

Нарушения карнитинового обмена у недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией

В.В. Гармаева^{1,2}, Г.М. Дементьева², М.В. Кушнарева², Г.В. Байдакова³, В.С. Сухоруков⁴,
Е.С. Кешишян², Е.Ю. Захарова³

¹Детская клиника МЕДСИ, Москва, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» Министерства науки и высшего образования России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Disorders of carnitine metabolism in premature infants with fan-associated pneumonia

V.V. Garmayeva^{1,2}, G.M. Dementieva², M.V. Kushnareva², G.V. Baydakova³, V.S. Sukhorukov⁴,
E.S. Keshishyan², E.Yu. Zakharova³

¹Children's Clinics MEDSI, Moscow, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Medical Genetics Research Center, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Исследовали концентрацию карнитина и его фракций в периферической крови методом тандемной масс-спектрометрии у 22 недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией и у 20 условно здоровых недоношенных новорожденных. Масса тела детей при рождении составила 2086,32±117,13 и 2140,9±74,4 г, гестационный возраст – 33,7±0,41 и 34,16±0,51 нед соответственно. В остром периоде заболевания концентрация общего карнитина была на нижней границе нормы или снижена у 10 (45%) детей. У 4 новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией выявлен стойкий дефицит карнитина: содержание свободного карнитина было очень низким: от 7,47 до 8,37 мкмоль/л (7,97±0,197 мкмоль/л), концентрация общего карнитина также была снижена (от 21,55 до 22,01 мкмоль/л; 21,7±0,366 мкмоль/л). Показатели фракций ацилкарнитинов широко варьировали в течение всего заболевания. У 1 ребенка были выявлены высокие показатели C18OH (0,282 мкмоль/л; норма 0–0,110 мкмоль/л) и C18:1OH (0,282 мкмоль/л; норма 0–0,180 мкмоль/л) в течение всего периода новорожденности. Это могло быть связано с недостаточностью митохондриального трифункционального белка. Исследование общего карнитина и его фракций у недоношенных новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией позволило на раннем этапе выявить нарушения его обмена как вторичные, так и наследственного характера.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные дети, «вентилятор-ассоциированная» пневмония, карнитин, метаболизм, кровь.

Для цитирования: Гармаева В.В., Дементьева Г.М., Кушнарева М.В., Байдакова Г.В., Сухоруков В.С., Кешишян Е.С., Захарова Е.Ю. Нарушения карнитинового обмена у недоношенных новорожденных детей с вентилятор-ассоциированной пневмонией. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 45–51. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–45–51

We studied the concentration of carnitine and its fractions in peripheral blood in 22 premature infants with fan-associated pneumonia and in 20 conditionally healthy premature infants by tandem mass spectrometry. The birth body weight of children was 2,086.32 ± 117.13 and 2,140.9 ± 74.4 g, gestational age was 33.7 ± 0.41 and 34.16 ± 0.51 weeks, respectively. The concentration of total carnitine was at the lower limit or decreased in 10 (45%) children in the acute period of the disease. 4 newborns with fan-associated pneumonia demonstrated persistent carnitine deficiency: the content of free carnitine was very low: 7.47 – 8, 37 μmol/l (7.97 ± 0.197 μmol/l), the concentration of total carnitine was also reduced (21.55 – 22.01 μmol/l, 21.7 ± 0.366 μmol/l). The fractions of acylcarnitines varied widely throughout the disease. One child had high rates of C18OH (0.282 μmol/l; norm 0–0.110 μmol/l) and C18:1OH (0.282 μmol/l; norm 0–0.180 μmol/l) during the entire neonatal period. It could be associated with mitochondrial trifunctional protein deficiency. The study of total carnitine and its fractions in premature infants with fan-associated pneumonia allowed us to identify violations of its metabolism, both secondary and hereditary at early stage.

Key words: premature newborns, fan-associated pneumonia, carnitine, metabolism, blood.

For citation: Garmayeva V.V., Dementieva G.M., Kushnareva M.V., Baydakova G.V., Sukhorukov V.S., Keshishyan E.S., Zakharova E.Yu. Disorders of carnitine metabolism in premature infants with fan-associated pneumonia. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(4): 45–51 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–45–51

Вентилятор-ассоциированная пневмония у недоношенных новорожденных детей остается серьезной проблемой педиатрии. Это заболевание – одна из основных причин смертности в постнеонатальном периоде, оно нередко ведет к формированию хронической патологии легких.

