СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ДЕФИЦИТОМ АЦИЛ-КОА ДЕГИДРОГЕНАЗЫ ЖИРНЫХ КИСЛОТ С ОЧЕНЬ ДЛИННОЙ УГЛЕРОДНОЙ ЦЕПЬЮ

Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
академик РАН
А.А. Баранов

Москва
2015

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональными ассоциациями «Союз педиатров России» и «Российское общество медицинских генетиков», актуализированы, согласованы с Экспертным советом и главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава Российской Федерации д.м.н., проф. С.И. Куцевым. Утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015 г. и на VII Съезде Российского общества медицинских генетиков 19-23 мая 2015 г.

Коллектив рабочей группы: Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (д.м.н., проф. П.В. Новиков, д.м.н. Е.А. Николаева), ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (член-корр. РАН, проф. Л.С. Намазова-Баранова, д.м.н., проф. Т.Э. Боровик, к.м.н. Т.В.Бушуева, к.м.н. Н.Г. Звонкова), ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (д.м.н., проф. С.И Куцев., д.м.н. Е.Ю. Захарова).

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: http://www.sign.ac.uk). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, Кохрановскую библиотеку, базу данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (http://newenglandconsortium.org) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 1994 по 2014 гг.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств. Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. В соответствии с уровнем доказательности (качество доказательств, таблица 1) по ходу изложения текста представлена степень силы рекомендаций (таблица 2). Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней

экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Таблица 1. Градация уровня доказательности

Уровень доказатель-ности	Тип доказательств
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корелляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Таблица 2. Градация степени силы рекомендации

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности.
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными.

C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые.
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к выводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью – наследственное заболевание из группы дефектов митохондриального β–окисления жирных кислот, обусловленное дефицитом указанного фермента.

КОД МКБ-10 E71.3 - Нарушения обмена жирных кислот.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы и США составляет 1:30000 - 1:50000. В Российской Федерации частота заболевания не определена.

ЭТИОЛОГИЯ

Заболевание обусловлено мутацией гена *ACADVL*, который кодирует ацил-КоА дегидрогеназу жирных кислот с очень длинной углеродной цепью. Данный фермент участвует в митохондриальном β–окислении жирных кислот, углеродная цепь которых содержит 14 – 20 атомов. Локализация гена *ACADVL* - 17p13. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно.

ПАТОГЕНЕЗ

Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью ведет к блокированию (или резкому снижению активности) митохондриального β–окисления на уровне жирных кислот, углеродная цепь которых содержит 14–20 атомов углерода.

