



НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ISSN 2226-1230 (PRINT)
ISSN 2413-4260 (ONLINE)

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал. Свідоцтво про державну реєстрацію серія KB №18106-6906P від 2.09.2011 р.
Видається з 2011 р.
Засновники: Буковинський державний медичний університет
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»

Наказом Міністерства освіти і науки України від 17.03.2020 р. № 409 видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії, Категорія «Б».

Журнал включений у каталоги та наукометричні бази: Національна бібліотека ім. В.І. Вернадського (National Library of Ukraine), «Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа URAN (Open Journal Systems), CrossRef, WorldCat, Google Akademi, Index Copernicus, BASE, DOAJ, Scilit, Scopus

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
medical scientific journal

Key title: Neonatologîâ, hîrurgîâ ta perinatal'na medicina (Online)
Abbreviated key title: Neonatol. hir. perinat. med. (Online)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Бойчук Тарас Миколайович – д.мед.н., професор, Голова Вченої Ради Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Знаменська Тетяна Костянтинівна – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», Заслужений лікар України, спеціальність «Неонатологія» (м. Київ, Україна)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Заступники головного редактора:

Годованець Юлія Дмитрівна – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Неонатологія" (м. Чернівці, Україна)

Андрієць Оксана Анатоліївна – д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології, в.о. ректора закладу вищої освіти Буковинський державний медичний університет МОЗ України, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Чернівці, Україна)

Горбатьок Ольга Михайлівна – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри дитячої хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Київ, Україна)

Наукові консультанти:

Добрянський Д.О. – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, спеціальність "Неонатологія" (м. Львів, Україна)

Гречанина О.Я. – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, директор Українського інституту клінічної генетики ВДНЗ "Харківський державний медичний університет МОЗ України", спеціальність "Медична генетика" (м. Харків, Україна)

Дронова В.Л. – д.мед.н., професор, перший заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», керівник відділення оперативної гінекології, спеціальність "Акушерство та гінекологія" (м. Київ, Україна)

Похилько В.І. - д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи Вишого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», спеціальність "Дитяча анестезіологія" (м. Полтава, Україна)

Нечитайло Ю.М. - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Педіатрія" (м.Чернівці, Україна)

Македонський І.О. - д.мед.н., професор, директор Медичного центру матері та дитини ім. Руднева, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені О.Гончара МОН України, спеціальність "Дитяча хірургія" (м. Дніпро, Україна)

Давиденко І.С. - д.мед.н., професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету МОЗ України, спеціальність "Патологічна анатомія", дійсний член Міжнародної Академії Патології (м.Чернівці, Україна)

Наукові редактори розділів журналу:

Неонатологія – Клименко Т.М., д.мед.н., професор (м. Харків, Україна)

Медична генетика – Горовенко Н.Г., член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор (м. Київ, Україна)

Неонатальна хірургія – Лосев О.О., д.мед.н., професор (м. Одеса, Україна)

Педіатрія – Сорокман Т.В., д.мед.н., професор (м.Чернівці, Україна)

Акушерство та гінекологія – Юзько О.М., д.мед.н., професор (м.Чернівці, Україна)

Пренатальна діагностика – Лук'янова І.С., д.мед.н., професор (м.Київ, Україна)

Патологія – Ткачук С.С., д.мед.н., професор (м.Чернівці, Україна)

Відповідальний редактор журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина"

Бабінцева А.Г. - д.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

Відповідальний редактор електронної версії журналу в системі Open Journal Systems (OJS):

Годованець О.С. - к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, Україна)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)
Воробйова О.В. (м. Київ, Україна)
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)
Куріліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпро, Україна)
Мазманян П.А. (м. Єреван, Вірменія)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Riga O.O. (м. Харків, Україна)
Кісельова М.М. (м. Львів, Україна)
Нікуліна Л.І. (м. Київ, Україна)
Шунько Є.Є. (м. Київ, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Бабуч С.І. (м. Кишинев, Молдова)
Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Левницька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Мельниченко М.Г. (м. Одеса, Україна)
Микієв К.М. (м. Бишкек, Киргизстан)
Наконечний А.Й. (м. Львів, Україна)
Рибальченко В.Ф. (м. Київ, Україна)
Руденко Є.О. (м. Київ, Україна)
Савицька Е. (м. Варшава, Польща)

Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Хамраєв А.Ж. (м. Ташкент, Республіка Узбекистан)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Абраман Р.А. (м. Єреван, Вірменія)
Багірова Х.Ф. (м. Баку, Азербайджан)
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)
Дубоссарська З.М. (м. Дніпро, Україна)
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)
Кравченко О.В. (м. Чернівці, Україна)
Макарчук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
Лонфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)
Пригорова В.І. (м. Львів, Україна)
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Щербина М.О. (м. Харків, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Безрук В.В. (м. Чернівці, Україна)
Борисова Т.П. (м. Дніпро, Україна)
Бойченко А.Д. (м. Харків, Україна)
Бокобасєва С.Д. (м. Бішкек, Киргизія)
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Іванько О.Г. (м. Запоріжжя, Україна)

Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Ковтюк Н.І. (м. Чернівці, Україна)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)
Марушко Т.В. (м. Київ, Україна)
Нечитайло Д.Ю. (м. Чернівці, Україна)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)
Токарчук Н.І. (м. Вінниця, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

Веропотвелян М.П. (м. Кривий Ріг, Україна)
Галаган В.Д. (м. Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)
Ластівка І.В. (м. Чернівці, Україна)

ПАТОЛОГІЯ:

Бамбуляк А.В. (м. Чернівці, Україна)
Годованець О.І. (м. Чернівці, Україна)
Задорожна Т.Д. (м. Київ, Україна)
Заморський І.І. (м. Чернівці, Україна)
Зяблицев С.В. (м. Київ, Україна)
Кузняк Н.Б. (м. Чернівці, Україна)
Проняєв Д.В. (м. Чернівці, Україна)
Роговий Ю.Є. (м. Чернівці, Україна)
Слободян О.М. (м. Чернівці, Україна)
Цигикало О.В. (м. Чернівці, Україна)
Марковський В.Д. (м. Харків, Україна)
Ситнікова В.О. (м. Одеса, Україна)

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради
Буковинського державного медичного університету
Протокол №10 від 23 лютого 2023 року*

НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ

Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Адреса: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2

Код ЄДРПОУ 02010971

Керівник відділу - Волошенюк Ірина Олексіївна

Контактний телефон: +38 (0372) 52-39-63

e-mail: print@bsmu.edu.ua

ВИДАВЕЦЬ

ТОВ «Редакція журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Адреса: 04053, м. Київ, пров. Бехтерівський, 4Б, оф. 47

Код ЄДРПОУ 42656224

Директор видавництва - Кушнір Віталій Миколайович

Контактні телефони: +380673270800

e-mail: v.kushnir1111@gmail.com

Передплатний індекс: 89773.

Адреса для листування: Буковинський державний медичний університет МОЗ України,
Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна. Заступнику головного редактора
журналу "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" професору Годованець Юлії Дмитрівні.

Контактний телефон: +38(050)6189959

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Офіційний web-сайт журналу: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

(Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "URAN", проект «Наукова періодика України,
в рамках некомерційного проекту PublicKnowledge Project

Електронна версія журналу представлена:

Національна бібліотека ім. В.І.Вернадського (м Київ, Україна), Наукова періодика України, №347,

web-сайт: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/>

Буковинський державний медичний університет МОЗ України (м Чернівці, Україна),

web-сайт: http://www.bsmu.edu.ua/uk/science/scientific_mags_bsmu/neonatal

Журнал розсилається згідно Державного реєстру у провідні бібліотеки,

державні установи та вищі медичні навчальні заклади України.

Публікаційна етика журналу відповідає положенням «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали,

підготовки та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів

(International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>)

Редакція журналу підтримує міжнародні принципи наукових публікацій згідно рекомендацій Комітету з етики публікацій (COPE),

Довіднику журналів відкритого доступу (DOAJ), Асоціації наукових видавців відкритого доступу (OASPA)

та Всесвітньої асоціації медичних редакторів (WAME)



УДК: 616-056.52-053.31:577.115(075.8)614.88:656.7.082
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.9

**Т. К. Знаменська¹, О. В. Воробйова¹,
І. Е. Кузнецов², І. В. Ластівка³,
Т. В. Голота¹, А. В. Крємезна⁴,
В. В. Кривошеєва⁴, М. В. Обод²,
І. Г. Самойленко⁴, В. А. Давидюк⁵,
Ю. В. Марушко⁶, В. І. Похилько⁷,
Л. Г. Кирилова¹, Л. І. Нікуліна¹,
В. Б. Швейкіна¹, О. О. Мірошников¹,
О. О. Юзва¹, Є. В. Зброжик¹, К. О. Голюк⁸**

ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О. М. Лук’янової НАМН України”
(м. Київ, Україна)¹
Клініко-діагностичний центр “Фармбіотест”
(м. Київ, Україна)²
Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)³
Донецький національний медичний університет
(м. Кропивницький, Україна)⁴
КП «КНП Шепетівський центр ПМСД»
(м. Шепетівка, Україна)⁵
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
(м. Київ, Україна)⁶
Полтавський державний медичний університет
(м. Полтава, Україна)⁷
Медичний Інститут Сумського державного університету⁸
(м. Суми, Україна)

ОНОВЛЕНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ
ІЗ СПАДКОВИХ ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ
ЖИРНИХ КИСЛОТ У НОВОНАРОДЖЕНИХ:
ЗВЕДЕНІ ДАНІ З МІЖНАРОДНИХ
КЛІНІЧНИХ НАСТАНОВ

Резюме

Порушення окиснення жирних кислот (FAODs, fatty acid oxidation disorders) – група спадкових захворювань обміну речовин (СХОР), обумовлених порушеннями мітохондріального β-окиснення жирних кислот (ЖК) внаслідок дефектів генів, які кодують ферменти, транспортери, мембранні канали та рецептори, що опосередковують цей процес. Загальною рисою даної групи СХОР є енергодефіцит, пов'язаний із пригніченням енергетичного обміну у мітохондріях через зниження продукції кетонів та субстрату циклу трикарбонних кислот – ацетилкоензиму А. Оскільки енергодефіцит є загальним патогенетичним фактором всієї групи FAODs, маніфестація цих спадкових захворювань є подібною, і лише для окремих нозологій притаманні певні відмінності у клінічній картині, відповідно, ці розлади потребують подібного лікування. Початкові прояви FAODs в неонатальному та ранньому дитячому віці найчастіше включають кардіоміопатію, дисфункцію печінки та гіпокетотичну гіпоглікемію. Для новонароджених із FAODs головною небезпекою є швидкопрогресуючі кризові стани метаболічної декомпенсації із тяжкими, часто фатальними наслідками. У підлітковому віці, крім наведених важких симптомів, можуть також виникати епізоди рабдоміолізу.

Оскільки тривалі інтервали між прийомами їжі є одним з основних факторів, що провокують епізоди метаболічної декомпенсації у пацієнтів із FAODs, ключовим інструментом їх профілактики є уникнення тривалого голодування. У випадках розвитку метаболічних кризових станів застосовують симптоматичне лікування із введенням карнітину за показаннями. Особлива роль карнітину полягає у його залученні до транспортування довголанцюгових ЖК через мембрану мітохондрій. Лікування FAODs, спричинених дефіцитом ферментів, субстратами яких є довголанцюгові ЖК, передбачає застосування дієти з обмеженням вмістом жирів та додаванням в раціон середньоланцюгових тригліцеридів та докозагексаєнової кислоти. Успіх у лікуванні СХОР як таких, і FAODs зокрема, безпосередньо пов'язаний із раннім виявленням хвороби і початком лікування, оскільки руйнівний вплив токсичних метаболітів на внутрішні органи і головний мозок збільшується відповідно до тривалості експозиції і призводить до їх незворотних ушкоджень, затримки фізичного та розумового розвитку.

Дієвим інструментом раннього виявлення новонароджених із СХОР є програми розширеного неонатального скринінгу, впровадження яких, за оцінкою ВООЗ, стало найбільшим досягненням систем охорони здоров'я розвинутих країн світу по зниженню рівнів дитячої смертності та інвалідності за перші 10 років 21-го сторіччя. У 2019 році програма розширеного скринінгу новонароджених на СХОР стартувала в Україні за ініціативи ДУ «ППАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України», ВГО “Асоціація неонатологів України” та ТОВ “КДЦ “Фармбіотест” (Baby Screen, <https://baby-screen.com.ua>).

