



CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF ASSESSING CARNITINE METABOLISM INDICATORS IN CARDIOMYOPATHIES IN CHILDREN

Saidaliyeva Muqaddam Hakimxodja qizi

Assistant at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases.
Tashkent Pediatric Medical Institute. Tashkent city

Sadikova Raykhon Rakhimbekovna

Assistant at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases.
Tashkent Pediatric Medical Institute. Tashkent city.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14044975>

ARTICLE INFO

Received: 31th October 2024
Accepted: 05th November 2024
Online: 06th November 2024

KEYWORDS

*Cytoplasm, systems, indicators,
exchange, aspects.*

ABSTRACT

Our work highlights aspects of the clinical and diagnostic values of assessing carnitine metabolism indices in cardiomyopathies in children based on literature data.

КЛИНИКО- ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРНИТИНОВОГО ОБМЕНА ПРИ КАРДИОМИОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ

Саидалиева Мукаддам Хакимхужа кизи

Ассистент кафедры пропедевтики детских болезней.
Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт. г. Ташкент.

Садикова Райхон Рахимбековна

Ассистент кафедры пропедевтики детских болезней.
Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт. г. Ташкент.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14044975>

ARTICLE INFO

Received: 31th October 2024
Accepted: 05th November 2024
Online: 06th November 2024

KEYWORDS

*Цитоплазма, системы,
показатели, обмен, аспекты.*

ABSTRACT

в нашей работе отмечены аспекты клинико-диагностического значений оценок показателей карнитинового обмена при кардиомиопатиях у детей на основании литературных данных.

Карнитиновая транспортная система (также карнитин-ацилтрансферазная система, карнитиновый челнок) — одна из нескольких транспортных систем митохондрий, осуществляющая перенос ацил-СоА, посредством ацилирования карнитина в цитоплазме, через мембраны митохондрий в матрикс (трансмембранный перенос). В состав системы входят несколько ферментов: Карнитинацилтрансферазы (также карнитинпальмитоилтрансферазы, сокр. СРТ) и белок-переносчик — карнитин-ацилкарнитин транслоказа (сокр. САСТ) . Данные ферменты относятся к мембранным белкам.

Как отмечают авторы литературных источников, что нарушения карнитинового обмена служат наиболее частой причиной метаболических кардиомиопатий. Дефицит



карнитина или нарушения его транспорта выявлены в 40% случаев при дилатационных и в 20% случаев при гипертрофических кардиомиопатиях ..

Первые описания кардиомиопатий датируются серединой девятнадцатого и началом двадцатого века. В 1949 году Evans впервые описал случай семейной кардиомегалии без явной причины . Сам термин «кардиомиопатия» был предложен W.Bridgen в 1957 году для описания заболевания миокарда неясной этиологии, в том числе носящего семейный характер у некоторых пациентов.

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) определяет КМП как «заболевание миокарда, ассоциированное с сердечной дисфункцией», и в 1980 году предложила первую классификацию КМП, основываясь на доминирующем структурном и гемодинамическом фенотипе, выделив дилатационную, гипертрофическую и рестриктивную КМП .

В 1995 году классификация ВОЗ была дополнена аритмогенной дисплазией правого желудочка и неклассифицируемой КМП . В 2006 году Американская Ассоциация Сердца (АНА) предложила следующее определение: «кардиомиопатии представляют собой гетерогенную группу заболеваний миокарда, связанных с механической и/или электрической дисфункцией, которые обычно (но не всегда) проявляются неадекватной желудочковой гипертрофией или дилатацией из-за различных причин, часто генетических. Кардиомиопатии являются либо изолированной болезнью сердца, либо частью генерализованных системных нарушений, часто приводят к инвалидизации или смерти, связанной с прогрессирующей сердечной недостаточностью».

Специалистами также утверждено ,что важной причиной развития дилатационного фенотипа КМП являются врожденные нарушения обмена веществ, включающие в себя болезни накопления, нарушения бета-окисления жирных кислот, органические ацидурии, митохондриальные болезни, врожденные дефекты гликозилирования. По данным Kindel с соавторами до 16% КМП с дилатационным фенотипом у детей обусловлены метаболическими заболеваниями . В исследовании Badertscher с соавторами среди младенцев до 1 года с дилатационным фенотипом КМП у 13,5% выявлены врожденные нарушения обмена веществ Диагностика врожденных дефектов метаболизма в раннем возрасте крайне важна для обеспечения оптимального лечения пациента, определения прогноза, адекватного медико-генетического консультирования.