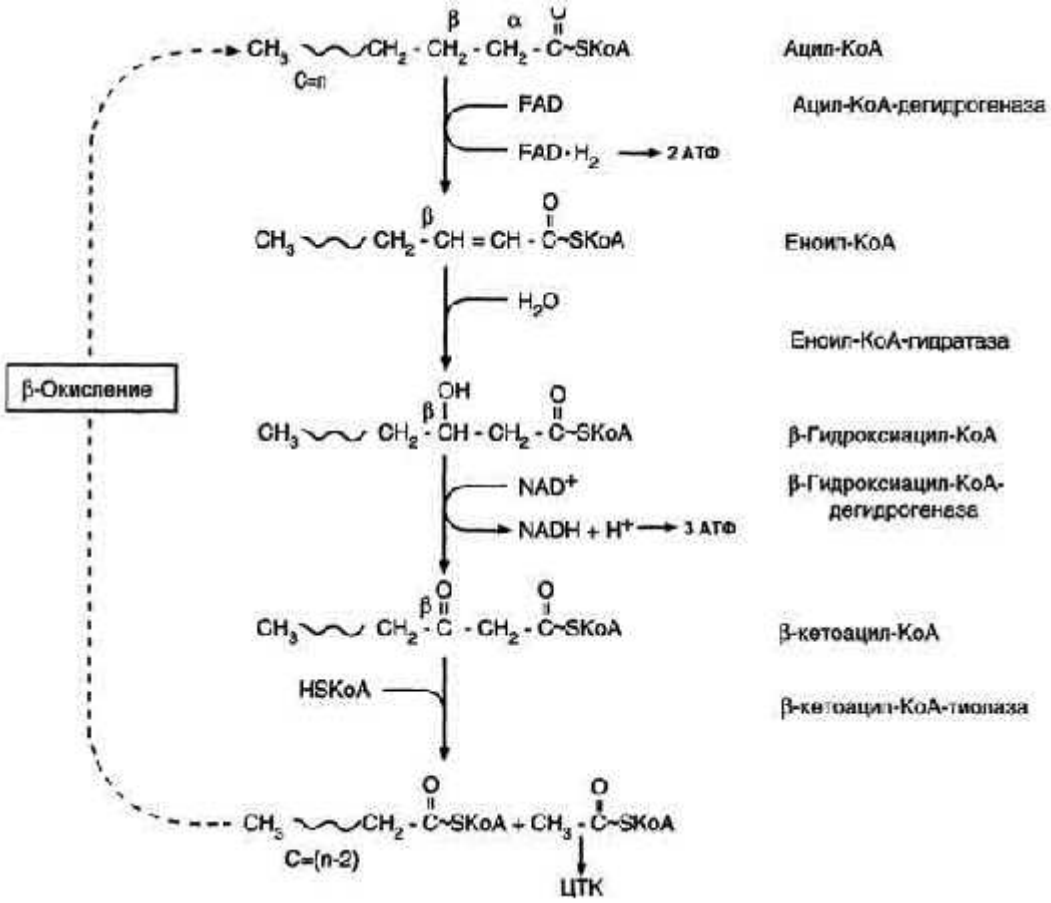

Рис.1 Схема цикла β-окисления жирных кислот: одни и те же реакции повторяются с радикалом жирной кислоты до тех пор, пока вся кислота не превратится в ацетильные остатки.

Это обусловливает резкое снижение кетогенеза, накопление жирных кислот с очень длинной цепью, активацию процессов ω-окисления с повышенным образованием дикарбоновых кислот. Накопление данных соединений оказывает неблагоприятный эффект на ткани головного мозга, сердца, печени, ингибирует ряд ферментов, в частности цикла синтеза

мочевины и глюконеогенеза. Запуск указанных негативных процессов происходит в условиях метаболического стресса - при интеркуррентных инфекционных заболеваниях, голодании или приеме жирной пищи, физической или эмоциональной перегрузке и др. Это связано с тем, что в подобных обстоятельствах при истощении углеводных запасов необходимым источником восполнения энергетических потребностей организма становятся липиды. Однако при наличии генетически детерминированного энзимного дефекта активация катаболизма жирных кислот стимулирует образование токсичных метаболитов. Это ведет к метаболическому ацидозу, гипераммониемии, усугублению гипогликемии, поражению внутренних органов.

Запасы эндогенного карнитина тратятся на связывание токсичных производных жирных кислот, образуются ацилкарнитины. В результате в биологических жидкостях и тканях резко снижается количество свободного карнитина, развивается вторичная карнитиновая недостаточность.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие клинические формы болезни:

- системное заболевание с поражением сердца и печени;
- печеночная форма;
- миопатическая форма.

По срокам появления первых признаков различают формы:

- неонатальную (около ½ больных);
- детскую с манифестацией на протяжении первых двух лет жизни (около 40% больных);
- позднюю.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Системная форма болезни характеризуется дебютом в периоде новорожденности или в раннем детском возрасте. Заболевание имеет тяжелое течение, высокую летальность (около 30%), риск внезапной детской смерти. На фоне гипогликемии и метаболического ацидоза появляется резкая мышечная гипотония, приступы рвоты и судорог, прогрессирующая вялость, сонливость. Из внутренних органов преимущественно страдают сердце и печень. Развивается гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, желудочковая тахикардия, блокада сердца, гепатомегалия, жировая инфильтрация печени.

Печеночная форма также отличается ранней манифестацией, но имеет менее тяжелое течение с периодическими приступами гипокетотической гипогликемии.

Миопатическая форма манифестирует у школьников или у взрослых. Ее основные проявления: непереносимость физической нагрузки, боли в мышцах, рабдомиолиз, изменение цвета мочи вследствие миоглобинурии.