Однією з головних причин, яка обмежує масове застосування цієї діагностичної процедури, є недостатня інформованість і настороженість лікарів стосовно СХОР, причин цих тяжких захворювань, алгоритмів діагностичного пошуку, підходів до лікування та супроводу пацієнтів. Існує гостра потреба у стислій медичній інформації, що включає: короткий опис окремого генетичного дефекту; характеристику біохімічних порушень

та перелік маркерних речовин, що накопичуються у крові та сечі новонародженого із СХОП; процедури первинних та уточнюючих лабораторних досліджень; клінічні прояви хвороби; стратегію лікування та прогноз. За рішенням команди виконавців програми Baby Screen, ця інформація подається у формі стислих протоколів.

В даній публікації наводимо вісім Клінічних Протоколів, які підготовлені командою фахівців з метаболічної педіатрії, медичної генетики та лабораторної аналітики, які пройшли навчання в провідних медико-генетичних центрах країн ЄС та регулярно приймають участь у тренінгах та науково-практичних семінарах по цій тематиці. Джерелами інформації, що наведена в Протоколах, є міжнародні та національні Настанови з розширеного неонатального скринінгу, сайти провідних організацій, які спеціалізуються на діагностиці та лікуванні СХОП, загальновідомі монографії та періодичні видання.

Ключові слова: новонароджений; спадкові порушення обміну речовин

Вступ

Починаючи з 2019 року, на сторінках журналу “Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина” регулярно з’являлися публікації, присвячені питанням розширеного скринінгу новонароджених на спадкові хвороби обміну речовин (СХОП). Фактично у кожному другому номері журналу, виданому протягом останніх трьох років, було опубліковано матеріали, які стосувалися окремих аспектів СХОП. Зростання кількості таких тематичних публікацій було пов’язане із стартом національного проекту з впровадження розширеного неонатального скринінгу за ініціативи ДУ “ІПАГ ім. акад. О. М. Лук’янової НАМН України”, ВГО “Асоціація неонатологів України” та ТОВ “КДЦ “Фармбіотест” (Baby Screen, <https://baby-screen.com.ua>). Слід зазначити, що однією з головних причин, яка обмежує масове застосування цієї діагностичної процедури, є недостатня інформованість і настороженість лікарів стосовно СХОП. Цілковито природньо, що саме журнал “Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина” став джерелом поширення науково-методичних матеріалів про СХОП та розширений неонатальний скринінг з огляду на велику аудиторію читачів журналу серед неонатологів, педіатрів, фахівців з медичної генетики та лікарів суміжних спеціальностей.

За час, що минув з моменту запуску проекту Baby Screen у 2019 р., було виконано значну роботу по оптимізації лабораторних процесів, удосконаленню процедур статистичної обробки даних та розрахунку граничних значень вмісту маркерних речовин у сухих зразках крові, що відбираються з п’яти новонароджених. Драйвером цих змін з’явилося суттєве зростання потоку лабораторних досліджень і, відповідно, об’єму первинних даних, що свідчить про сприйняття та зацікавленість лікарів та батьків у результатах розширеного неонатального скринінгу на СХОП. Зростання інтересу лікарів та родин до сучасних методів раннього виявлення генетичних розладів обміну речовин було очікуваним, оскільки багаторічний досвід виконання програм розширеного неонатального скринінгу у провідних країнах світу свідчить, що це обстеження є єдиним дієвим інструментом досимптомного виявлення СХОП. За оцінкою ВООЗ, найбільшим досягненням систем охорони здоров’я розвинутих країн світу по зниженню рівнів дитячої смертності та інвалідності за перші 10 років 21-го сторіччя стало впровадження тандемної мас-спектрометрії і перехід до розширеного неонатального скринінгу.

Паралельно із покращенням інструментального та програмного забезпечення лабораторної ланки проекту Baby Screen йшло удосконалення

роботи мультидисциплінарної команди лікарів та фахівців з клінічної лабораторної аналітики. За час виконання проекту перелік спадкових метаболічних порушень, біохімічні маркери яких виявляються методом тандемної мас-спектрометрії, було розширено з 31-ї до 44-х нозологій. Така кількість СХОП цілком відповідає програмам неонатального скринінгу передових країн Європейського Союзу і перевищує середньоєвропейський рівень.

Протягом останніх двох років в рамках проекту опрацюється використання інноваційних систем волюметричного абсорбційного відбору мікропроб крові – пристроїв Mitra® (Neoteryx, США). На відміну від смужок фільтрувального паперу, які конвенційно використовуються для відбору крові в програмах неонатального скринінгу понад 50 років, застосування мікропробовідбірника Mitra® дозволяє суттєво підвищити якість та надійність результатів лабораторних вимірювань. Це обумовлено спрощенням процедури відбору зразків крові і, відповідно, зменшенням кількості помилок при її виконанні, а також нівелюванням неоднорідності розподілу маркерних речовин у сухих плямах крові на фільтрувальному папері внаслідок варіабельності гематокриту та в’язкості крові. Слід зазначити, що впровадженню розширеного неонатального скринінгу в повсякденну медичну практику в Україні, виконавці проекту Baby Screen намагаються подолати 25-річне відставання нашої країни в цьому важливому питанні, тоді як використання пристроїв Mitra® для відбору зразків крові з п’яти новонароджених для скринінгового дослідження є інноваційним.

Відмінною рисою проекту Baby Screen є комплексний характер лабораторного та клінічного етапів супроводу новонароджених з підозрою СХОП, який базується на чіткому розподілі сфер відповідальності виконавців, використанні медичної інформаційної системи і постійній комунікації членів мультидисциплінарної команди лікарів та фахівців з клінічної лабораторної аналітики. В рамках проекту ТОВ “КДЦ “Фармбіотест” виконує весь спектр лабораторних досліджень на першому (масовому) етапі неонатального скринінгу, а також на етапі уточнюючих досліджень з використанням сучасних високопродуктивних методів тандемної мас-спектрометрії, газової та рідинної хроматографії, а також імунохімічних та молекулярно-генетичних методів. Діагностику СХОП, медичний супровід та лікування хворих забезпечує ДУ “ІПАГ ім. акад. О. М. Лук’янової НАМН України”, підготовкою методичних матеріалів та розповсюдженням наукової інформації стосовно розширеного неонатального скринінгу опікується ВГО “Асоціація неонатологів України”.

Одним із напрямків цієї роботи є підготовка, затвердження та публікація стислих Протоколів, що містять короткий опис окремого генетичного дефекту обміну речовин; характеристику біохімічних порушень та перелік маркерних речовин, що накопичуються у крові та сечі новонародженого із СХОР; процедури первинних та уточнюючих лабораторних досліджень; клінічні прояви хвороби; стратегію лікування та прогноз. Протоколи розробляються командою фахівців з метаболічної педіатрії, медичної генетики та лабораторної аналітики, які пройшли навчання в провідних медико-генетичних центрах країн ЄС та регулярно приймають участь у тренінгах та науково-практичних семінарах по цій тематиці. Джерелами інформації, що наведена в Протоколах, є міжнародні та національні настанови з розширеного неонатального скринінгу, сайти провідних організацій, які спеціалізуються на діагностиці та лікуванні СХОР, загальновідомі монографії та періодичні видання. Фінальні версії Протоколів затверджені Вченою радою ДУ “ІПАГ ім. акад. О. М. Лук’янової НАМН України”, Правлінням ВГО “Асоціація неонатологів України” та Президією НАМН України в якості керівних документів при виконанні розширеного скринінгу новонароджених на спадкові хвороби обміну речовин.

Першу групу Протоколів (Розділ I), яка включала 9 генетичних порушень проміжного обміну амінокислот (аміноацидопатії), було надруковано у першому номері журналу “Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина” 2021 року. Продовжуючи публікацію Протоколів, пропонуємо до уваги читачів Розділ II, до якого включені 8 генетичних порушень окиснення жирних кислот.

Загальною рисою цієї групи СХОР є розвиток дефіциту енергії, внаслідок генетичних дефектів групи мітохондріальних ферментів та транспортних протеїнів. Важкість проявів енергодефіциту при цих захворюваннях пов’язана із блокуванням одразу декількох ланок енергетичного обміну у мітохондріях: прямого зниження вмісту відновних еквівалентів для окисного фосфорилування, пригнічення продукції ацетил-коензиму А (субстрат циклу трикарбонових кислот) та зниження рівня кетонових тіл (альтернативне джерело енергії для тканин мозку, серця, м’язів, нирок та інших органів в умовах метаболічного навантаження). Загрозливі для життя епізоди метаболічної декомпенсації, зазвичай, виникають у новонароджених із порушеннями окиснення жирних кислот на тлі зниження рівня глюкози, внаслідок нездатності ушкоджених ферментів задовольнити потреби в енергії за рахунок утворення кетонових тіл.

У розвинених країнах більшість порушень окиснення жирних кислот (FAODs, fatty acid oxidation disorders) виявляються за допомогою тандемною мас-спектрометрії при проведенні масового скринінгу новонароджених. Уточнюючими тестами для підтвердження діагнозу у немовлят з позитивним результатом скринінгу є профіль ацилкарнітинів в плазмі, рівні загального та вільного карнітину, визначення органічних кислот у сечі. Молекулярно-генетична діагностика є остаточним тестом для підтвердження відповідного FAOD та за умови проведення диференційної діагностики з іншими метаболічними порушеннями.

Важкість наслідків FAODs залежить від часу встановлення діагнозу і початку лікування: чим молодший вік дитини на момент встановлення діагнозу, тим кращий прогноз. Відомо, що понад 60% летальних випадків відмічається при нечасній клінічній діагностиці значної групи FAODs у віці до 6 років, включаючи дефіцит гідроксиацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом (VLCAD), дефіцит гідрокси-ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом (LCHADD), дефіцит пальмітоїлтрансферази типу 2 (CPT2D) і дефіцит карнітин-ацилкарнітинтранслокази (CACTD). У 52% випадків при VLCADD зареєстрований синдром раптової смерті немовлят.

Програми скринінгу новонароджених, завдяки ранньому виявленню та призначенню терапії FAODs, дозволяють покращити прогноз пацієнтів, включаючи якість їх життя та виживання. Пацієнти із FAODs стикаються з ризиком повторних симптомів і метаболічної декомпенсації протягом усього життя, особливо під час голодування або підвищеного метаболічного стресу (наприклад, тривалого оперативного втручання). Тому вони потребують довічного моніторингу їх стану та прийому специфічних препаратів. Рекомендована дієта часто обмежена природними жирами та вуглеводами або білками, доповненими для більшості FAOD. Наприклад, пацієнтам із розладами окиснення довголанцюгових жирних кислот (LCFAOD) в раціон додають масла середньоланцюгових тригліцеридів (MCT) або тригептаноїн, щоб забезпечити субстрат для бета-окиснення жирних кислот. Препарати карнітину призначаються лише при виявленні первинного або вторинного дефіциту карнітину.

При дотриманні рекомендацій щодо дієтотерапії та прийому відповідних лікарських засобів можна досягти поліпшення віддалених наслідків щодо рухового і соціального розвитку та вищого середнього коефіцієнту інтелекту (IQ).

