et al.* Plasma carnitine levels of pregnant adolescents in labor. *J Pediat Adolesc Gynecol* 2001; 14: 65–69.
 7. *O'Donnell J., Finer N.N., Rich W., Barshop B.A., Barrington K.J.* Role of L-carnitine in apnea of prematurity: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2002; 109: 4: 622–626.
 8. *Sweetman L., Ashcraft P.* Newborn screening by tandem mass spectrometry: gaining experience. *Clinical chemistry* 2001; 47: 11: 1937–1938.
 9. *Николаева Е.А., Золкина И.В., Харабадзе М.Н.* Коррекция недостаточности карнитина у детей с митохондриальными заболеваниями. *Практика педиатра* 2011; октябрь: 44–48. [Nikolaeva E.A., Zolkina I.V., Kharabadze M.N. Correction of carnitine deficiency in children with mitochondrial diseases. *Praktika pediatria* 2011; October: 44–48. (in Russ)]
 10. *Chace D.H., Pons R., Chiriboga C.A., McMahon D.J., Tein I., Naylor E.W. et al.* Neonatal blood carnitine concentrations: normative data by electrospray tandem mass spectrometry. *Pediatric Research* 2003; 53: 5: 823–829.
 11. *Gucciardi A., Zaramella P., Costa I., Pirillo P., Nardo D., Naturale M. et al.* Analysis and interpretation of acylcarnitine profiles in dried blood spot and plasma of preterm and full-term newborns. *Pediatric Research* 2015; 77: 1: 36–47. DOI:10.1038/pr.2014.142
 12. *Meyburg J., Schulze A., Kohlmüller D., Poschl J., Linderkamp O., Hoffmann G.F. et al.* Acylcarnitine profiles of preterm infants over the first four weeks of life. *Pediatric Res* 2002; 52: 5: 720–723.

Поступила 08.04.18

Received on 2018.04.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.