При лабораторном обследовании у детей выявляют метаболический ацидоз при отсутствии кетоза, гипогликемию, гипераммониемию, повышение уровня лактата, креатинфосфокиназы, аминотрансфераз в крови, низкий уровень свободного карнитина при увеличении содержания длинноцепочечных ацилкарнитинов - преимущественно С14:1 (основной маркер) и С14, а также нередко С12 и С16. Гипокетотическая гипогликемия является характерным лабораторным признаком дефицита ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью, а также других заболеваний из группы дефектов транспорта и β–окисления жирных кислот. У больных может выявляться лишь умеренная степень кетоза, не соответствующая тяжести гипогликемии. Предполагается, что источником кетоновых тел при этом служат не жирные кислоты, а кетогенные аминокислоты.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика дефицита ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, результатах анализа содержания в крови тетрадеценоилкарнитина и тетрадеканоилкарнитина (С14:1 и С14), свободного карнитина (С0) (С). Основным методом подтверждения диагноза является биохимический метод: тандемная масс-спектрометрия (МС/МС). Для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования проводится молекулярное исследование гена *ACADVL* (С).

Обследованию на дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью подлежат следующие группы детей:

- дети любого возраста из семей, имеющих больных с данным заболеванием (в первую очередь, братья и сестры больного) или имеющих случаи внезапной детской смерти;
- дети первых дней/недель и месяцев жизни с гипогликемией, ацидозом, приступами рвоты и судорог, поражением сердца и печени;
- дети любого возраста с повторными приступами рвоты, гипотонии, поражением сердца и печени;
- дети старшего возраста и взрослые с непереносимостью физической нагрузки, приступами боли в мышцах, рабдомиолизом, миоглобинурией.

Для установления диагноза дефицита ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью у пациентов с клиническими симптомами заболевания специфическими диагностическими тестами следует считать:

- количественное определение тетрадеценоилкарнитина (С14:1) и тетрадеканоилкарнитина (С14) в крови;
-количественное определение свободного карнитина (С0) в крови;
- выявление мутаций в гене *ACADVL* и/или сниженной активности ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью.

Биохимические методы (С)

Методом тандемной масс-спектрометрии (МС/МС) в плазме крови, в пятнах высушенной крови определяют концентрацию аминокислот и ацилкарнитинов. При дефиците ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью наблюдается увеличение концентрации тетрадеценоилкарнитина (С14:1 – основной диагностический маркер), который обычно превышает 0,7 мкмоль/л (норма до 0,43); отмечается повышение уровня тетрадеканоилкарнитина (С14 – дополнительный диагностический маркер), иногда повышен уровень С12 и С16 - ацилкарнитинов. Кроме того, характерным лабораторным признаком является низкий показатель свободного карнитина (С0), в норме превышающий 20 мкмоль/л.

Следует иметь в виду, что в ряде случаев низкий уровень свободного карнитина служит первым диагностически значимым биохимическим признаком заболевания, который указывает на выраженную недостаточность карнитина. В такой ситуации происходит тотальное снижение в биологических жидкостях концентрации всех ацилкарнитинов. Это не позволяет при тандемной масс-спектрометрии выявить значимые нарушения в спектре ацилкарнитинов и может привести к ложно-отрицательным результатам. Поэтому при выявлении низкого показателя свободного карнитина для установления диагноза необходимо повторное исследование ацилкарнитинов крови после приема препаратов левокарнитина в средней суточной дозе 50 мг/кг в течение не менее 7-10 дней. Методом газовой хроматографии масс-спектрометрии в моче пациентов обнаруживают высокое содержание дикарбоксильных кислот с длинной углеродной цепью.

Энзиматическое исследование. Для верификации диагноза возможно определение активности ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью в фибробластах кожи.

Молекулярно-генетические методы (C)

С помощью стандартных молекулярно-генетических методов проводят исследование гена *ACADVL*, ответственного за развитие заболевания.

Дифференциальная диагностика проводится с гипоксическими поражениями нервной системы, внутриутробными инфекциями, поствакцинальными осложнениями, наследственными нарушениями обмена веществ, в частности органическими ацидемиями, дефектами цикла синтеза мочевины, другими формами дефектов транспорта и β-окисления жирных кислот, а также с кардиомиопатиями, гепатитами различного происхождения.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗОВ

-Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью;
-Нарушение обмена жирных кислот;
-Дефект митохондриального β–окисления жирных кислот.