В настоящее время для многих заболеваний доступна терапия, раннее начало которой позволяет добиться обратного развития симптоматики и улучшения прогноза заболевания . Нарушения бета-окисления жирных кислот – большая группа врожденных нарушений метаболизма, как правило, имеющих аутосомно-рецессивный тип наследования, поражения сердца при данной патологии проявляются КМП (с гипертрофическим и/или дилатационным фенотипом) и/или нарушениями ритма . Одним из частых заболеваний этой группы является дефицит фермента 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, при котором происходит накопление жирных кислот с длинной цепью, которые негативно влияют на миокард. Нередко первой манифестацией заболевания является метаболический криз, на фоне



длительного голодания, при интеркуррентных заболеваниях, проявляющийся тяжелой гипокетотической гипогликемией, метаболическим ацидозом, гиперлактатемией, гипераммониемией. Своевременная диагностика заболевания крайне важна, так как соблюдение адекватной низкожировой высокоуглеводной диеты с дополнительным назначением среднецепочечных жирных кислот позволяет избежать развития жизнеугрожающих осложнений. Среди синдромальных заболеваний, при которых КМП является одним из проявлений, преобладают митохондриальные заболевания, как правило, дебютирующие в раннем возрасте и имеющие мультисистемную симптоматику, включая скелетные миопатии, неврологические симптомы и задержку развития. Одним из митохондриальных заболеваний является синдром Барта - заболевание с X-сцепленным механизмом наследования, вызываемое мутацией в гене таффазина (TAZ), расположенного на длинном плече X-хромосомы, который кодирует синтез ацилтрансферазы, катализирующей ремоделирование кардиолипина в митохондриях. Заболевание проявляется сердечно-сосудистыми аномалиями, скелетной миопатией, нейтропенией, задержкой роста. По данным регистра, 70% пациентов с синдромом Барта имеют признаки КМП в младенческом 27 возрасте, как правило, с дилатационным фенотипом, у половины больных выявляются признаки некомпактного миокарда.

Выделяют первичный дефицит карнитина, возникающий при генетически детерминированном дефекте транспорта карнитина, и вторичный дефицит карнитина, связанный с нарушением обмена органических кислот, дефицитом или дефектом мембранного транспорта ацил-КоА-дегидрогеназ, дефектами в цепи дыхательных ферментов митохондрий, рядом соматических заболеваний и патологических состояний. Первичный дефицит карнитина может проявляться в двух формах: системной и мышечной.

Системный дефицит карнитина обусловлен мутацией гена SLC22A5, локализованного на длинном плече хромосомы 5 (319). Продуктом гена является белок, переносящий карнитин (ОСТШ). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Возраст манифестации болезни варьирует от 1 мес до 7 лет (средний возраст 2 года).

Клиницистами отмечено, что при раннем дебюте первыми признаками заболевания являются отказ от кормления, раздражительность, низкая прибавка в массе, отставание в физическом и психомоторном развитии. Как правило, дети часто болеют интеркуррентными инфекциями верхних дыхательных путей и гастроэнтеритом. Заболевание носит полисистемный характер, затрагивающий изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (гепатомегалия, стеатоз печени), скелетную миопатию (мышечная слабость, гипотония), нарушения центральной нервной системы (энцефалопатия), реже развивается синдром Рейе, возможно возникновение гипохромной анемии.

Характерны частые гипогликемические гипокетотические кризы, проявляющиеся повторной рвотой, общей слабостью, вялостью, сонливостью, тахикардией. В дальнейшем может сформироваться церебральная дисфункция (повышенная возбудимость, раздражительность). Тяжесть заболевания варьирует от



легких до крайне тяжелых вариантов. При легком течении единственным проявлением может быть отставание в физическом и психомоторном развитии.