Известно, что при тяжелой дыхательной недостаточности возрастают энергетические затраты организма, особенно на фоне бактериальной инфекции [1–3]. Заслуживает внимания вопрос о дефиците карнитина, участвующего в обмене жиров – источников энергии [4–6]. У недоношенных детей ситуация

усложняется недостаточной трансплацентарной передачей карнитина, которая осуществляется преимущественно в III триместре беременности, незрелостью ферментов синтеза карнитина, сниженной его реабсорбцией в почках [1, 7–9].

Важная проблема заключается в ранней диагностике врожденных дефектов обмена веществ у новорожденных [4, 5, 7, 9]. В том числе серьезную опасность представляют заболевания, связанные с нарушением метаболизма карнитина и β -окисления жирных кислот [10, 11]. К ним, в частности, относятся первичный системный дефицит карнитина (обусловленный дефицитом транспортера карнитина) [4–6, 11] и недостаточность митохондриального трифункционального белка [12, 13]. В отсутствие своевременной диагностики и лечения этих заболеваний развивается тяжелая системная патология, которая может привести к инвалидизации и летальному исходу в раннем возрасте [1, 4, 5, 10, 11, 14].

Вместе с тем клинические проявления как первичной, так и вторичной недостаточности карнитинового обмена не являются специфическими и наблюдаются при различной неонатальной патологии [1, 7, 9, 15–19]. В связи с этим актуальным остается определение биохимических маркеров недостаточности карнитина.

С учетом изложенного целью настоящего исследования было сравнительное изучение особенностей показателей карнитинового обмена у недоношенных новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией и условно здоровых недоношенных детей.

Характеристика детей и методы исследования

Исследования проводили у 42 недоношенных новорожденных детей, находившихся на лечении и выхаживании в городской клинической боль-

нице №13 Департамента здравоохранения Москвы. Дети были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 22 недоношенных новорожденных ребенка с массой тела детей при рождении $2086,32 \pm 117,13$ г (1350–2700 г), длиной тела $44,2 \pm 0,61$ см (40–48 см), гестационным возрастом $33,7 \pm 0,41$ нед (30–36 нед). У детей этой группы на фоне проведения аппаратной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по поводу респираторного дистресс-синдрома в возрасте 3–8 сут развилась «вентилятор-ассоциированная» пневмония. Длительность ИВЛ составила $5,5 \pm 0,28$ сут (4–8 сут).

В контрольную группу вошли 20 условно здоровых недоношенных детей с массой тела при рождении $2140,9 \pm 74,4$ г (1600–2500 г), длиной тела $45,0 \pm 0,42$ см (41–48 см), гестационным возрастом $34,16 \pm 0,51$ нед (33–37 нед). Дети сравниваемых групп по гестационному возрасту и показателям физического развития при рождении были репрезентативными. Клиническое наблюдение всех детей осуществляли с момента их поступления в стационар и до выписки.

Определение содержания в периферической крови общего, свободного и ацилкарнитинов проводили методом тандемной масс-спектрометрии. Концентрацию карнитинов выражали в микромолях на литр. Показатели карнитинового обмена определяли у условно здоровых детей на 1-й неделе жизни (5–7-й день), а у детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией в остром периоде заболевания (6–12-й день жизни) и повторно на 4-й неделе жизни (восстановительный период).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0 с расчетом средней величины, стандартного отклонения, ошибки стандартного отклонения t , t -критерия Стьюдента. Показатели, характеризующие качественные признаки, выражали в абсолютных числах и в относительных величинах в процентах. Процент от малых чисел рассчитывали для сравнения показателей между группами. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования карнитинового обмена у условно здоровых недоношенных новорожденных и у недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией представлены в табл. 1 и 2 соответственно. По нашим данным, показатели нормы карнитинового обмена в крови у условно здоровых недоношенных находились в следующих пределах: общий карнитин – 25–60 мкмоль/л, свободный карнитин – 12–30 мкмоль/л, сумма ацилкарнитинов – 12–30 мкмоль/л.