ЛЕЧЕНИЕ

Стратегия лечения пациентов с наследственным дефектом ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью заключается в снижении потребности больного организма в липидах как резервной составляющей тканевой биоэнергетики, минимизации катаболизма жирных кислот и уменьшении их значимости для восполнения энергозатрат клетки с обеспечением нормальных процессов анаболизма, роста и нутритивного статуса детей. Лечение должно быть начато всем больным с подозрением на дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью до получения подтверждающих результатов ДНК диагностики (D). Родители и

пациенты должны быть проинформированы об основных принципах лечения заболевания.

Лечение детей вне периода метаболического криза (D)

Лечение носит комплексный характер, в его основе лежит коррекция метаболических нарушений посредством диеты. Главная задача диетотерапии – это профилактика голодания, предупреждение гипогликемии и минимально допустимое снижение поступления с пищей патогенетически значимых жирных кислот (в данном случае жирных кислот с очень длинной углеродной цепью) и их источников. В зависимости от состояния ребенка питание может осуществляться энтеральным путем, а также через зонд или гастростому, расчет проводится строго индивидуально.

Основные правила диетотерапии в межприступный период:

- соблюдение режима кормлений (строго по часам): для детей грудного возраста промежутки между кормлениями - не более 3-х часов, для детей 1 года жизни – не более 4-х часов;
- обязательные ночные кормления (с использованием мальтодекстрина или кукурузного крахмала для детей с 2-х летнего возраста из расчета 2-2,5 г/кг массы тела);
- поддержание энергетической ценности пищевого рациона не ниже 100 ккал/кг для детей грудного и раннего возраста;
- низкое содержание жиров (для детей грудного возраста не более 25% от энергетической ценности всего рациона, для детей 1 года жизни – не более 20%);
- жировой компонент рациона должен быть представлен преимущественно среднецепочечными триглицеридами - от 15-18% энергетической ценности рациона на первом году жизни (около 2 г/кг массы тела) до 10-15% у детей старше 1 года (не более 1,2-1,3 г/кг массы тела);

- возможно минимальное поступление эссенциальных жирных кислот (особенно α-линоленовой) - до 3% от общей энергетической ценности рациона, чтобы избежать глубокого дефицита;
- профилактика стрессовых состояний, способных провоцировать метаболический криз (инфекционные заболевания, хирургические вмешательства, психоэмоциональные стрессы и т.п.).

Основные пищевые источники среднецепочечных жирных кислот, которые используются в питании больных:
- 50% эмульсия среднецепочечных триглицеридов (MCT - Medium Chain Triglycerides);
- натуральные растительные масла (кокосовое масло, масло грецкого ореха).

Для всех больных независимо от возраста требуется индивидуальное составление рациона, для детей первого года жизни рекомендуется использование специализированных смесей с жировым компонентом, представленным среднецепочечными триглицеридами.

Основные пищевые источники жирных кислот с очень длинной цепью, которые должны быть исключены (или резко ограничены) из питания больных:
- женское молоко;
- стандартные детские молочные смеси;
- некоторые продукты животного происхождения - молоко, творожные изделия, кисломолочные продукты, мясо свинины, сало, колбасы;
- рыба;
- морепродукты;
- бурые морские водоросли;
- рыбий жир;
-специальные пищевые добавки, содержащие рыбий жир или длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты;

- растительные жиры, богатые жирными кислотами с очень длинной цепью (низкоолеиновое подсолнечное, рапсовое, кукурузное масла).

С целью усиления связывания метаболитов жирных кислот и ликвидации карнитиновой недостаточности больным назначают карнитин (элькар 30%, карнитен). Применение препаратов карнитина обосновано патогенезом имеющихся метаболических расстройств, и низкими показателями уровня свободного карнитина в крови. Учитывая сведения о возможном неблагоприятном эффекте препаратов левокарнитина у детей с нарушением обмена жирных кислот с длинной цепью в связи с избыточным накоплением токсичных длинноцепочечных ацилкарнитинов, вначале рекомендуется использовать небольшие дозы препарата (до 20 мг/кг) с последующим увеличением до 50 мг/кг массы тела в сутки (в некоторых случаях до 80 мг/кг) за 2-3 приема.