Абревіатура	Назва	Розшифровка абревіатури
FAODs	Порушення обміну жирних кислот	Fatty acid oxidation disorders
CACTD	Дефіцит карнітин-ацилкарнітин транслокази	Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency
CPT I	Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу I	Palmitoyl Transferase Type I Deficiency
CPT II	Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу II	Palmitoyl Transferase Type II Deficiency
LCHADD	Дефіцит гідрокси-ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом	Long-chain hydroxyl-acyl-CoA dehydrogenase deficiency
CUD	Дефект захоплення карнітину	Carnitine Uptake Defect

VLCADD	Дефіцит ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом	Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
MCADD	Дефіцит ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
MADD	Множинна недостатність ацил-КоА дегідрогеназ	Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency
ETF	Електронно-транспортний флавопротеїн	Electron Transfer Flavoprotein
ETF-QO	Електронно-транспортний флавопротеїн-убіхінон оксидоредуктаза	Electron transfer flavoprotein-ubiquinone oxidoreductase
MTP	Мітохондріальний трифункціональний білок	Mitochondrial trifunctional protein deficiency
SCAD	Ацил-КоА дегідрогеназа жирних кислот з коротким вуглецевим ланцюгом	Short-chain acyl-coa dehydrogenase
MCAD	Ацил-КоА дегідрогеназа жирних кислот з вуглецевим ланцюгом середньої довжини	Medium-chain acyl-coa dehydrogenase
LCHAD	Ацил-КоА дегідрогеназа жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом	Long-chain hydroxyl-acyl-CoA dehydrogenase
VLCAD	Ацил-КоА дегідрогеназа жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом	Very long– chain acyl – CoA dehydrogenase deficiency
OCTN2	Ко-транспортер органічних катіонів та карнітину типу 2	organic cation / carnitine transporter 2
FAT/CD36	Мембранний рецептор транслокази жирних кислот	Fatty acid translocase FAT/CD36 membrane receptor
FABPpm	Мембранно-асоційований білок, що зв'язує жирні кислоти	Membrane associated fatty acid binding protein
FATP1-6	Сімейство транспортних білків жирних кислот (складається з шести членів)	Family of fatty acids transport proteins (consists of six members)
CACT	Карнітин-ацилкарнітин транслоказа	Carnitine-Acylcarnitine Translocase
C0	Вільний карнітин	Free carnitine
Total carnitine	Загальний карнітин	Total carnitine
C2	Ацетилкарнітин	Acetylcarnitine
C3	Пропіонілкарнітин	Propionylcarnitine
C4	Бутирилкарнітин	Butyrylcarnitine
C4/C3	Співвідношення бутирилкарнітин/пропіонілкарнітин	Butyrylcarnitine/Propionylcarnitine
C4/C2	Співвідношення бутирилкарнітин/ацетилкарнітин	Butyrylcarnitine/Acetylcarnitine
C5	Butyrylcarnitine/Acetylcarnitine	Butyrylcarnitine/Acetylcarnitine
C5/C3	Співвідношення ізовалерілкарнітин/пропіонілкарнітин	Isovalerylcarnitine/Propionylcarnitine
C5/C2	Співвідношення ізовалерілкарнітин/ацетилкарнітин	Isovalerylcarnitine/Acetylcarnitine
C5DC	Глутарилкарнітин	Glutaryl carnitine
C6	Гексаноїлкарнітин	Hexanoylcarnitine (Caproylcarnitine)
C8	Октаноїлкарнітин	Octanoylcarnitine (Caprylylcarnitine)
C8:1	Октеноїлкарнітин	Octenoylcarnitine
C8/C2	Співвідношення октаноїлкарнітин/ацетилкарнітин	Octanoylcarnitine/Acetylcarnitine
C8/C5	Співвідношення октаноїлкарнітин/ізовалерілкарнітин	Octanoylcarnitine/Isovalerylcarnitine
C8/C10	Співвідношення октаноїлкарнітин/деканоїлкарнітин	Octanoylcarnitine/Decanoylcarnitine
C10	Деканоїлкарнітин	Decanoylcarnitine
C10:1	Деценоїлкарнітин	Decenoylcarnitine
C12-OH	3-гідроксидодеканоїлкарнітин	3-Hydroxydodecanoylcarnitine
C14	Тетрадеканоїлкарнітин (міристоїлкарнітин)	Tetradecanoylcarnitine (Myristoylcarnitine)
C14:1	Тетрадеценоїлкарнітин (міристолеїлкарнітин)	Tetradecenoylcarnitine (Myristoleylcarnitine)
C14:2	Тетрадекадієноїлкарнітин	Tetradecadienoylcarnitine
C14:2 / C14	Співвідношення тетрадекадієноїлкарнітин/тетрадеканоїлкарнітин	Tetradecadienoylcarnitine/ Tetradecanoylcarnitine
C14:1 / C16	Співвідношення тетрадеценоїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин	Tetradecenoylcarnitine/Hexadecanoylcarnitine
C14:2 / C16	Співвідношення тетрадекадієноїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин	Tetradecadienoylcarnitine/ Hexadecanoylcarnitine
C14-OH	3-гідрокситетрадеканоїлкарнітин	3-Hydroxytetradecanoylcarnitine

C14:1-ОН	3-гідрокситетрадеценоїл карнітин	3-Hydroxytetradecenoylcarnitine
C16	Пальмітоїлкарнітин	Hexadecanoylcarnitine
C16:1	Пальмітоїлкарнітин	Hexadecenylcarnitine
C16/C2	Співвідношення пальмітоїлкарнітин/ацетилкарнітин	Hexadecanoylcarnitine/ Acetylcarnitine
C16-ОН	3-гідроксипальмітоїл карнітин	3-Hydroxyhexadecanoylcarnitine
C16:1-ОН	3-гідроксипальмітолеїн карнітин	3-Hydroxyhexadecenoylcarnitine
C16-ОН/C16	Співвідношення 3-гідроксипальмітоїл-карнітин/пальмітоїл-карнітин	3-Hydroxyhexadecanoylcarnitine/ Hexadecanoylcarnitine
C18	Стеарилкарнітин	Octadecanoylcarnitine
C18:1	Олеїлкарнітин	Octadecenoylcarnitine
C18:2	Лінолеїлкарнітин	Octadecadienoylcarnitine
C18:1/C2	Співвідношення олеїлкарнітин/ацетилкарнітин	Octadecenoylcarnitine/ Acetylcarnitine
C18:1/C16	Співвідношення олеїлкарнітин/пальмітоїлкарнітин	Octadecenoylcarnitine/ Hexadecanoylcarnitine
C18:2/C16	3-гідроксистеароїлкарнітин	Octadecadienoylcarnitine/ Hexadecanoylcarnitine
C18-ОН	3-гідроксиолеїлкарнітин	3-Hydroxyoctadecanoylcarnitine
C18:1-ОН	3-гідроксилінолеїл	3-Hydroxyoctadecenoylcarnitine
C18:2-ОН	карнітин	3-Hydroxyoctadecadienoylcarnitine

1. ПЕРВИННИЙ СИСТЕМНИЙ ДЕФІЦИТ КАРНІТИНУ / ДЕФЕКТ ЗАХОПЛЕННЯ КАРНІТИНУ (CUD, CDSP, SCD)

НАЗВА

Первинний системний дефіцит карнітину / Дефект захоплення карнітину / Дефіцит транспортеру карнітину плазмової мембрани / Дефіцит транспортеру карнітину або порушення поглинання карнітину / Primary Systemic Carnitine Deficiency / Carnitine Uptake Defect / Carnitine Transporter Defect / Systemic carnitine deficiency / Primary carnitine deficiency / Deficiency of plasma-membrane carnitine transporter МКХ 10/11 E71.3–Порушення обміну жирних кислот

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ

Первинний системний дефіцит карнітину (ОМІМ: #212140) – аутосомно-рецесивний розлад мітохондріального окиснення жирних кислот (ЖК), що виникає внаслідок генетичного дефекту карнітинового циклу. Захворювання характеризується низьким рівнем карнітину у крові та його надмірною втратою із сечею внаслідок патогенних мутацій в гені SLC22A5 (Solute carrier family 22 member 5) і продукуванням нефункціонального транспортного протеїну OCTN2 (organic cation / carnitine transporter 2). OCTN2 – поліспецифічний Na⁺-залежний транспортер органічних катіонів через плазматичну мембрану клітин, який відіграє ключову роль у всмоктуванні L-карнітину у ШКТ, розподілі карнітину у тканинах організму та реабсорбції у проксимальних каналцях нирок [1-3].

Первинний системний дефіцит карнітину (CUD) виникає внаслідок зниженого всмоктування у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та втрати карнітину із сечею, навіть при його вкрай низькій концентрації у

крові (<8 мкМ, норма 25-50 мкМ). Дисфункціональний OCTN2 також погіршує поглинання карнітину тканинами, що призводить до пригнічення мітохондріального окиснення довголанцюгових ЖК.

Низький рівень карнітину в плазмі крові призводить до зниження внутрішньоклітинного вмісту карнітину та блокування транспорту довголанцюгових ЖК з цитозолу до матриксу мітохондрій, який опосередковується «карнітиновим човником». Пригнічення бета-окиснення довголанцюгових ЖК у мітохондріях посилює споживання глюкози і, відповідно, знижує глікогенез та накопичення глікогену у печінці, що призводить до гіпоглікемії. Невикористані довголанцюгові ЖК накопичуються в клітинах печінки, скелетних м'язів та серця, що призводить до стеатозу печінки та міопатії. Неврологічні ознаки CUD обумовлені енергодефіцитом нейронів, для яких єдиним джерелом енергії залишається глюкоза [4-7].

Терміни маніфестації CUD, тяжкість симптомів, ступінь ураження органів та летальність при цьому захворюванні значно варіюють та пов'язані із рівнем залишкової активності ушкодженого OCTN2. У більшості пацієнтів з біалельними важкими патогенними мутаціями в гені SLC22A5 хвороба маніфестує у неонатальному періоді або у ранньому дитинстві метаболічною декомпенсацією або кардіоміопатією. Приблизно у половини пацієнтів з дуже низьким рівнем карнітину в плазмі крові епізоди метаболічної декомпенсації з гіпокетотичною гіпоглікемією, гіперамоніємією, гепатомегалією, підвищенням рівня трансаміназ і печінковою енцефалопатією виникають впродовж перших двох років життя на тлі провокуючих факторів (тривале голодування, інфекційні хвороби тощо). У решти пацієнтів CUD маніфестує в більш пізньому віці (в середньому, у 4 роки; діапазон – 1-7 років) такими симптомами, як дилатаційна кардіоміопатія, гіпотонія, м'язова слабкість, також – підвищенням рівня креатинкінази. За відсутності своєчасної діагностики і лікування, кардіоміопатія у пацієнтів з дефіцитом OCTN2 може прогресувати і

привести до смерті. Також описані випадки пізньої маніфестації CUD у дорослих у вигляді зниження витривалості та швидкого виснаження при фізичних навантаженнях [2, 3, 6, 8].

Ген SLC22A5 (цитогенетична локалізація - 5q31) складається з 10 екзонів, його повна довжина становить 25906 пар нуклеотидів; кодує мембранозв'язаний поліпептид із 557 амінокислот з характерною для родини генів SLC22 структурою, яка включає 12 гідрофобних трансмембранних сегментів та по одному великому гідрофільному сегменту на зовнішній та внутрішній сторонах плазматичної мембрани. Наразі відомо більше 150 патогенних мутацій гену SLC22A5, більшість з яких є міссенс-, нонсенс- та фреймшіфт-мутаціями, а також мутаціями сайтів сплайсингу. Найпоширенішим патогенним варіантом гену SLC22A5 в популяції європейців є с.844C>T, р.Arg282Ter (rs121908886); це – нонсенс-мутація, що призводить до утворення нефункціонального усиченого транспортного протеїну OCTN2 [5, 8, 9, 10].

ДІАГНОСТИКА II ЕТАПИ

I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48–72 год після народження у доношених, на 7–11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналізи: вільний карнітин (C0), профіль ацилкарнітинів.

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС зниження рівня вільного карнітину та зниження ацилкарнітинів – повторний забір капілярної крові з п'яти для уточнення діагнозу у новонароджених.

Передчасно народжені можуть мати низький рівень карнітину через відсутність транспорту карнітину через плаценту в третьому триместрі.

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

При ↓C0 та ↓ ацилкарнітинів:

1) органічні кислоти сечі: без змін. Методика – GC/MS;

2) у лейкоцитах, фібробластах шкіри – зниження захоплення карнітину;

3) молекулярно-генетичний аналіз гену SLC22A5 (дослідження окремих мажорних мутацій, секвенування гену SLC22A5 та/або дослідження мультигенної панелі, що включає ген SLC22A5).

Додаткові лабораторні маркери: гіпоглікемія, гіперамоніємія, метаболічний ацидоз; зростання рівнів креатинфосфокінази, загального білірубіну, підвищення активності АЛТ та АСТ [4, 10].