Как видно из табл. 1 и 2, средний уровень общего карнитина, свободного карнитина и ацилкарнитинов не различался в исследуемых группах. При индивидуальном анализе было установлено, что у детей

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Гармаева Владлена Владимировна – к.м.н., врач-педиатр Детской клиники МЕДСИ

123001 Москва, Благовещенский пер., д. 2/16, стр. 1

Дементьева Галина Михайловна – д.м.н., проф. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Кушнарева Мария Васильевна – д.б.н., проф., гл. науч. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева mkuschnareva@mail.ru

Кешишян Елена Соломоновна – д.м.н., проф., рук. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Байдакова Галина Викторовна – к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра Захарова Екатерина Юрьевна – д.м.н., зав. лабораторией наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра 115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф. кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией эти показатели варьировали в широких пределах и у 15 из 22 не выходили за границы нормы. Однако в остром периоде заболевания концентрация общего карнитина была снижена у 4 (18%) детей, оставалась на нижней границе нормы у 6 (27%) и имела средние величины у 9 (41%). У 3 (14%) новорожденных концентрация общего карнитина была повышена и составила 69,12, 74,5 и 88,1 мкмоль/л. Из них у 2 детей была повышена концентрация свободного карнитина (53,1 и 43,6 мкмоль/л) и у 1 ребенка повышена концентрация как свободного карнитина (33,82 мкмоль/л), так и ацилкарнитинов (35,3 мкмоль/л).

Снижение содержания свободного карнитина выявлено у 7 (32%) детей, а ацилкарнитинов – у 3 (14%). Нужно отметить, что 14 (64%) новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией, у которых концентрация карнитина в крови была снижена (или находилась на нижней границе нормы) по 1–3 показателям, не имели его запаса в условиях тяжелой пневмонии с повышенной потребностью организма в энергообеспечении.

У 4 новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией был отмечен стойкий дефицит карнитина с очень низким содержанием в крови свободного карнитина в течение всего заболевания, включая восстановительный период: от 7,47 до 8,37 мкмоль/л. У этих детей были низкие уровни общего карнитина (от 21,55 до 22,01 мкмоль/л). Этим детям дополнительно методом тандемной масс-спектрометрии определяли в крови концентрацию аминокислот (аланин, аргинин, аспарагин, цитруллин, глутамин, глицин, лейцин, метионин, орнитин, фенилаланин, пролин, тирозин, валин), уровень которых был в пределах нормы. В комплекс лечения пневмонии этим детям был включен 30% раствор препарата L-карнитина, который назначали в дозе 100 мг/кг/сут в два приема, энтерально в течение 25 дней.

При дополнительном исследовании через 1 мес от начала приема препарата L-карнитина показатели обмена карнитина у этих детей были в пределах нормы: общий карнитин – от 41,56 до 51,31 мкмоль/л, свободный карнитин – от 19,4 до 28,37 мкмоль/л, ацилкарнитины – от 13,4 до 28,2 мкмоль/л. Таким образом, транзиторное снижение концентрации свободного и общего карнитина в крови у этих детей было связано с повышенной биоэнергетической потребностью организма при пневмонии.

Эти дети родились с массой тела от 1350 до 2160 г ($1941 \pm 157,5$ г), длиной тела от 40 до 45 см ($42,24 \pm 0,833$ см), их гестационный возраст составил от 30 до 34,5 нед ($31,5 \pm 0,902$ нед). С рождения у них развился респираторный дистресс-синдром II–III степени, длительность ИВЛ составила от 5 до 8 дней,

реанимационные мероприятия осуществляли в течение 6–9 дней. Течение «вентилятор-ассоциированной» пневмонии было очень тяжелым и продолжительным, сопровождалось гепетомегалией, анемией, кишечными дисфункциями (срыгивание, неустойчивый стул), «плоской» кривой массы тела. У детей с низким содержанием свободного карнитина отмечалось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС I–II степени, а именно, перивентрикулярный отек головного мозга у всех детей, субэпендимальное кровоизлияние (у 1 ребенка) и внутрижелудочковое кровоизлияние II степени с последующим развитием перивентрикулярной лейкомаляции (у 1 ребенка). У 1 новорожденного диагностирована внутриутробная гипотрофия, а у 3 – постнатальная гипотрофия.