Дополнительно в комплексе лечения детей применяют глицин, который, подобно карнитину, обладает способностью конъюгировать дериваты жирных кислот. Суточная доза в среднем составляет 200-600 мг в течение 2-3 месяцев.

Кроме того, назначают витамины группы В и жирорастворимые витамины в возрастных профилактических дозах курсами по 2-3 месяца. По показаниям используют ноотропные препараты, гепатопротекторы. В случае необходимости применения антиконвульсантов следует избегать назначения вальпроатов, которые у пациентов с дефектами митохондриального β-окисления могут привести к развитию тяжелой печеночной недостаточности.

Лечение детей в период метаболического криза (D).

Острая метаболическая декомпенсация у детей с дефицитом ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью, ведущая к критическим, угрожаемым жизни состояниям, проявляется в виде остро возникающей энцефалопатии (вялость, сонливость, летаргия, кома) и приступов рвоты. Могут наблюдаться тонико-клонические судороги, присоединяются

признаки сердечной и печеночной недостаточности. Кризы обычно провоцируются неблагоприятными факторами, которые обусловливают усиление процессов клеточного катаболизма с истощением запаса углеводов и активацией метаболизма липидов, интенсификацией β-окисления жирных кислот как резервного источника образования макроэргических соединений.

При наличии дефекта фермента, участвующего в обмене жирных кислот, такая ситуация ведет к накоплению токсичных метаболитов. Основные провоцирующие факторы:

- длительный промежуток между приемами пищи, голодание, низкая калорийность рациона;
- повышенное потребление жирной пищи;
- интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания;
- физическая или психо-эмоциональная нагрузка.

Предвестниками метаболического криза, прежде всего, служат клинические признаки нарушения состояния ребенка – снижение аппетита, вялость, гипертермия. Затем появляется рвота, избыточная сонливость, может наблюдаться нарушение стула. Нарастают неврологические расстройства (вплоть до ступора или комы), появляются дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения. Тяжесть состояния, главным образом, определяется гипогликемией (иногда может быть не резко выраженной), метаболическим ацидозом с гипокетонемией (или небольшим кетозом), гипераммониемией, обезвоживанием. Отмечено, что в раннем периоде криза данные показатели остаются нормальными за исключением равновесия кислот-оснований крови, демонстрирующего умеренный ацидоз с дефицитом оснований.

Состояние метаболического криза является показанием для госпитализации и проведения интенсивной, в том числе инфузионной терапии, которая должна начинаться незамедлительно. Тактика лечения детей в период

криза включает дополнительное введение глюкозы для энергетической поддержки и уменьшения интенсивности процессов катаболизма, коррекцию метаболического ацидоза, гипераммониемии и водно-электролитных нарушений, активацию связывания накапливающихся дериватов жирных кислот путем увеличения дозы левокарнитина, коррекцию диетотерапии.

Устранение гипогликемии и энергетической недостаточности имеет первостепенное значение для сохранения жизни и здоровья детей. Проводится внутривенное введение раствора 10% глюкозы из расчета 7 – 10 мг/кг/мин под контролем ее уровня в крови. При выраженной гипогликемии инфузию начинают с 25% раствора декстрозы (2 мл/кг), далее продолжают вводить 10% глюкозу со скоростью 7-8 мг/кг/мин. Назначение глюкозы не только восполняет тканевой энергетический дефицит, но и подавляет липолиз и снижает продукцию токсичных дериватов жирных кислот.

Коррекция метаболического ацидоза (при уровне бикарбонатов сыворотки крови <16 мЭкв/л) осуществляется внутривенным введением щелочных растворов гидрокарбоната натрия, трисоля или (трисбуфера)трисамина (ТНАМ). Гидрокарбонат натрия применяется в виде 8,4% и 4,2% раствора для удобства перерасчета на ммоль NaHCO. Его дозировка (ммоль) определяется по формуле: (-ВЕ) Х масса тела (кг) Х 0,3. Кроме того, больным рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета ½-1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды. Можно использовать введение соды в виде ректальных свечей. Регулярно (каждые 6-12 часов в зависимости от тяжести состояния) контролируют показатели кислотно-основного состояния крови.