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Існує дві основні клінічні форми CUD: метаболічна (гепатична) та неонатальна (кардіоміопатична).

При метаболічній формі перші ознаки з'являються, зазвичай, впродовж перших двох років життя дитини. В анамнезі часті інфекційні ураження верхніх дихальних шляхів. Згодом пацієнт втрачає апетит, стає апатичним, відстає від однолітків у фізичному розвитку. Нерідко відмічаються блювота та задишка при фізичному навантаженні. З часом виникають фобії та інші психологічні порушення. Результати лаборатор-

них досліджень демонструють гіпоглікемію з незначною кількістю кетонів у сечі (гіпокетотична гіпоглікемія), високим вмістом аміаку в крові та підвищенням активності печінкових трансаміназ. Метаболічна форма асоціюється з епізодами метаболічної декомпенсації, які пов'язані з періодами тривалого голодування, інтенсивними захворюваннями та значним психоемоційним навантаженням. Такі епізоди клінічно характеризуються летаргією, збудливістю та гепатомегалією. За відсутності лікування розвиваються гіпоглікемічна кома та смерть [1, 9, 4, 10, 7].

Кардіоміопатична форма CUD характеризується більш доброякісним перебігом, розвивається, як правило, у осіб старше двох-чотирьох років. При цій формі вражається виключно серце, виникає кардіомегалія, яка може прогресувати в дилатаційну кардіоміопатію. Хворі скаржаться на підвищену втомлюваність, задишку при фізичному навантаженні, кардіалгії. Відмічається підвищення рівня креатинкінази в сироватці крові у віці 2-4 років. За відсутності лікування, поступово нарастають ознаки серцевої недостатності, що, зазвичай, є причиною смерті хворих [1, 4, 7, 9, 10].

ЛІКУВАННЯ

У випадках, коли CUD виявлена пренатально, ранній початок лікувальних заходів після народження дитини дозволяє запобігти розвитку ускладнень і покращити прогноз.

Лікування проявів:

1. Дієтотерапія: часте (не менше 8 разів/добу), регулярне харчування. Енергетичний баланс раціону: 12-14% – білки, 58-68% – вуглеводи, 18-30% – жири. Включення в раціон масел середньоланцюгових тригліцеридів (МСТ) [1].

2. Медикаментозна терапія: прийом препаратів карнітину (100-400 мг/кг/добу в 3 прийоми) почати якомога раніше з метою попередження незворотніх уражень внутрішніх органів. Рекомендовано контроль концентрації карнітину в плазмі крові в динаміці. Слід зазначити, що застосування високих доз карнітину може спричинити посилення кишкової моторики, діарею, відчуття дискомфорту в животі. Окрім того, карнітин при прийомі per os метаболізується кишковою мікрофлорою з утворенням триметиламіну, що викликає розвиток метеоризму [1, 2, 9].

3. Лікування CUD передбачає забезпечення постійного постачання енергії під час катаболізму простими вуглеводами (перорально або внутрішньовенно), якщо пацієнт не може підтримувати анаболізм при пероральному прийомі.

4. Для тих, хто не толерує пероральне годування, слід негайно розпочати внутрішньовенне введення глюкози для підтримки нормального рівня глюкози.

5. Гепатопротектори.

6. Засоби, що підвищують апетит.

7. При метаболічному кризі – інтенсивна терапія, гемодіаліз або перитонеальний діаліз.

Профілактика первинних проявів: підтримання належної концентрації карнітину в плазмі за допомогою перорального прийому препаратів карнітину; запобігання гіпоглікемії за допомогою частого годування та уникнення голодування. Госпіталізація з метою внутрішньовенного введення глюкози для осіб, яким доводиться голодувати у зв'язку з медичними маніпуляціями або для пацієнтів, які не можуть пе-

реносити пероральний прийом препаратів через такі захворювання, як, наприклад, гастроентерит.

Профілактика вторинних ускладнень: пероральний прийом метронідазолу в дозі 10 мг/кг/добу впродовж 7-10 днів та/або зменшення дози карнітину, зазвичай, призводить до усунення розладів з боку шлунково-кишкового тракту через прийом карнітину.

Генетичне консультування: визначення рівня карнітину в плазмі крові у членів родини; при виявленні відхилень, – молекулярно-генетичне дослідження гену SLC22A5. Вагітні жінки з CUD потребують ретельного моніторингу рівня карнітину в плазмі крові та корекції його дози з метою підтримки нормального рівня карнітину в плазмі [1, 4].

КАТАМНЕСТИЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ПРОГНОЗ

З метою раннього виявлення кардіоміопатії, рекомендовано проведення ЕКГ і Ехо-КГ щорічно в дитячому віці і рідше – в дорослому віці. Контроль рівня карнітину в плазмі крові (до досягнення його фізіологічного рівня); в подальшому, – визначення рівня карнітину тричі на рік у періоді раннього дитинства, двічі на рік – у дітей старшого віку та щорічно – у дорослих. Визначення рівня креатинкінази та активності печінкових трансаміназ у сироватці крові в динаміці.

Дефект захоплення карнітину у дітей характеризується високою смертністю, за рахунок ураження ЦНС, серця та печінки. Віддалений прогноз є сприятливим у разі замісної терапії препаратами карнітину [1].

Література

- 1.1 El-Hattab AW. Systemic Primary Carnitine Deficiency. 2012 [updated 2016 Nov 3]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/>
- 1.2. El-Hattab AW, Li FY, Shen J, Powell BR, Bawle EV, Adams DJ, et al. Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects. *Genet Med*. 2010;12(1):19-24. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181c5e6f7
- 1.3 Guevara-Campos J, González-Guevara L, Guevara-González J, Cauli O. First Case Report of Primary Carnitine Deficiency Manifested as Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder. *Brain Sci* [Internet]. 2019[cited 2023 Feb 16];9(6):137. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/9/6/137> doi: 10.3390/brainsci9060137
- 1.4 Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012[cited 2023 Feb 16];7:68. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/1750-1172-7-68.pdf> doi: 10.1186/1750-1172-7-68
- 1.5 Angelini C. Genetic neuromuscular disorders: A case-based approach. Springer International Publishing Switzerland; 2014. Chapter 60, Systemic Primary Carnitine Deficiency; p. 261-5. doi: 10.1007/978-3-319-07500-6_60
- 1.6 Alghamdi A, Almalki H, Shawli A, Waggass R, Hakami F. A case of atypical systemic primary carnitine deficiency in Saudi Arabia. *Pediatr Rep* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 16];10(2):7705. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6050471/> doi: 10.4081/pr.2018.7705
- 1.7 Yildiz D, Yazici MU, Oguz MM, Torun EG, Sezer A, Kiliç M. Systemic Primary Carnitine Deficiency: A Case Report with Homozygous SLC22A5 Gene Mutation. *Klin Padiatr*. 2022;234(4):244-5. doi: 10.1055/a-1730-5472
- 1.8 Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis*. [Internet]. 2012[cited 2023 Feb 16]; 18;7:68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22989098/>. doi: 10.1186/1750-1172-7-68 \
- 1.9 Kniffin CL. Carnitine deficiency, systemic primary; CDSP [Internet]. 1986 [updated 2014 Jun; cited 2023 Feb 16]. Available from: <https://www.omim.org/entry/212140>
- 1.10 Jun JS, Lee EJ, Park HD, Kim HS. Systemic primary carnitine deficiency with hypoglycemic encephalopathy. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(4):226-9. doi: 10.6065/apem.2016.21.4.226

**2. НЕДОСТАТНІСТЬ КАРНІТИН-ПАЛЬМІТОІЛ
ТРАНСФЕРАЗИ ТИПУ I (СРТІ)****НАЗВА**

**Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу I
Carnitine Palmitoyl Transferase Type I
Deficiency / Hepatic carnitine palmitoyl
transferase 1 deficiency
МКХ 10/11 E88.8 – Інші уточнені порушення
обміну речовин**

**ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ,
КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ**

Карнітин-пальмітоїлтрансфераза типу I (СРТІ) – фермент, інтегрований у зовнішню мембрану мітохондрій, який є стартовим елементом карнітин-залежної системи транспорту довголанцюгових жирних кислот (ЖК) з цитозолу клітин до мітохондріального матриксу (“карнітиновий човник”, carnitine shuttle). СРТІ каталізує трансестерифікацію довголанцюгових ацил-КоА (активованих ЖК) у відповідні довголанцюгові ацил-карнітини і в такому вигляді переносить їх через зовнішню мембрану мітохондрій до міжмембранного простору. Існує три тканинспецифічні ізоформи: СРТІА, що експресується в печінці та нирках, СРТІВ – у серцевому та скелетних м'язах та СРТІС – у мозку, кожна з яких кодується окремим геном – СРТІА (11q13.1-q13.5), СРТІВ (22q13.3-qter) та СРТІС (19q13.33), відповідно [1].

Рівень каталітичної активності СРТІ безпосередньо впливає на вхідний потік довголанцюгових ЖК до мітохондрій і, відповідно, визначає інтенсивність β-окиснення ЖК та продукції ацетил-КоА і кетонових тіл. З огляду на лімітуючу роль СРТІ, експресія та каталітична активність ферментів цієї родини контролюється багаторівневою системою генетичних, епігенетичних, фізіологічних та харчових модуляторів. Наприклад, малоніл-КоА (субстрат синтезу жирних кислот) є потужним алостеричним інгібітором СРТІ, внаслідок чого пригнічується мітохондріальне бета-окиснення ЖК. Синтез малоніл-КоА опосередковується ферментом ацетил-КоА-карбоксилазою, активність якої підвищується під впливом інсуліну і глюкози та знижується під впливом глюкагону і фізичного навантаження. СРТІ, чутливість якого до малоніл-КоА регулюється позначеною вище системою модуляторів, виступає своєрідним “перемикачем” мітохондрій з окиснення глюкози на жирні кислоти в умовах голодування та після прийому їжі [2].

На сьогоднішній день клінічні аспекти дефіциту СРТІА вивчені значно краще, порівняно з іншими ізоформами цього ферменту. Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу ІА (ОМІМ: # 255120) – метаболічне захворювання з високим ризиком летальності, що має аутосомно-рецесивний тип успадкування (для дефіциту СРТІС також описаний аутосомно-домінантний тип успадкування). Зниження активності СРТІ, спричинене біалельними патогенними варіантами гену СРТІА, обмежує потік ЖК до мітохондрій та їх бета-окиснення, що призводить до енергодефіциту клітин і формування біохімічного фенотипу непереносимості голодування. Хвороба

маніфестує швидкопрогресуючою метаболічною декомпенсацією, яка виникає на тлі провокуючих факторів (лихоманка, інфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту тощо), які пов'язані з підвищенням споживання енергії та неможливістю її адекватного продукування. Виділяють два фенотипи недостатності СРТІА: (1) гостра жирова дистрофія печінки вагітних, у геномі плоду яких обидва алелі гену СРТІА несуть патогенні мутації (fetal СРТІА deficiency) та (2) печінкова енцефалопатія, що супроводжується гіпокетотичною гіпоглікемією, раптовим розвитком печінкової недостатності, підвищенням рівнів печінкових трансаміназ, аміаку та загального карнітину у сироватці крові. Епізоди печінкової енцефалопатії носять життєвозагрозливий характер, часто метаболічна декомпенсація має фатальні наслідки або призводить до неврологічних порушень [3].

ГенСРТІА кодує поліпептид із 773 амінокислот, складається з понад 60 тисяч пар нуклеотидів та включає 22 екзони, з яких 18 (2-19) транскрибуються у клітинах печінки, нирок, лейкоцитах і фібробластах шкіри. Продукт гену має ліпофільний домен, що фіксує фермент у зовнішній мембрані мітохондрій, та два амфільні домени з цитозольними N- і C-кінцями, які опосередковують регуляторну та каталітичну функцію СРТІА, відповідно. N-кінцевий регуляторний домен СРТІА може набувати два структурних стани внаслідок взаємодії з моделюючими факторами, на кшталт малоніл-КоА, та впливати на конформаційний стан C-кінцевого каталітичного домену, змінюючи рівень активності ферменту.