При анализе спектра ацилкарнитинов у детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией были выявлены достоверные изменения средних показателей некоторых фракций по сравнению со средними показателями в группе условно здоровых детей. Так, в остром периоде заболевания увеличивались средние показатели фракций ацилкарнитинов C4, C4DC, C6, C6DC, C8:1, C10:1, C12, C14:1, C14:2, C16:1 и снижался показатель C18:1. В восстановительном периоде «вентилятор-ассоциированной» пневмонии увеличился средний показатель C10:1 и снизились показатели C3, C5, C5OH, C6, C12, C18 по сравнению с острым периодом и по величине приблизились к средним показателям нормы. Основную долю ацилкарнитинов в обеих группах составляли фракции C2 и C3, независимо от возраста детей. Нужно отметить, что, несмотря на достоверное изменение средних показателей фракций ацилкарнитинов в разные периоды «вентилятор-ассоциированной» пневмонии по сравнению с группой условно здоровых детей или в динамике заболевания, увеличение или снижение концентраций отдельных фракций ацилкарнитина не выходило за рамки нормы и было связано главным образом с течением воспалительного процесса.

При индивидуальном анализе было установлено, что у 17 (77%) детей в остром периоде «вентилятор-ассоциированной» пневмонии не было отклонений показателей ацилкарнитинов от нормы. В отдельных случаях (у 5 детей) отмечалось увеличение некоторых фракций ацилкарнитинов. Так, у 1 ребенка отмечено повышенное содержание C3DC до 0,288 мкмоль/л (норма от 0 до 0,270 мкмоль/л), у 2 детей – C14:2 до 0,32 мкмоль/л (норма 0–0,30 мкмоль/л). Однако в восстановительном периоде эти показатели снизились до нормы.

Еще у 2 детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией и гипоксически-ишемическим поражением ЦНС на 1-й неделе жизни выявлено повышенное содержание C18OH (0,144 и 0,282 мкмоль/л при норме от 0 до 0,110 мкмоль/л). На фоне пневмонии развились гипотрофия и кардиомиопатия.

* Здесь и далее процент вычислен условно, так как число детей меньше 100.

Таблица 1. Показатели карнитинового обмена в периферической крови у 22 условно здоровых недоношенных новорожденных детей ($M \pm m$)

Table 1. Indicators of carnitine metabolism in peripheral blood in 22 relatively healthy premature newborns ($M \pm m$)

№ п/п	Показатель	Концентрация карнитина и ацилкарнитинов в крови у детей, мкмоль/л
1	Свободный карнитин (CO)	20,2±0,02
Короткоцепочечные ацилкарнитины		
2	C2	14,23±1,84
3	C3	1,08±0,13
4	C3DC	0
5	C4	0,16±0,01
6	C4DC	0,04±0,01
7	C5	0,15±0,02
8	C5OH	0,13±0,01
9	C5:1	0,027±0,010
10	C5DC	0
Среднецепочечные ацилкарнитины		
11	C6	0,03±0,003
12	C6DC	0
13	C8	0,056±0,01
14	C8:1	0,03±0,01
15	C10	0,08±0,001
16	C10:1	0,03±0,004
17	C10:2	0
Длинноцепочечные ацилкарнитины		
18	C12	0,08±0,01
19	C12:1	0,02±0,008
20	C14	0,15±0,04
21	C14OH	0,01±0,001
22	C14:1	0,03±0,003
23	C14:2	0,02±0,001
24	C16	1,51±0,28
25	C16:OH	0,01±0,004
26	C16:1	0,078±0,025
27	C16:1OH	0,03±0,001
28	C16 OH	0,01±0,004
29	C18	0,501±0,097
30	C18OH	0,04±0,004
31	C18:1	1,17±0,09
32	C18:1OH	0,01±0,001
33	C18:2	0,195±0,06
34	Ацилкарнитины (сумма)	19,7±1,41
35	Общий карнитин	41,3±1,22

Примечание. * – интервал концентраций карнитинов (минимальное – максимальное значение).

