

Е.А. Николаева, М.Н. Харабазге, И.В. Золкина, В.С. Сухоруков, П.В. Новиков

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАРНИТИНА У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И МИТОХОНДРИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, Москва

С целью установления значения нарушений обмена карнитина изучены показатели общего, свободного и связанного (ацилкарнитины) карнитина у 1270 детей, находившихся в клиниках института по поводу нарушения психического, моторного и физического развития. В качестве маркера недостаточности карнитина использован низкий уровень свободного карнитина в крови. Для выявления относительной недостаточности карнитина вычисляли отношение ацилкарнитинов к свободному карнитину (карнитиновый индекс). У 102 (8%) детей уровень свободного карнитина был ниже 19 мкмоль/л (норма 19–60 мкмоль/л), $\frac{3}{4}$ из них (n=76) страдали генетически детерминированными заболеваниями. В подгруппе детей с крайне низким содержанием свободного карнитина в крови <10 мкмоль/л (n=19) были диагностированы синдром де Тони-Дебре-Фанкони, дефекты окисления жирных кислот, первичный системный дефицит карнитина, митохондриальная энцефаломиопатия, синдром Нунан. При обследовании группы детей (n=15) с митохондриальными заболеваниями и нормальным уровнем свободного карнитина были выявлены признаки относительной недостаточ-

Контактная информация:

Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., главный научный сотрудник отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики
ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России
Адрес: 125412 Москва, Талдомская ул., 2
Тел.: (495) 483-20-92, E-mail: enikolaeva@pedklin.ru
Статья поступила 5.03.13, принята к печати 25.03.13.

ности карнитина в виде повышения карнитинового индекса до 1,3–1,8 (норма <0,6) и уменьшения доли свободного карнитина в структуре общего показателя до 39% (норма 70–80%). Обсуждается различие этиологии и патогенеза развития недостаточности карнитина при наследственных болезнях обмена веществ и связанная с этим разная эффективность терапии левокарнитином.

Ключевые слова: дети, наследственные болезни обмена веществ, митохондриальные болезни, свободный карнитин, ацилкарнитины, ген *SLC2A2*, ген *SLC22A5*, лечение.

The goal of present study was to estimate the role of carnitine metabolism disorders. Parameters of total, free and bound carnitine (acilcarnitine) were studied in 1270 children hospitalized in clinics of Institute because of disorders of mental, motor and physical development. Low level of serum carnitine was used as marker of carnitine deficiency. Relative carnitine deficiency was diagnosed by calculation of acilcarnitine/free carnitine ratio (carnitine index). 102 children had free carnitine level <19 mmol/l (normal level 19–60 mmol/l) and $\frac{3}{4}$ of them (n=76) had genetic diseases. Such genetic syndromes as De Toni-Debre-Fanconi syndrome, defects of fatty acids oxidation, primary systemic carnitine deficiency, mitochondrial encephalomyopathy, Noonan syndrome were diagnosed in group with extremely low level of serum free carnitine <10 mmol/l (n=19). Examination of children with mitochondrial diseases and normal serum free carnitine (n=15) showed in this group such signs of relative carnitine deficiency as increase carnitine index 1,3–1,8 (normal index <0,6) and decreased fraction of free carnitine (39%, normal rate 70–80%). Authors discuss differences in etiology and pathogenesis of carnitine deficiency in cases of hereditary diseases and different efficacy of carnitine therapy.

Key words: children, hereditary metabolic disorders, mitochondrial diseases, free carnitine, acilcarnitine, *SLC2A2* gene, *SLC22A5* gene, treatment.

В течение последнего десятилетия активно развивается область медицины, которая изучает проблему энергетической недостаточности, сопровождающую многие формы патологии разного возраста [1]. Энергетический обмен человека представляет собой сложный, многоступенчатый процесс метаболических преобразований, ведущий к аккумуляции макроэргических соединений, что обеспечивает жизнедеятельность клетки и всего организма. Как показали исследования, энергетическая дисфункция – неотъемлемый признак не только генетически детерминированных митохондриальных болезней. Энергетическая недостаточность встречается при многих патологических состояниях детского возраста, в частности при заболеваниях обмена веществ [2, 3].

Известно, что в комплексе процессов энергетического метаболизма принимает участие большое количество биологически активных соединений, в том числе витамины и витаминоподобные вещества. К числу таких соединений относится карнитин, впервые обнаруженный в мышечной ткани человека еще в начале XX века. Однако важная биологическая роль карнитина была доказана относительно недавно. Установлено, что одна из основных жизненно важных функций карнитина – биоэнергетическая [4, 5].

Карнитин принимает непосредственное участие в обмене липидов, которые служат резервным источником синтеза АТФ в организме. Катаболизм липидов приобретает особое значение при быстром истощении запасов углеводов, а именно в ситуации метаболического стресса и высокого расходования энергетических ресурсов (интеркуррентные заболевания, усиленные физические или эмоциональные нагрузки, голодание). В условиях активации

катаболизма липидов карнитин обеспечивает его начальные этапы – перенос длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы в матрикс митохондрий, где происходит процесс β -окисления с образованием ацетил-КоА. Последний служит субстратом для цикла трикарбоновых кислот Кребса и последующего синтеза АТФ, а также источником образования кетоновых тел (дополнительный энергетический ресурс для головного мозга) [4, 5].

Кроме того, карнитин участвует в регуляции тканевого энергетического метаболизма, оказывая влияние на отношение ацил-КоА/свободный КоА в митохондриях. Соединяясь с ацильным радикалом, он высвобождает КоА и тем самым активирует энергетический обмен. Этим же путем реализуется детоксицирующая функция карнитина – связывание и выведение из клетки органических кислот, являющихся промежуточными продуктами окислительных процессов. Данные вещества, накапливаясь в митохондриях и цитоплазме клеток, оказывают мембранотоксическое действие и ингибируют активность ряда ферментов. Выведение указанных токсичных соединений из организма происходит через почки в виде ацилкарнитинов [4, 6].

В последние годы появились сведения о благоприятном мембранотропном действии карнитина, его способности купировать негативное влияние ряда токсических агентов, индукторов апоптоза, образующихся при расстройствах функционирования дыхательной цепи и активации перекисного окисления липидов [7, 8]. Установлено положительное влияние карнитина на эндотелий сосудов, в частности при снижении продукции оксида азота [4, 9].