На сьогоднішній день до референтної бази даних ClinVar (NIH, США) внесено 50 патогенних мутацій гену СРТІА, з яких найбільш важкими є міссенс-варіанти, інсерції та делеції. У більшості пацієнтів з біалельними патогенними варіантами СРТІА залишкова активність ферменту у культивованих фібробластах шкіри становить 1-5%. В популяціях північних народів (інуїти, ескімоси) найбільш поширеним є варіант с.1436C>T (р.Pro479Leu), в закритих релігійних громадах гуттеритів – с.2129G>A (р.Gly710Glu) [4].

ДІАГНОСТИКА**II ЕТАПИ****I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)**

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48-72 год після народження у доношених, на 7-11 добу життя – у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: вільний карнітин (Co), співвідношення: Co/(C16 + C18), ацилкарнітини [5].

Методика–MS/MS (“Pharmbiotest”).**II. Уточнююча діагностика**

У випадку виявлення при МНС↑вільного карнітину,↑співвідношення Co/(C16 + C18) та ↓всіх видів ацилкарнітинів, повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням зазначених аналітів. Методика–MS/MS (“Pharmbiotest”).

При ↑Co, ↑Co/(C16 + C18), ↓ацилкарнітинів:

1) дані пренатального анамнезу: дефіцит СРТІА у плода призводить до гострої жирової дистрофії печінки у матері під час вагітності, може відмі-

чатись гіпоглікемія, підвищення печінкових ферментів, гіперамоніємія, геморагічні ускладнення.

2) додаткові лабораторні маркери: підвищення загального карнітину сироватки крові та гіпокетотична гіпоглікемія є специфічними для дефіциту СРТІА; рівень АЛТ, АСТ у два-десять разів можуть перевищувати верхню межу норми; гіперамоніємія; метаболічний ацидоз; підвищення лужної фосфатази, креатинфосфокінази, загального білірубину, міоглобіну; порушення показників коагулограми.

3) органічних кислот в сечі: без змін/ацидурия дикарбоксильних кислот (особливо, під час метаболічного кризу). Методика—GC/MS.

4) молекулярно-генетичне тестування окремо кожного гену(СРТІА,СРТІВ, СРТІС)або використання мультигенної панелі.

5) активність ферменту СРТ І (фібробласти шкіри) [5].

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

У випадку ранньої маніфестації захворювання, при неонатальній формі СРТ І може відмічатись різке погіршення загального стану, млявість або підвищена збудливість, відмова від їжі, блювота, м'язова слабкість, кардіоміопатія (поєднана з перикардитом), печінкова енцефалопатія із розвитком важкої гіпокетотичної гіпоглікемії, судом та коми.

Дитяча форма, яка може проявляти себе кардіоміопатією, порушенням функції нирок, розвитком гепатостеатозу, затримка психомоторного розвитку та судом впродовж 1 року життя.

При пізній маніфестації підлітків та дорослих осіб переважають епізоди м'язової слабкості, біль у м'язах та напади рабдоміолізу, особливо після фізичного навантаження [6].

Оскільки фермент СРТІА переважно експресується в печінці, дефіцит СРТІА клінічно пов'язаний з іншими розладами жирних кислот серед яких:

- дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази середнього ланцюга (MCAD);

- дефіцит 3-гідрокси-3-метилглутарил (HMG)-CoA-синтази;

- дефіцит 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-ліази.

Гострий печінковий прояв дефіциту СРТІА, за відсутності м'язових або серцевих проявів, клінічно може не відрізнятися від інших дефектів окиснення довголанцюгових жирних кислот і станів, які характеризуються ознаками Реєподібного синдрому, серед яких:

- дефіцит карнітинпальмітоїлтрансферази II (СРТ II);

- дефіцит карнітинацилкарнітинтранслокази (CACT);

- дефіцит ацил-КоА-дегідрогенази з дуже довгим ланцюгом (LCHAD);

Література

2.1 Nyhan WL, Hoffmann G. Atlas of inherited metabolic diseases. 4th ed. CRC Press; 2020. 285 p.

2.2 Baker JJ, Burton BK. Diagnosis and Clinical Management of Long-chain Fatty-acid Oxidation Disorders: A Review. *Endocrinol.* 2021;17(2):108-11. doi: 10.17925/EE.2021.17.2.108

2.3 Kang E, Kim YM, Kang M, Heo SH, Kim GH, Choi IH, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 15];18(1):103. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-018-1069-z.pdf> doi: 10.1186/s12887-018-1069-z

2.4 Merritt JL 2nd, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):479-93. doi: 10.1007/s11154-020-09568-3

2.5 Ruiz-Sala P, Peña-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid

- дефіцит мітохондріального трифункціонального білка (TFP).

- Порушення циклу сечовини.

- Органічні ацидурии: метилмалонова та пропіонова ацидемія.

- Порушення окисного фосфорилування (мітохондріальні розлади).

- Порушення гліюкогенезу (хвороба накопичення гліюгену I типу) [7].

ЛІКУВАННЯ

1) Дієтотерапія:

- часте регулярне харчування, кратність якого відрізняється у різних вікових групах і зменшується з віком дитини. Епізоди між годуваннями у новонародженого повинні тривати не більше трьох годин. У віці від 6 до 12 місяців немовлята можуть голодувати до чотирьох годин на день і від шести до восьми годин вночі. Діти старше 12 місяців можуть голодувати 4 години на день і не більше 8-12 годин вночі. Якщо немовля хворіє, особливо з лихоманкою, або перебуває в стані катаболізму через інші фізіологічні стреси, голодування, слід обмежитися трьома-чотирма годинами з частим контролем клінічних симптомів.

- використання сумішей з низьким вмістом жирів і високим вмістом вуглеводів (енергетичний баланс раціону: 12–14 % – білки, 58–68 % – вуглеводи, 18–30% – жири).

- включення в раціон середньоланцюгових тригліцеридів (МСТ) у вигляді масел [8].

2) Медикаментозне лікування:

- а) корекція гіпоглікемічного стану – пероральне годування, або внутрішньовенне введення розчину глюкози;

- б) активатори зв'язування і виведення азотистих сполук у випадках гіперамоніємії – бензоат натрію;
- в) забезпечення адекватної гідратації під час нападу рабдоміолізу та міоглобінурії для профілактики ниркової недостатності.

- 3) при метаболічному кризі – інтенсивна терапія, гемодіаліз.

- 4) потенційно гепатотоксичні засоби, такі як вальпроати і саліцилати, в осіб з дефіцитом СРТІА протипоказані [9].

ПРОГНОЗ

Прогноз стану та рівня психічного розвитку пацієнтів залежить від важкості захворювання, ступеня ураження внутрішніх органів: серця, печінки та ЦНС, термінів початку лікування та ефективності інтенсивної терапії при метаболічній декомпенсації. Рання маніфестація захворювання зазвичай має більш тяжкий перебіг та менш сприятливий прогноз [10].

Oxidation Diseases. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 12];10(21):4855. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/4855> doi: 10.3390/jcm10214855

2.6 Leslie ND, Saenz-Ayala S. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2009 [updated 2022 Jun 16]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>

2.7 Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. 2004 [Updated 2019 Jan 3]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253/>

2.8 Bennett MJ, Santani AB. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. 2005 [Updated 2016 Mar 17]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1527/>

2.9 Gilbert-Barness E, Barness LA, Farrell PM, editors. *Metabolic Diseases. Foundations of Clinical Management, Genetics, and Pathology*. IOS:Press; 2017. p.155-91.

2.10 Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care*. 2020;26(7):S147-54. doi: 10.37765/ajmc.2020.88480

3. НЕДОСТАТНІСТЬ КАРНІТИН-АЦИЛКАРНІТИН ТРАНСЛОКАЗИ (CACTD)

Назва

**Недостатність карнітин-ацилкарнітин
транслокази / Carnitine-Acylcarnitine
Translocase Deficiency
МКХ 10/11 E71.3–Порушення обміну
жирних кислот**

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ

Дефіцит карнітин/ацилкарнітин транслокази (CACTD), (ОМІМ: # 212138) – рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, причиною якого є генетичний дефект транспортного протеїну, інтегрованого у внутрішню мембрану мітохондрій. CACT є двадцятим членом великої родини транспортних білків SLC25 (solute carrier 25), характерною рисою яких є фіксація у внутрішній мітохондріальній мембрані за допомогою 6-петлевого гідрофобного сегменту з альфа-спіралей. CACT є антипортером, – системою вторинного активного транспорту, яка переносить ацилкарнітини з різною довжиною вуглецевого ланцюга через внутрішню мембрану мітохондрій в обмін на перенесення вільного карнітину у протилежному напрямку. З огляду на непроникистість внутрішньої мембрани мітохондрій для ацилкарнітинів, CACT вважається ключовим компонентом мітохондріального «карнітинового човника» (carnitine shuttle), оскільки дефіцит CACT призводить до блокування β-окиснення жирних кислот (ЖК) [1].

Причиною дефіциту CACT є мутації в гені SLC25A20 (3p21.31), який експресується в більшості тканин організму. Цей ген кодує білок із 301 амінокислоти, складається із 9 екзонів, його загальна довжина становить приблизно 42 тисячі пар нуклеотидів. На теперішній час відомо понад 30 патогенних варіантів гену SLC25A20 (ClinVar, NIH), більшість з яких – фреймшіфт-мутації, спричинені делеціями і дуплікаціями. Продемонстровано, що залишкова активність CACT для одного з найбільш поширених серед європейців патогенного варіанту гену SLC25A20 – с.397C>T (р.Arg133Trp) складає 25% у порівнянні із продуктом нормального варіанту цього гену [2].

З огляду на експресію гену SLC25A20 в більшості тканин організму, CACTD притаманні мультисистемні ураження, більш виражені в органах, які найбільше залежать від окиснення жирних кислот (серце, скелетні м'язи, печінка та нирки). Оскільки продукування енергії у новонароджених в значній мірі залежить від мітохондріального бета-окиснення ЖК, неонатальний перебіг CACTD, зазвичай, тяжкий, супроводжується гіпокетотичною гіпоглікемією, гіперамоніємією, гіпертрофічною кардіоміопатією та/або аритмією, апное, порушенням функції печінки, слабкістю скелетної мускулатури та енцефалопатією. Епізоди метаболічної декомпенсації часто призводять до раптової смерті немовлят. Діти з важким дефіцитом CACT мають несприятливий прогноз, більшість з них помирає у віці до 1-го року [3].

У пацієнтів, які страждають на дефіцит CACT,

відмічається підвищення вмісту в крові довголанцюгових ацилкарнітинів та зниження вільного карнітину, а також проявляється неспецифічна дикарбоксильна ацидурия. Гіпоглікемія під час голодування є результатом виснаження запасів печінкового глікогену, які в новонароджених незначні, та порушення процесів глікогеногенезу. Гіперамоніємія виникає внаслідок вторинного пригнічення циклу сечовини на тлі зниження концентрації N-ацетилглутамату через неефективне бета-окиснення ЖК в мітохондріях і пригнічення продукції ацетил-КоА. Підвищення рівня креатинкінази відображає пошкодження серця і скелетних м'язів, в той же час підвищення рівня трансаміназ є маркером пошкодження печінки та м'язів. При розладах β-окиснення надлишок ЖК метаболізується альтернативними шляхами, зокрема ε-мікросомальним окисненням, в результаті чого екскретуються дикарбонові кислоти. За аналізом органічних кислот у сечі у пацієнтів з дефіцитом CACT виявляються підвищені концентрації 3-гідрокси-(ди-)карбонових кислот, гліцину та відсутній кетоз [4].

ДІАГНОСТИКА

II ЕТАПИ

I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48–72 год після народження у доношених, на 7–11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: вільний карнітин (C0), карнітин загальний (Total), ацилкарнітини: C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2, співвідношення: карнітин вільний/загальний (C0/Total), C16/C2, (C16+C18:1)/C2, C18:1/C16, C18:2/C16.

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС: ↑ ацилкарнітинів та ↓ вільного карнітину – повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням вищезазначених діагностичних аналітів.

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

У разі виявлення повторного підвищення рівня ацилкарнітинів та їх співвідношень ↑ C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2, C16/C2, (C16+C18:1)/C2, C18:1/C16, C18:2/C16 та ↓ C0 – проведення наступних досліджень:

1) сеча – ацидурия дикарбоксильних та гідроксидикарбоксильних (C6–C10) кислот. Методика – GC/MS;

2) активність CACT у фібробластах шкіри, лейкоцитах;

3) молекулярно-генетичний аналіз гену SLC25A20 [4].