Note. * – carnitine concentration range (minimum – maximum value).

Это вызвало подозрение на врожденную недостаточность митохондриального трифункционального белка [12, 13]. В возрасте 1 мес у 1 ребенка концентрация C18OH снизилась до верхней границы нормы (0,11 мкмоль/л). У второго недоношенного ребенка концентрация C18OH оставалась стабильно высокой (0,282 мкмоль/л). У этого же ребенка отмечено высокое содержание фракции C18:1OH (0,282 мкмоль/л; норма 0–0,180 мкмоль/л). Содержание общего и свободного карнитина было в норме (43,16 и 26,2 мкмоль/л соответственно). Общее количество ацилкарнитинов приближалось к нижней границе нормы (18,1 мкмоль/л). Концентрация аминокислот в плазме крови была нормальной. Последующее исследование ацилкарнитинов у этого ребенка в возрасте 1 мес 2 нед показало снижение фракции C18:1OH до 0,080 мкмоль/л, а фракция C18OH не обнаруживалась. Таким образом, у наблюдавшихся нами 2 детей не была подтверждена врожденная недостаточность митохондриального трифункционального белка. Согласно данным литературы транзиторный дефицит этого фермента у младенцев может быть связан с патологией у матери во время беременности (синдром острого жирового гепатоза, артериальная гипертензия, гестоз, HELLP-синдром) [11–13].

Появление у 7 (32%) новорожденных ряда фракций ацилкарнитинов (C3DC, C6DC, C10:2), которые имелись в группе условно здоровых детей и исчезали в восстановительном периоде, по нашему мнению, связано с интенсификацией липидного и карнитинового обмена при воспалительном процессе и гипоксии в условиях повышенной потребности большого организма в энергетических ресурсах [1, 2, 6, 9].

Обсуждение

В большинстве случаев дефицит карнитина или его содержание на нижней границе нормы в крови у новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией – следствие вторичной карнитиновой недостаточности. Она может быть связана с внутриутробной гипоксией плода, развитием синдрома дыхательных расстройств, морфологической и метаболической функциональной незрелостью органов [1–3], неврологическими нарушениями, длительным пребыванием пациентов на парентеральном питании [1, 7, 8, 17], тяжелым течением инфекции, активацией иммунной системы и репаративных процессов [1, 3], а также с сердечно-сосудистой недостаточностью [1, 15].

Исследование карнитинового состава крови у новорожденных детей может выявить в отдельных случаях врожденную недостаточность обмена карнитина. Для таких детей необходимо проведение дополнительных диагностических исследований с применением биохимических, молекулярно-генетических методов и назначение специальной терапии.

Таблица 2. Показатели карнитинового обмена в периферической крови у 22 недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией ($M \pm m$)

Table 2. Indicators of carnitine metabolism in peripheral blood in preterm infants with «ventilator-associated» pneumonia ($M \pm m$)

№ п/п	Показатель	Концентрация карнитина и ацилкарнитинов в крови у детей, мкмоль/л	
		острый период заболевания	период восстановления
1	Свободный карнитин (CO)	19,71±2,607	20,81±4,74
Короткоцепочечные ацилкарнитины			
2	C2	16,57±1,18	14,50±1,763
3	C3	0,825±0,075	0,574±0,0619*
4	C3DC	0,288 и 0,108 [^]	0
5	C4	0,378±0,045*	0,256±0,0852
6	C4DC	0,145±0,0155*	0,063±0,0122 [▲]
7	C5	0,139±0,0211	0,0854±0,0123*
8	C5OH	0,133±0,0217	0,0684±0,0143*
9	C5DC	0	0
10	C5:1	0,051 и 0,122 [^]	0
Среднецепочечные ацилкарнитины			
11	C6	0,114±0,0246*	0,073±0,0084*
12	C6DC	0,135±0,0064	0 [^]
13	C8	0,055 и 0,104 [^]	0,05 и 0,068 [^]
14	C8:1	0,247±0,094*	0,020±0,0108 [▲]
15	C10	0,084 [^]	0,080 [^]
16	C10:1	0,235±0,081*	0,252±0,0744*
17	C10:2	0,144 и 0,152 [^]	0
Длинноцепочечные ацилкарнитины			
18	C12	0,175±0,0213*	0* [▲]
19	C12:1	0,084 [^]	0,080 [^]
20	C14	0,128±0,010	0,101±0,004
21	C14 OH	0	0
22	C14:1	0,13±0,013*	0 [▲]
23	C14:2	0,193±0,030 *	0,02±0,001 [▲]
24	C16	1,39±0,170	1,419±0,4805
25	C16:OH	0,139 и 0,095 [^]	0
26	C16:1	0,143±0,015*	0,112±0,0266
27	C16:1OH	0,125 и 0,144 [^]	0,076 и 0,084 [^]
28	C18	0,391±0,049	0,299±0,0495 ^t
29	C18OH	0,081±0,004*	0,144 и 0,282 [^]
30	C18:1	0,556±0,0663*	0,020±0,0108*
31	C18:1OH	0,092 и 0,282 [^]	0,282 [^]
32	C18:2	0,136±0,029	0,147±0,0482
33	Ацилкарнитины (сумма)	21,151±1,337	20,632±2,952
34	Общий карнитин	41,44±4,076	39,228±6,1128