Коррекция водно-электролитных нарушений и гипераммониемии при сохраняющейся гипогидратации проводится путем внутривенного введения физиологического раствора. Однако необходимо иметь ввиду, что главным

мероприятием в комплексе интенсивной терапии является введение растворов глюкозы и щелочных растворов.

При уровне аммиака в крови выше 200 мкмоль/л дополнительно для стимуляции синтеза мочевины показано назначение аргинина (250-300 мг/кг) или цитруллина (350 мг/кг). Осуществляют обязательный контроль уровня натрия и калия в крови.

Активация связывания накапливающихся органических кислот осуществляется путем увеличения суточной дозы карнитина до 80-100 мг/кг. Однако этот вопрос следует решать строго индивидуально, так как дотация карнитином приводит к повышенному продуцированию ацилкарнитинов с очень длинной цепью, что может спровоцировать развитие сердечной аритмии.

Диетические мероприятия в период метаболического криза:

- полностью исключить потребление жиров на период острого криза (на 24-48 час.), далее вводить минимальное количество среднецепочечных жиров при сохранении высокой калорийности (не менее 100–115 ккал/кг) рациона в основном за счет углеводов;
- избегать голодания, когда прекращаются инфузии, использовать приемлемый для ребенка способ кормления (энтеральный самостоятельно, через зонд или гастростому).

В процессе комплексного лечения осуществляют контроль показателей клинического анализа крови, уровня гемоглобина, общего белка, альбумина, глюкозы, билирубина, трансаминаз, креатинфосфокиназы, сывороточного железа, эссенциальных жирных кислот, свободного карнитина и ацилкарнитинов. Контролируют параметры кислотно-основного состояния крови. Проводят определение содержания органических кислот в моче.

Снижение уровня гемоглобина, железа, общего белка и альбумина указывает на недостаточность нутритивной поддержки. Уменьшение содержания свободного карнитина, глюкозы, тенденция к снижению pH крови,

дефициту оснований, нарастание содержания ацилкарнитинов с очень длинной цепью (при снижении показателя свободного карнитина) в крови и повышение экскреции органических кислот – неблагоприятные признаки, свидетельствующие о несбалансированности терапии и угрозе развития метаболического криза. Низкий уровень в крови эссенциальных жирных кислот (линолевой, линоленовой, арахидоновой, докозагексаеновой и др.), нарушенное соотношение линолевой/линоленовой кислот (в норме 5:1 – 10:1) могут обусловить задержку роста, дистрофические изменения кожи и волос.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Дети с дефицитом ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью часто попадают в отделение патологии детей раннего возраста, инфекционное отделение или реанимацию в состоянии метаболического криза, развившегося на фоне метаболического ацидоза и гипогликемии.

Продолжительность госпитализации зависит от скорости верификации диагноза, коррекции метаболических нарушений путем проведения интенсивной терапии и начала патогенетической диетотерапии, а также от сроков появления положительной динамики со стороны центральной нервной системы и других органов, скорости восстановления показателей глюкозы крови и кислотно-щелочного состояния, ответ на лечение отмечается в течение 5-7 дней. Пребывание в стационаре в среднем составляет 21 день.

После выписки из стационара дети нуждаются в наблюдении педиатра, невролога, кардиолога, гастроэнтеролога, офтальмолога, диетолога, генетика, проведении ЭКГ (по показаниям - Холтеровского мониторирования ЭКГ), Эхо-КГ, УЗИ органов брюшной полости не реже 2 раз в год.

Ежемесячно необходимо проводить коррекцию лечебного питания и симптоматической терапии, 1 раз в 6-12 месяцев рекомендуется контролировать содержание патологических метаболитов в сыворотке крови или моче методом тандемной масс-спектрометрии.

Ежегодно дети должны проходить углубленную диспансеризацию в условиях дневного стационара (длительность госпитализации не менее 10 суток), где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия.

Родители должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза. У родителей ребенка и при ребенке всегда должна быть памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические меры включают медико-генетическое консультирование семей и пренатальную диагностику, которая проводится с помощью молекулярно-генетического исследования биоптата хориона с выявлением мутации гена *ACADV*.

Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Прогноз состояния и уровня психического развития пациентов зависит от тяжести заболевания, степени поражения внутренних органов (сердце, печень) и ЦНС, сроков начала лечения и эффективности интенсивной терапии при метаболической декомпенсации. Рано манифестирующая системная форма заболевания обычно имеет более тяжелое течение и менее благоприятный прогноз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
2. Sharef Waadallah Sharef, Khalfan Al-Senaidi, and Surendra Nath Joshi. Successful Treatment of Cardiomyopathy due to Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: First Case Report from Oman with Literature Review. Oman Medical Journal (2013) Vol. 28, No. 5:354-356.
3. Diekman EF, Ferdinandusse S, van der Pol L, Waterham HR, Ruiter JP, Ijlst L, Wanders RJ, Houten SM, Wijburg FA, Blank AC, Asselbergs FW, Houtkooper RH, Visser G. Fatty acid oxidation flux predicts the clinical severity of VLCAD deficiency. Genet Med. 2015 Apr 2.
4. Tenopoulou M, Chen J, Bastin J, Bennett MJ, Ischiropoulos H, Doulias PT. Strategies for correcting very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Biol Chem. 2015 Apr 17;290(16):10486-94.
5. Topçu Y, Bayram E, Karaoğlu P, Yiş U, Kurul SH. Importance of acylcarnitine profile analysis for disorders of lipid metabolism in adolescent patients with recurrent rhabdomyolysis: Report of two cases. Ann Indian Acad Neurol. 2014 Oct;17(4):437-40.
6. Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. Curr Neurol Neurosci Rep. 2010;10:118–26.
7. Kilfoyle D, Hutchinson D, Potter H, George P. Recurrent myoglobinuria due to carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Clinical, biochemical, and genetic features of adult-onset cases. N Z Med J. 2005;118:U1320.
8. Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. Arch Neurol. 2005;62:37–41.

9. Elsayed EF, Reilly RF. Rhabdomyolysis: A review, with emphasis on the pediatric population. Pediatr Nephrol.2010;25:7–18.
10. Moore SJ, Haites NE, Broom I, White I, Coleman RJ, Pourfarzam M, et al. Acylcarnitine analysis in the investigation of myopathy. J Inherit Metab Dis. 1998;21:427–8.
11. Solis JO, Singh RH. Management of fatty acid oxidation disorders: A survey of current treatment strategies. J Am Diet Assoc. 2002;102:1800–3.
12. Al-Thihli K, Sinclair G, Sirrs S, Mezei M, Nelson J, Vallance H. Performance of serum and dried blood spot acylcarnitine profiles for detection of fatty acid β-oxidation disorders in adult patients with rhabdomyolysis. J Inherit Metab Dis. 2014. Mar;37(2):207-13.
13. Diekman EF, van Weeghel M, Wanders RJ, Visser G, Houten SM. Food withdrawal lowers energy expenditure and induces inactivity in long-chain fatty acid oxidation-deficient mouse models. FASEB J. 2014 Jul;28(7):2891-900.
14. Oliveira SF, Pinho L, Rocha H, Nogueira C, Vilarinho L, Dinis MJ, Silva C. Rhabdomyolysis as a presenting manifestation of very long-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency. Clin Pract. 2013 Aug 6;3(2):e22.
15. Tucci S, Flögel U, Hermann S, Sturm M, Schäfers M, Spiekerkoetter U. Development and pathomechanisms of cardiomyopathy in very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficient (VLCAD(-/-)) mice. Biochim Biophys Acta. 2014 May;1842(5):677-85.
16. Xiong D, He H, James J, Tokunaga C, Powers C, Huang Y, Osinska H, Towbin JA, Purevjav E, Balschi JA, Javadov S, McGowan FX Jr, Strauss AW, Khuchua Z. Cardiac-specific VLCAD deficiency induces dilated cardiomyopathy and cold intolerance. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014 Feb;306(3):H326-38.

17. Биохимия: Учебник для вузов под ред. Е.С. Северина., 2003. 779 (с. http://biochemistry.ru/biohimija_severina/B5873Part62-399.html).