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Притаманною ознакою дефектів β-окиснення довголанцюгових жирних кислот, до переліку яких відноситься CACT, є мультисистемність враження із залученням до патологічного процесу головного мозку, серця, скелетних м'язів та печінки [5].

Виділяють 2 форми CACTD: важку неонатальну, яка характеризується високим ризиком раптової дитячої смерті та середньоважку дитячу форму захворювання.

Основними клінічними проявами є:

- порушення загального стану і психомоторного розвитку;
- енцефалопатія (судоми, летаргія, кома); мікроцефалія;
- ураження печінки (гепатомегалія та порушення її функції);
- м'язова гіпотонія і слабкість;
- міалгія, зміна кольору сечі (червоно-бурий колір);
- кардіоміопатія, порушення серцевого ритму (шлуночкова тахікардія, блокади);
- синдром раптової дитячої смерті;
- дихальні розлади;
- ниркова недостатність;
- гіпотермія [5, 6].

САСТД включений в панель розширеного неонатального скринінгу, проте його складно диференціювати від дефіциту карнітин пальмітоїлтрансферази типу II (СРТII). Оскільки дані захворювання мають подібну клінічну картину, для них характерне накопиченням однакових довголанцюгових ацилкарнітинів, і лише у випадках СРТ II іноді можуть виявлятися уроджені аномалії, диференційна діагностика цих порушень базується на секвенуванні відповідних генів [7].

ЛІКУВАННЯ

Лікування САСТД значною мірою залежить від фенотипу та передбачає:

1) дієтотерапію:

- часте регулярне харчування, кратність якого відрізняється у різних вікових групах і зменшується з віком дитини. Перерви між годуванням у новонародженого повинні тривати не більше трьох годин. У віці від 6 до 12 місяців немовлята можуть голодувати до 4 годин вдень і від 6-8 годин вночі. Діти старше 12 місяців можуть голодувати 4 години вдень і не менше 8-12 годин вночі. Якщо немовля хворіє, особливо з лихоманкою, або перебуває в стані катаболізму через інші фізіологічні стреси, голодування слід обмежити трьома-чотирма годинами з частим моніторингом клінічних симптомів.

Література

- 3.1 Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care*. 2020;26(7):S147-54. doi: 10.37765/ajmc.2020.88480
- 3.2 Kang E, Kim YM, Kang M, Heo SH, Kim GH, Choi IH, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 26];18(1):103. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1069-z> doi: 10.1186/s12887-018-1069-z
- 3.3 Merritt JL 2nd, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):479-93. doi: 10.1007/s11154-020-09568-3
- 3.4 Ruiz-Sala P, Peña-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Diseases. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 12];10(21):4855. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/4855> doi: 10.3390/jcm10214855
- 3.5 Baker JJ, Burton BK. Diagnosis and Clinical Management of Long-chain Fatty-acid Oxidation Disorders: A Review. *Endocrinol*. 2021;17(2):108-11. doi: 10.17925/EE.2021.17.2.108
- 3.6 Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editors. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2th ed. Springer; 2003. 309 p. doi: 10.1007/978-3-642-55878-8
- 3.7 Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. 2004 [Updated 2019 Jan 3]. In: Adam MP, Mirzazade GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253/>
- 3.8 Watson RR, Grimble G, Preedy VR, Zibadi S, editors. *Nutrition in Infancy*. Humana Press; 2013;2:13-26. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-62703-224-7>
- 3.9 Nyhan WL, Hoffmann G. *Atlas of inherited metabolic diseases*. 4th ed. CRC Press; 2020. 285 p.
- 3.10 Gilbert-Barness E, Barness LA, Farrell PM, editors. *Metabolic Diseases. Foundations of Clinical Management, Genetics, and Pathology*. IOS:Press; 2017. p.155-91.

- використання сумішей із низьким вмістом жирів і високим вмістом вуглеводів (енергетичний баланс раціону: 12–14 % – білки, 58–68 % – вуглеводи, 18–30% – жири);

- включення в раціон середньоланцюгових тригліцеридів (МСТ) у вигляді масел;

2) медикаментозну терапію: препарати карнітину, тригептаноїну, який схвалений Управлінням за контролю за продуктами і медикаментами США (FDA) для використання в якості проміжної субстратної (аналеротичної) терапії у пацієнтів із LCFAOD.

Профілактика метаболічної декомпенсації передбачає уникнення епізодів тривалого голодування та значних фізичних навантажень, що є тригерами розвитку метаболічного кризу. Слід з обережністю застосовувати такий лікарський засіб, як пропофол, з метою індукції та підтримки загальної анестезії, так як це може спровокувати епізод метаболічною декомпенсацією. При метаболічному кризі – інтенсивна терапія, гемодіаліз або перитонеальний діаліз [8].

Лікування FAOD передбачає підтримання постійного постачання енергії під час катаболізму простими вуглеводами перорально або внутрішньовенно, якщо пацієнт не може підтримувати анаболізм при пероральному прийомі. Для тих, хто не переносить пероральне годування, слід негайно розпочати внутрішньовенне введення глюкози для підтримки нормального рівня глюкози. Профілактика гіпоглікемії знижує ризик пов'язаних з нею неврологічних уражень [9].

ПРОГНОЗ

При неонатальній маніфестації САСТД більшість пацієнтів помирає у віці до 3-х місяців. Смерть зазвичай настає внаслідок серцево-легеневої недостатності. При своєчасному виявленні захворювання та початку лікування в ранньому неонатальному періоді, при дотриманні рекомендацій, діти можуть мати сприятливий прогноз. При пізній маніфестації відмічається менший ступінь важкості клінічних проявів [10].

4. НЕДОСТАТНІСТЬ КАРНІТИН-ПАЛЬМІТОІЛ ТРАНСФЕРАЗИ ТИПУ II (ДЕФІЦИТ CPT II)

Назва

**Недостатність карнітин-пальмітоїлтранс-
ферази типу II/
Carnitine Palmitoyl Transferase Type II
Deficiency
МКХ 10/11 E71.3 - Порушення обміну
жирних кислот**

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ

Жирні кислоти (ЖК) є головним субстратом окисного фосфорилування та продукції АТФ у мітохондріях внутрішніх органів, особливо печінки, серця та скелетних м'язів. Мембрана мітохондрій, як і поверхнева мембрана клітин, непроникна для ЖК з довжиною вуглецевого ланцюга більше 14 атомів (C14–C20), які транспортуються із крові до клітин групою переносників (FAT/CD36, FABPpm, FATP1-6) та активуються у цитозолі ацил-КоА-синтетазою з утворенням довголанцюгових ацил-КоА [1]. Транспорт довголанцюгових ацил-КоА через мітохондріальну мембрану потребує залучення карнітину та трансестерифікації ацил-КоА у ацил-карнітин на зовнішній мембрані мітохондрій та зворотного перетворення ацил-карнітину у ацил-КоА на внутрішній мембрані мітохондрій. Лише у формі ацил-КоА довголанцюгові ЖК стають доступними для ферментів β-окиснення у мітохондріальному матриксі. Транспорт ацил-КоА із цитозолу до матриксу мітохондрій опосередковується так званим “карнітиновим човником” (carnitine shuttle) – карнітин-пальмітоїлтрансферазою (CPT). Це – комплекс, що включає два ферменти (CPT I та CPT II) і транспортер (карнітин-ацил-карнітинтрансфераза (CACT)). CPT I на зовнішній мітохондріальній мембрані каталізує утворення ацил-карнітину із ацил-КоА та його перенесення через зовнішню мембрану мітохондрій у міжмембранний простір. CACT транспортує ацил-карнітин через внутрішню мембрану мітохондрій, а CPT II каталізує зворотну трансестерифікацію ацилкарнітину у ацил-КоА на внутрішній мембрані мітохондрій [2]. Експресія нефункціональних білків будь-якого з компонентів CPT-комплексу внаслідок дефекту відповідного гену призводить до порушення функції “карнітинового човника”, пригнічення β-окиснення довголанцюгових ЖК, клітинного енергодефіциту та накопичення токсичних інтермедіатів.

Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу II (ОМІМ: #600650) виникає внаслідок дефекту гену CPT2 (локалізація– 1p32.3-31.1). Хвороба успадковується за аутосомно-рецесивним типом; для міопатичної форми можливий також аутосомно-домінантний тип успадкування [2, 3]. У гетерозигот носійство патогенних мутацій, зазвичай, має безсимптомний перебіг, натомість існують повідомлення про маніфестацію захворювання у компаунд-гетерозигот.

Наразі відомо понад 100 патогенних мутацій в гені CPT2(ClinVar, NIH), більша частина з яких – фреймшіфт- та міссенс-мутації [4]. Ступінь зниження активності CPT II внаслідок патологічних мутацій в гені CPT2обумовлює одну з трьох фенотипових форм захворювання: (1) летальну неонатальну форму, (2) важку інфантильну печінково-серцево-м'язову форму і (3) міопатичну форму, яка

може маніфестувати як у ранньому дитячому віці, так і у дорослих [2,4]. Перші дві форми – важкі мультисистемні захворювання, що характеризуються печінковою недостатністю, епізодами гіпокетотичної гіпоглікемії, кардіоміопатією, судомами і ранньою смертю. Міопатична форма –найбільш поширене порушення ліпідного обміну у скелетних м'язах та найчастіша причина спадкової міоглобінурії.

Встановлено певний зв'язок між окремими патогенними мутаціями та фенотиповими формами дефіциту CPT II. Так, летальна неонатальна форма відмічається у гомозигот із нульовими варіантами гену CPT2 (p.Pro227Leu, p.Lys414ThrfsTer7 та p.Lys642ThrfsTer6), експресія яких призводить до утворення усіченого білку або його відсутності внаслідок деградації мРНК, а також у компаунд-гетерозигот з комбінацією нульових та менш тяжких мутацій в гені CPT2, що асоційовані із помірно важкою формою захворювання (с.[1737delC];[520G>A]) [3, 6]. Інфантильна печінково-серцево-м'язова форма відмічається у компаунд-гетерозигот із менш патогенними варіантами гену CPTII (p.Tyr120Cys, p.Arg151Gln, p.Asp328Gly, p.Arg382Lys, p.Arg503Cys, p.Tyr628Ser, та p.Arg631Cys), в результаті експресії яких продукується фермент CPT II із дещо більшою залишковою активністю, що призводить до розвитку помірної та тяжкої форм захворювання [3, 6]. Пізня міопатична форма дефіциту CPT II асоційована із патогенними варіантами гену CPT2, які кодують фермент із значною залишковою активністю [3, 6]. У переважній більшості хворих на міопатичну форму дефіциту CPT II ідентифікований патогенний алель p.Ser113Leu у гомозиготному стані або у складі компаунд-гетерозигот. Окрім p.Ser113Leu, до найбільш поширених патогенних варіантів гену CPT2 у європейців, відносять також p.Pro50His та p.Lys414ThrfsTer7 [4].

ДІАГНОСТИКА II ЕТАПИ

I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48–72 год після народження у доношених, на 7–11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: вільний карнітин (C0), карнітин вільний/загальний, карнітин загальний, ацилкарнітини:C12-C18, C16, C16:1,C18, C18:1, C18:2, C16/C2, C16+C18:1/C2, C18:1/C16, C18:2/C16 [7].

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС зниження рівня вільного карнітину та зростання ацилкарнітинів – повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням вищезазначених діагностичних аналітів. Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

Передчасно народжені діти мають знижену здатність до синтезу карнітину.

При зниженні C0 та підвищенні рівнівC12-C18, C16, C16:1,C18, C18:1, C18:2, C16/C2, C16+C18:1/C2, C18:1/C16, C18:2/C16 дослідження:

1) профіль органічних кислот в сечі: без змін; можлива ацидурия дикарбоксильних кислот. Методика – GC/MS;

2) визначення активності ферменту CPT II у фібро-блестах шкіри, лейкоцитах: знижена або відсутня [8].