Примечание. [^] – ацилкарнитин обнаружен у 1 или 2 пациентов; * – достоверное отличие показателя по сравнению с группой условно здоровых детей ($p < 0,05 - 0,001$); [▲] – достоверное отличие показателя в восстановительном периоде по сравнению с острым периодом «вентилятор-ассоциированной» пневмонии ($p < 0,05 - 0,002$); ^t – тенденция к изменению показателя по сравнению с условно здоровыми детьми.

Заключение

У 64% недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией наблюдается вторичный дефицит карнитина в периферической крови в условиях повышенной его потребности при тяжелом инфекционном процессе и дыхательной недостаточности, что служит обоснованием для его дотации в виде препаратов L-карнитина. Определение концентрации свободного и общего карнитина, суммы и спектра ацилкарнитинов позволяет выявить среди недоношенных детей с отягощенным

течением неонатального периода (респираторный дистресс-синдром, «вентилятор-ассоциированная» пневмония, гипотрофия, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, кардиомиопатия) пациентов с предполагаемыми врожденными дефектами обмена карнитина и жирных кислот (в нашем исследовании – это дефицит митохондриального трифункционального белка и дефицит транспортера карнитина). Для таких детей необходимо проведение дополнительных диагностических исследований с применением биохимических, молекулярно-генетических методов и назначение специальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Гармаева В.В. Особенности биосинтеза, метаболизма и функции карнитина в организме плода и новорожденного. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 52(5): 21–26. [Garmaeva V.V. Features of the biosynthesis, metabolism and function of carnitine in the body of the fetus and newborn. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2007; 52(5): 21–26. (in Russ)].
2. O'Donnell J., Finer N.N., Rich W., Barshop B.A., Barington K.J. Role of L-carnitine in apnea of prematurity: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2002; 109: 4: 622–626.
3. Гармаева В.В., Деметьева Г.М., Сухоруков В.С., Фролова М.И. Недостаточность карнитина у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2008; 53(3): 17–22. [Garmaeva V.V., Dementieva G.M., Sukhorukov V.S., Frolova M.I. Carnitine deficiency in premature babies with respiratory distress syndrome. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2008; 53(3): 17–22. (in Russ)].
4. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика и лечение наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009; 54(2): 51–65. [Nikolaeva E.A., Mamedov I.S. Diagnosis and treatment of hereditary fatty acid metabolism in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2009; 54(2): 51–65. (in Russ)].
5. Новиков П.В. Редкие (орфанные) наследственные и врожденные болезни у детей: проблемы и задачи на современном этапе. Вопросы практической педиатрии 2011; 1: 34–44. [Novikov P.V. Rare (orphan) hereditary and congenital diseases in children: problems and tasks at the present stage. Voprosy Prakticheskoi Pediatrii 2011; 1: 34–44. (in Russ)].
6. Longo N., Amat di San Filippo C., Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006; 142(2): 77–85. DOI: 10.1002/ajmg.c.30087
7. Неудакхин Е.В. Особенности метаболизма L-карнитина у недоношенных и доношенных новорожденных детей. Практика педиатра 2015; 4: 38–43. [Neudakhin E.V. Features of the metabolism of L-carnitine in premature and full-term newborns. Praktika pediatra 2015; 4: 38–43. (in Russ)].
8. Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е. Роль L-карнитина в лечении постнатальной гипотрофии у недоношенных детей после выписки из неонатологического стационара. Вопросы практической педиатрии 2017; 12(3): 7–12. [Ledyayev M.Ya., Zayachnikova T.E. The role of L-carnitine in the treatment of postnatal malnutrition in premature babies after discharge from a neonatology hospital. Voprosy Prakticheskoi Pediatrii 2017; 12(3): 7–12. (in Russ)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-3-7-12.