Кардиомиопатия развивается в 30—40% случаев системного дефицита карнитина. Первые признаки в виде бледности кожных покровов, потливости, одышки в покое, беспокойстве при кормлении появляются у детей в возрасте 3—5 мес. При осмотре выявляются расширение границ сердца преимущественно влево, глухость сердечных тонов, тахикардия, выслушивается систолический шум относительной недостаточности митрального, реже трикуспидально-го клапанов, акцент II тона на легочной артерии, ге-патомегалия. Быстро нарастают симптомы сердечной недостаточности: тахикардия, одышка, увеличение размеров печени и селезенки, возникают отеки на ногах, возможно появление асцита, жидкости в полости перикарда, плевральных полостях, застойные хрипы в легких. Традиционное лечение сердечной недостаточности сердечными гликозидами и мочегонными средствами малоэффективно.

Дефицит карнитинацилкарнитинтранслоказы — проявляется у новорожденных или детей раннего возраста. Поражение сердца встречается чаще по типу дилатационной кардиомиопатии. Характерно снижение систолической функции, возможны нарушения ритма: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, желудочковая экстрасистолия, тахикардия. На ЭКГ отмечают признаки гипертрофии левого желудочка. У новорожденных описаны случаи внезапной смерти вследствие внезапной асистолии.

Часто возникают нарушения сердечного ритма: предсердные или желудочковые аритмии. Морфологическим субстратом для возникновения нарушений сердечного ритма являются отложения липидных депозитов в миокарде. Нарушения проведения в виде внезапной брадикардии на фоне угнетения функции синусового узла, как правило, носят приступообразный характер и провоцируются развитием острой гипогликемии. Возникновение длительной асистолии увеличивает риск внезапной смерти ребенка с системным дефицитом карнитина

L-карнитин (л-карнитин, левокарнитин) — натуральное, природное вещество, которое вырабатывается в печени и почках из аминокислот. Затем L-карнитин транспортируется в другие ткани и органы. В организме человека содержится около 20 граммов этого вещества, из них почти 95% — в мышцах. Кроме выработки в организме, L-карнитин поступает из пищи и добавок. Основные пищевые источники: мясо, рыба, яйца и молочные продукты. Больше всего L-карнитина в говядине: около 95 мг на 100 гр продукта.

Впервые L-карнитин был получен в 1905 году из мышечной ткани. И только в 1962 году определили его главную функцию: доставка жирных кислот в митохондрии через их внутреннюю мембрану.

Как известно, митохондрии — это маленькие генераторы энергии. L-карнитин доставляет им топливо в виде жирных кислот, при разрушении которых выделяется энергия. Именно поэтому появилось мнение, что L-карнитин — отличный жиросжигатель.



Таким образом в конце литературного обзора можно отметить о ценности изучения данной проблемы в медицине в целом.

References:

1. Леонтьева И.В., Николаева Е.А., Калачанова Е.П. Поражение сердца при синдроме Барта. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(1):64-70. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-1-64-70.
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. [и др.]. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Сердечная недостаточность. 2013; 81(7): С. 379-472.
3. Намазова-Баранова Л.С., Гинтер О.В., Полунина Т.А., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Мосьпан Т. Я. Алгоритм ранней диагностики и лечения синдрома делеции 22-й хромосомы (22q11.2). Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (5): 392-398. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1803.
4. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019; 18(2): 3–23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
5. Савостьянов К.В. Оптимизация молекулярной диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. 2020: 48 с
6. Кушаковский М.С. Метаболические болезни сердца. От-Петербург: Фолиант 2000; 128. (Kushakovskij M.S. Metabolic diseases of the heart. С-П.: Foliant, 2000; 128).
7. Bonnefont J.P., Djouadi F., Prip-Buus C. et al. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. Mol Aspects Med 2004; 25: 495—520.
8. Sharma R., Perszyk A., Marangi D. et al. Lethal neonatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency: an unusual presentation of a rare disorder. Am J Perinatol 2003; 20: 25—32.
9. Pollitt R.J. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation. J Inher Metab Dis. 1995; 18: 473-490.
10. Wanders R.J.A., Vreken P., den Boer M.E.J. et al. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA p-oxidation. J Inher Metab Dis. 1999; 22: 442-487.
11. Amat di San Filippo C., Taylor M.R., Mestroni L. et al. Cardiomyopathy and carnitine deficiency. Mol Genet Metab. 2008; 94: 2: 162-166.
12. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, Huth RG, Habermehl P, Knuf M, Emschermann T, Stopfkuchen H. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. Heart. 2000; 83(6): 667- 72. doi: 10.1136/heart.83.6.667