3) молекулярно-генетичний аналіз гену CPT2 (дослідження окремих мажорних мутацій, секве-

нування гену CPT2 та/або дослідження мультигенної панелі, що включає ген CPT2) [2].

Додаткові лабораторні маркери: гіпоглікемія, гіперамоніємія, метаболічний ацидоз; зростання рівня креатинфосфокінази (в 5 та більше разів) та загального білірубину, а також підвищення активності АЛТ та АСТ.

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ Виділяють 3 основні форми недостатності CPTII:

1. Летальна неонатальна форма – найбільш рідкісна форма; маніфестує в перші дні життя, має важкий прогресуючий перебіг та характеризується печінковою недостатністю з гіпокетотичною гіпоглікемією, кардіоміопатією, судомами та смертю у ранньому віці [4]. У новонароджених розвиваються гіпотермія, летаргія, судоми, гіпотонія, гіперрефлексія, кардіо- та гепатомегалія, аритмії серця (шлуночкові тахіаритмії), ниркова недостатність. Для пацієнтів характерні стигми дизембріогенезу: скошене чоло, мікроцефалія, високе піднебіння, дисплазія вушних раковин, довгі конусовидні пальці, контрактури, гіпоплазія нігтьових пластин, кістозна дисплазія нирок, дефекти міграції нейронів, включаючи кістозну дисплазію базальних гангліїв, дефекти або дисгенезія мозку. Прогноз несприятливий, смерть настає впродовж періоду від декількох днів до кількох місяців [2].

2. Інфантильна (печінково-серцево-м'язова) форма маніфестує в перші місяці життя; провокується періодами голодування або вірусними інфекціями; характеризується гіпокетотичною гіпоглікемією, печінковою недостатністю, кардіоміопатією та периферичною нейроміопатією, судомами, нападами болю в животі та головного болю [4]. Особи з тяжкою дитячою печінково-серцево-м'язовою формою дефіциту CPT II мають ризик розвитку печінкової недостатності, ураження нервової системи, коми та раптової смерті. За умов своєчасної діагностики, піддається лікуванню [2].

3. Пізня міопатична форма може маніфестувати починаючи з періоду дитинства до дорослого віку і вважається найбільш легкою. Міопатична форма дефіциту CPT II є найбільш поширеним порушенням ліпідного обміну, характеризується ураженням скелетних м'язів і є найчастішою причиною спадкової міоглобінурії [4,6]. Надмірні фізичні навантаження, інфекційні захворювання, періоди голодування є найбільш частими провокуючими чинниками гострих проявів захворювання. Як правило, страждають представники чоловічої статі (5,5:1). Для неї характерні напади міалгії, що супроводжуються міоглобінурією, спровоковані тривалим фізичним навантаженням

Література

- 4.1 Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, Bennett MJ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest.* 2003;83(11):1543-54. doi: 10.1097/01.lab.0000098428.51765.83
- 4.2 Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. 2004 [Updated 2019 Jan 3]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253/>
- 4.3 Shelihan I, Rossignol E, Décarie JC, Bonnefont JP, Brivet M, Brunel-Guitton C, et al. Infantile onset carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: Cortical polymicrogyria, schizencephaly, and gray matter heterotopias in an adolescent with normal development. *JIMD Rep.* 2021;63(1):3-10. doi: 10.1002/jmd2.12243
- 4.4 Bocchini CA. Carnitine Palmitoyltransferase II; CPT2. 1995 [Updated 2017 Feb 6]. Available from: <https://www.omim.org/entry/600650>
- 4.5 Angelini C. Genetic neuromuscular disorders: A case-based approach. Springer International Publishing Switzerland; 2014. Chapter 64, Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency; p. 285-8. doi: 10.1007/978-3-319-07500-6_64

(особливо, після голодування), впливом холоду або стресу; можлива слабкість під час нападів; ознаки міопатії між нападами, зазвичай, відсутні. В окремих випадках ця форма може ускладнюватися нирковою недостатністю [2].

ЛІКУВАННЯ

Лікування проявів:

1. Дієтотерапія: часте регулярне харчування (не менше 8 разів/добу). Дієта з високим вмістом вуглеводів; енергетичний баланс раціону: 12–14% – білки, 58–68% – вуглеводи, 18–30% – жири. Включення в раціон середньоланцюгових тригліцеридів у вигляді олій.

2. Медикаментозна терапія: L-карнітин (для перетворення потенційно токсичних довголанцюгових ацил-КоА в ацилкарнітини) під контролем концентрації карнітину в крові; гліцин, вітаміни групи В – у дозах, відповідно до інструкцій щодо медичного застосування.

3. При метаболічному кризі – інтенсивна терапія, гемодіаліз або перитонеальний діаліз

4. Лікування FAOD передбачає забезпечення постійного постачання енергії під час катаболізму простими вуглеводами перорально або внутрішньовенно, якщо пацієнт не може підтримувати анаболізм при пероральному прийомі.

5. Запобігання гіпоглікемії зменшує ризик розвитку неврологічних уражень [2].

Профілактика первинних проявів: (1) інфузії глюкози при інтеркурентних інфекціях (для запобігання катаболічного стану); (2) часті прийоми їжі; (3) уникнення тривалого голодування та тривалих фізичних навантажень. Профілактика вторинних ускладнень: забезпечення адекватної гідратації під час нападу рабдоміолізу та міоглобінурії (для запобігання ниркової недостатності). Чинники, яких слід уникати: тривалі фізичні навантаження, голодування, лихоманка, переохолодження, хірургічні втручання; медикаментозні фактори: вальпроєва кислота, ібупрофен та діазепам у високих дозах, засоби загальної анестезії [2, 9].

Генетичне консультування: визначення рівнів ацилкарнітинів (C12-C18) в плазмі крові у членів родини; при виявленні відхилень – молекулярно-генетичне дослідження гену CPT2.

ПРОГНОЗ

При неонатальній формі раптова смерть може настати в перші дні життя. Маніфестація клінічних проявів пов'язана з тривалим голодуванням та наступними станами: лихоманка, інфекції, вакцинація, фізичні та емоційні перевантаження, що можуть призводити до раптового погіршення стану (розвиток метаболічного кризу), коми та смерті [2,4,5].

4.6 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;142C(2):77-85. doi: 10.1002/ajmg.c.30087

4.7 Ruiz-Sala P, Peña-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Diseases. *J Clin Med [Internet].* 2021[cited 2023 Feb 12];10(21):4855. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/4855> doi: 10.3390/jcm10214855

4.8 Fanin M, Anichini A, Cassandrini D, Fiorillo C, Scapolan S, Minetti C, et al. Allelic and phenotypic heterogeneity in 49 Italian patients with the muscle form of CPT-II deficiency. *Clin Genet.* 2012;82(3):232-9. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01786.x

4.9 Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol.* 2005;62(1):37-41. doi: 10.1001/archneur.62.1.37

5. ДЕФІЦИТ ГІДРОКСИ-АЦИЛ-КОА-ДЕГІДРОГЕНАЗИ ЖИРНИХ КИСЛОТ З ДОВГИМ ВУГЛЕЦЕВИМ ЛАНЦЮГОМ (LCHADD)

Назва

Дефіцит гідрокси-ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом/ Long-chain hydroxyl-acyl-CoA dehydrogenase deficiency. МКХ 10/11 E71.3 – Порушення обміну жирних кислот

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ

Ізольований дефіцит гідрокси-ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом (LCHADD), (OMIM: # 609016) та повний дефіцит мітохондріального трифункціонального білка (MTPD), (OMIM: #609015), до складу якого входить LCHAD, є одними з найбільш поширених спадкових метаболічних розладів новонароджених. LCHADD та MTPD характеризуються важким перебігом та високим рівнем смертності протягом першого року життя [1, 2].

MTP – октамерний мультиферментний комплекс, який складається з 4 α - і 4 β -субодиниць, що кодується генами HADHA і HADHB, відповідно. Обидва гени розташовані в конфігурації голова до голови на хромосомі 2p23.3 і мають спільний промотор. MTP поєднує три ферменти: еноіл-КоА-гідратазу (LСЕН), 3-гідрокси-ацил-КоА-дегідрогеназу (LCHAD) та 3-кетואцил-КоА-тіолазу (LСКАТ), які каталізують три з чотирьох послідовних етапів β -окиснення довголанцюгових жирних кислот. При цьому, α -субодиниця проявляє LСЕН та LCHAD активність, β -субодиниця – LСКАТ. Дефіцит MTP характеризується зниженням активності усіх 3 ферментів. Оскільки найбільш поширеним дефектом MTP-комплексу є ізольований дефіцит LCHAD при збереженні активності гідратази та тіолази, це захворювання розглядається як окрема нозологія.

Дефіцит LCHAD призводить до блокування мітохондріального β -окиснення довголанцюгових жирних кислот та накопичення токсичних проміжних продуктів, що спричиняє гострі симптоми та довготермінові ускладнення. Клінічні симптоми проявляються епізодами метаболічної декомпенсації на тлі тривалого голодування та інших провокуючих факторів і вражають органи, які використовують довголанцюгові жирні кислоти в якості основного джерела енергії (серце та скелетні м'язи). Також відмічається енцефалопатія, гіпокетотична гіпоглікемія, лактоацидоз та порушення функції печінки. Крім того, накопичення довголанцюгових жирних кислот у матриксі мітохондрій, спричинене дефіцитом LCHAD, призводить до оксидативного стресу і порушення мітохондріальних функцій, що розглядається як патофізіологічний механізм формування хронічних та неврологічних симптомів хвороби.

Патологічні мутації гену HADHA обумовлюють розвиток LCHADD; хвороба має аутосомно-рецесивний тип успадкування. На даний час до бази ClinVar

(Національний інститут охорони здоров'я США, NIH) внесено 72 патогенні мутації гену HADHA, більшість з яких – це фреймшіфт (23), сплайс-сайт (13) та міссенс мутації (8), що призводять до втрати функціональності ферменту. На сьогоднішній день всі пацієнти з ізольованим дефіцитом LCHAD мають принаймні один алель з міссенс-мутацією с.1528G>C (р.Glu474Gln), яка впливає на каталітичний центр LCHAD α -субодиниці. Значна поширеність мутації с.1528G>C, яка виявляється приблизно у 90% LCHAD-дефіцитних алелей, дозволяє виконувати генетичний скринінг цього захворювання. Інші мутації в генах HADHA або HADHB часто призводять до загального дефіциту MTP [1, 2, 4].

ДІАГНОСТИКА ІІ ЕТАПИ

I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48-72 год після народження у доношених, на 7-11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: ацилкарнітини (гідроксильні похідні): C12-OH, C14-OH, C16-OH, C18-OH, C18:1-OH, C14:1-OH, C16-OH/C16, C16:1-OH, C18:1-OH/C16, C18:2-OH, C18-OH/C16 (підвищення яких характерно для стадії декомпенсації).

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС \uparrow ацилкарнітинів – повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням гідроксильних похідних C12-OH, C14-OH, C16-OH, C18-OH, C18:1-OH, C14:1-OH, C16-OH / C16, C16:1-OH, C18:1-OH / C16, C18:2-OH, C18-OH/C16.

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

При виявленні \uparrow C12-OH, \uparrow C14-OH, \uparrow C16-OH, \uparrow C18-OH, \uparrow C18:1-OH, \uparrow C14:1-OH, \uparrow C16-OH/C16, \uparrow C16:1-OH, \uparrow C18:1-OH/C16, \uparrow C18:2-OH, \uparrow C18-OH/C16 дослідження:

1) в сечі – \uparrow дикарбонових кислот (C6-C14).
Методика – GC/MS;

2) зниження активності 3-гідроксиацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з довгим ланцюгом в культурі фібробластів;

3) для підтвердження діагнозу та проведення медико-генетичного консультування – молекулярно-генетичне дослідження гену HADHA. [3, 5, 8, 12]

Додаткові лабораторні маркери: гіпоглікемія, гіперамоніємія, метаболічний ацидоз, лактоацидоз, \uparrow креатинфосфокінази, \uparrow загального білірубіну, \uparrow активності АЛТ та АСТ.