9. Насирова У.Ф., Тастанова Р.М., Пак А.А., Шарипова М.К. Ранняя диагностика карнитиновой недостаточности у недоношенных новорожденных. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(3): 39–44. [Nasirova U.F., Tastanova R.M., Pak A.A., Sharipova M.K. Early diagnosis of carnitine insufficiency in premature infants. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(3): 39–44. (in Russ)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-39-44
10. Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 688. [Neurology. National leadership. E.I. Gusev, A.N. Kononov, A.B. Hecht (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2014; 688. (in Russ)]
11. Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю., Байдакова Г.В., Шехтер О.В., Букина Т.М., Букина А.М. Наследственные болезни обмена веществ. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. В 2-х томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 719. [Zakharov E.Yu., Voskoboeva E.Yu., Baidakova G.V., Shekhter O.V., Bukina T.M., Bukina A.M. Hereditary metabolic diseases. Clinical laboratory diagnosis. National guidelines. In 2 vol. Moscow: GEOTAR-Media, 2012; 719. (in Russ)]
12. Клейменова И.С., Федотов В.П., Швырев А.П. Недостаточность митохондриального трифункционального протеина. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 57(4): 2): 62–69. [Kleimenova I.S., Fedotov V.P., Shvyrev A.P. Mitochondrial trifunctional protein deficiency. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 57(4): 2): 62–69. (in Russ)]
13. Печатникова Н.Л., Полякова Н.А., Какаулина В.С., Потехин О.Е., Семенова Л.П., Байдакова Г.В., и др. Недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы: важность ранней диагностики. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96(4): 121–127. [Pechatnikova N.L., Polyakova N.A., Kakaulina V.S., Potekhin O.E., Semenova L.P., Baidakova G.V. et al. Lack of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase: the importance of early diagnosis. Pediatria 2017; 96(4): 121–127. (in Russ)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-121-127
14. Clark R.H., Chace D.H., Spitzer A.R. Impact of L-carnitine supplementation on metabolic profiles in premature infants. J Perinatol 2017; 37(5): 566–571. DOI: 10.1038/jp.2016.253
15. Пиксайкина О.А., Герасименко А.В., Тумаева Т.С., Назарова И.С., Балькова Л.А. Опыт метаболической коррекции дезадаптационных изменений сердечно-сосудистой системы у глубоко недоношенных новорожденных. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012;

- 57(4:2): 19–25. [Piksaikina O.A., Gerasimenko A.V., Tumaeva T.S., Nazarova I.S., Balykova L.A. Experience in the metabolic correction of maladaptive changes in the cardiovascular system in very premature infants. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 57(4: 2): 19–25. (in Russ)].
16. Panda S., Brion L.P., Campbell D.E., Gaulle Y. Lack of Effect of L-Carnitine Supplementation on Weight Gain in Very Preterm Infants. J Perinatol 2005; 25(7): 470–477. DOI: 10.1038/sj.jp.7211334
17. Cairns P.A., Stalker D.J. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates (Cochrane review). The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000; 4. DOI: 10.1002/14651858.
18. Mares-Perlman J.A., Farrell P.M., Gutcher Y. Changes in erythrocyte and plasma carnitine concentrations in preterm neonates. Am J Clin Nutr 1986; 43(1): 77–84. DOI: 10.1093/ajcn/43.1.77
19. Magoulas P.L., El-Hattab A.W. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. Orphanet J Rare Dis 2012; 7: 68. DOI: 10.1186/1750-1172-7-68

Поступила: 29.05.19

Received on: 2019.05.29

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.