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Дефіцит LCHAD може виявлятися під час скринінгу новонароджених до появи перших симптомів, до яких відносяться: порушення толерантності до харчування, блювання, млявість, гіпотонія, гепатомегалія, серцева недостатність, кардіоміопатія. При маніфестації LCHAD у ранньому дитячому віці, захворювання перебігає здебільшого у легкій формі, проте ознаки включають

прогресуючу пігментну ретинопатію та нейропатію. Пігментна ретинопатія починається з гіпопігментації та скупчення пігменту в жовтій плямі і поступово прогресує до повної атрофії заднього полюса ока. На пізніх стадіях у пацієнтів загрожуються нічний і колоровий зір, а також прогресує короткозорість з подальшою втратою центрального зору. Периферична нейропатія зазвичай починається з втрати сухожильних рефлексів на нижніх кінцівках і труднощів при ходьбі на п'ятках. Згодом напруженість м'язів і ахілового сухожилля зменшує діапазон рухів. Подальше прогресування захворювання характеризується втратою відчуття вібрації в нижніх кінцівках, атрофією литок і порушеннями ходьби.

Неонатальну форму LCHAD слід диференціювати з іншими рідкісними формами кардіоміопатії, включаючи хворобу накопичення глікогену типу 2 (хвороба Помпе), та з порушеннями обміну жирних кислот (FAOD), такими, як дефіцит гідроксиацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом (VLCAD), дефіцит множинної ацил-КоА-дегідрогенази, дефіцит карнітин-ацилкарнітинтрансферази (CACTD), дефіцит пальмітоїлтрансферази типу II (CPT II, неонатальна форма), порушення захоплення карнітину (CUD). Наведені розлади будуть відрізнятися за результатами біохімічного тестування. Спільними в клінічній картині даних порушень є гіпокетотична гіпоглікемія з гепатомегалією. Важливі клінічні ознаки, які можуть допомогти відрізнити дефіцит LCHAD від інших порушень обміну жирних кислот, включають наявність кардіоміопатії та/або рабдоміолізу, що спостерігається при деяких, але не при усіх захворюваннях, різні метаболіти ацилкарнітину та профілі органічних кислот у сечі. Органічну ацидурию зазвичай можна діагностувати за вмістом органічних кислот у сечі та ацилкарнітиновим профілем плазми. Дефекти дихального ланцюга варіабельні за проявами. Біохімічно у хворих спостерігається лактоацидоз і кетонемія (часто парадоксально – підвищення кетонів після їжі). Діагностика вимагає проведення ДНК-аналізу мтДНК і ядерної ДНК, а в деяких випадках необхідна біопсія м'язів. При цих станах можна спостерігати кардіоміопатію; гіпоглікемія зазвичай не визначається, за винятком ураження печінки (синдроми з виснаженням мтДНК). Дефекти вуглеводного обміну можуть проявлятися гіпоглікемією, значним лактоацидозом, +/- кетозом і гепатомегалією. Профіль ацилкарнітину та профіль органічних кислот у сечі можуть допомогти диференціювати ці розлади від дефіциту LCHAD.

У вагітної жінки, яка виношує плід із LCHADD, існує ризик розвитку синдрому HELLP (гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів і низький рівень тромбоцитів). В таких випадках слід здійснювати перинатальний моніторинг та медико-генетичне консультування, оскільки ризик для кожної наступної вагітності становитиме 25% [6, 7, 9, 13].

ЛІКУВАННЯ

Лікування дефіциту LCHAD передбачає:

3) дієтотерапію:

- часте регулярне харчування, кратність якого відрізняється у різних вікових групах і зменшу-

ється з віком дитини. Перерви між годуваннями у новонародженого повинні тривати не більше трьох годин. У віці від 6 до 12 місяців немовлята можуть голодувати до 4 годин на день і 6-8 годин вночі. Діти старше 12 місяців можуть голодувати до 4 годин на день і 8-12 годин - вночі. Якщо немовля хворіє, особливо з лихоманкою, або перебуває в стані катаболізму через інші фізіологічні стреси, голодування слід обмежити трьома-чотирма годинами з частим моніторингом клінічних симптомів.

- грудне вигодовування слід припинити, оскільки грудне молоко містить довголанцюгові жирні кислоти, та розпочати спеціалізоване клінічне харчування молочними сумішами (наприклад, Lipistart®, Vitaflo (Nestlé Health Science), або Monogen®, Nutricia (Danone)).

- застосовувати суміші з низьким вмістом жирів і високим вмістом вуглеводів (енергетичний баланс раціону: 12–14% - білки, 58–68% - вуглеводи, 18–30% - жири).

- додавати в раціон масла середньоланцюгових тригліцеридів (МСТ).

- для дітей старшого віку – складні вуглеводи у вигляді добавок з кукурудзяним крохмалем на ніч (під час тривалих епізодів голодування).

4) медикаментозну терапію:

- препарати карнітину (при концентрації вільного карнітину в плазмі менше 10 мкмоль/л.), оскільки надмірна кількість ацилкарнітину з довгим ланцюгом може викликати аритмію;

- тригептаноїн (в якості проміжної субстратної (анаплеротичної) терапії).

Профілактика метаболічної декомпенсації передбачає уникнення епізодів тривалого голодування та значних фізичних навантажень, що є тригерами розвитку метаболічного кризу. При метаболічному кризі – інтенсивна терапія, гемодіаліз або перитонеальний діаліз. Пацієнтам з метаболічною декомпенсацією протипоказане внутрішньовенне введення ліпідів та застосування пропофолу для загальної анестезії.

Лікування FAOD передбачає забезпечення постійного постачання енергії під час катаболізму простими вуглеводами (перорально або внутрішньовенно), якщо пацієнт не може підтримувати анаболізм при пероральному прийомі. Для тих, хто не переносить пероральне годування, слід негайно розпочати внутрішньовенне введення глюкози для підтримки нормального її рівня. Профілактика гіпоглікемії знижує ризик пов'язаних з нею неврологічних уражень. З метою контролю та моніторингу ускладнень необхідно забезпечити регулярний огляд офтальмолога та кардіолога [6-7, 10-11].

ПРОГНОЗ

Життєзагрозливими проявами LCHADD є раптова зупинка серця та синдром раптової смерті немовлят. Прогноз стану та рівня нервово-психічного розвитку пацієнтів залежить від важкості захворювання, ступеня ураження внутрішніх органів (серця та печінки) та ЦНС, термінів початку лікування та ефективності інтенсивної терапії при метаболічній декомпенсації. Метаболічний криз може провокуватися інфекційними захворюваннями, тривалими епізодами голодування, фізичним або емоційним перенавантаженням.

Література

- 5.1 Vernon HJ. Long-Chain 3-Hydroxyacyl-Coa Dehydrogenase Deficiency. 2004 [Updated 2021 Nov 11]. Available from: <https://www.omim.org/entry/609016>
- 5.2 Vernon HJ. Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency; MTPD . 2004 [Updated 2021 Jul 14]. Available from: <https://www.omim.org/entry/609015>.
- 5.3 Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30
- 5.4 ClinVar. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>
- 5.5 Ruiz-Sala P, Peña-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Diseases. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 12];10(21):4855. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/4855> doi: 10.3390/jcm10214855
- 5.6 Kang E, Kim YM, Kang M, Heo SH, Kim GH, Choi IH, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 12];18(1):103. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-018-1069-z.pdf> doi: 10.1186/s12887-018-1069-z
- 5.7 Baker JJ, Burton BK. Diagnosis and Clinical Management of Long-chain Fatty-acid Oxidation Disorders: A Review. *Endocrinol*. 2021;17(2):108-11. doi: 10.17925/EE.2021.17.2.108
- 5.8 Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editors. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2th ed. Springer; 2003. 309 p. doi: 10.1007/978-3-642-55878-8
- 5.9 Merritt JL 2nd, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):479-93. doi: 10.1007/s11154-020-09568-3
- 5.10 Rohr F. Nutrition Management of Fatty Acid Oxidation Disorders. In: Bernstein L, Rohr F, Helm J, editors. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. Springer, Cham; 2015. pp. 271-82. doi: 10.1007/978-3-319-14621-8_24
- 5.11 Karall D, Brunner-Krainz M, Kogelnig K, Konstantopoulou V, Maier EM, Möslinger D, et al. Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD). *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015[cited 2023 Feb 28];10:21. Available from: <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0236-7> doi: 10.1186/s13023-015-0236-7
- 5.12 Elizondo G, Matern D, Vockley J, Harding CO, Gillingham MB. Effects of fasting, feeding and exercise on plasma acylcarnitines among subjects with CPT2D, VLCADD and LCHADD/TFPD. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):90-97. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.09.001
- 5.13 Grünert SC, Eckenweiler M, Haas D, Lindner M, Tsiakas K, Santer R, et al. The spectrum of peripheral neuropathy in disorders of the mitochondrial trifunctional protein. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(4):893-902. doi: 10.1002/jimd.12372
-

6. ДЕФІЦИТ АЦИЛ-КОА ДЕГІДРОГЕНАЗ ЖИРНИХ КИСЛОТ З ДУЖЕ ДОВГИМ ВУГЛЕЦЕВИМ ЛАНЦЮГОМ (VLCAD)

НАЗВА

Дефіцит Ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом/ Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
МКХ 10/11 E71.3 – Порушення обміну жирних кислот

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ

Дефіцит Ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот (VLCADD) з дуже довгим вуглецевим ланцюгом – метаболічне захворювання із аутосомно-рецесивним типом успадкування і високим ризиком летальності. Вперше VLCADD було описано у 1993 році, наразі вважається одним з найпоширеніших розладів внутрішньомітохондріального β-окиснення жирних кислот.

VLCAD каталізує початковий етап розщеплення жирних кислот з довжиною ланцюга від 14 до 20 атомів вуглецю. Перехід на використання довголанцюгових жирних кислот в якості субстрату для отримання енергії є критичною точкою фізіологічної адаптації новонародженої дитини. Внутрішньоутробно енергозабезпечення плоду базується на трансплацентарному постачанні глюкози. Після народження жири материнського молока (близько 60% калорій) стають основним джерелом енергоутворення, особливо для серця та інших органів з високим рівнем споживання енергії (головний мозок, нирки та скелетні м'язи). Оскільки VLCAD ініціює цикл з 4 послідовних реакцій, знижена внаслідок генетичного дефекту активність цього ферменту пригнічує мітохондріальне β-окиснення довголанцюгових жирних кислот в цілому, що призводить до зниження продукції АТФ у клітинах організму. Внаслідок недостатнього енергозабезпечення міокарду погіршується підтримка серцевого викиду, що посилює гіпоксію тканин, особливо при тривалому голодуванні. Найважчі наслідки дефіциту VLCAD – розвиток ранньої дитячої кардіоміопатії, гепатомегалія, гіпотонія та періодичні епізоди гіпоглікемії.

Захворювання обумовлене численними мутаціями у гені ACADVL (OMIM: #609575), локалізованому на хромосомі 17 (локус 17p13.1). Ген ACADVL відносять до родини гомологічних генів, які кодують ацил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з прямим ланцюгом короткої (SCAD, C4-C6), середньої (MCAD, C6-C10), великої (LCAD, C10-C14) та дуже великої (VLCAD, C14-C20) довжини. Ці чотири гомологи мають 40%-ву ідентичність амінокислотної послідовності каталітичного домену та використовують флавінаденіндинуклеотид (FAD) в якості кофактору. VLCAD є унікальною серед ацил-КоА-дегідрогеназ за розміром, структурою та локалізацією у мітохондріях. SCAD, MCAD та LCAD – гомотетрамери, що складаються із субодиниць масою 43-45 кДа, VLCAD – димер із субодиниць масою 70 кДа, кожна з яких несе поліпептид масою 29 кДа, відсутній у трьох інших дегідрогеназ. Відмінністю VLCAD також є порівняно слабкий зв'язок із вну-

трішньою мембраною мітохондрій.

Ген ACADVL складається з 20 екзонів та характеризується значною генетичною гетерогенністю, що зумовлює клінічний поліморфізм VLCADD, пов'язаний із симптоматикою та віком маніфестації хвороби, важкістю проявів та ступенем ураження певних органів і тканин (виділяють три основних фенотипи захворювання). Найважча форма дефіциту VLCAD супроводжується кардіоміопатією і печінковою недостатністю та часто завершується летально впродовж першого року життя. Для спадкового дефіциту VLCAD, обумовленого гомозиготними або складними гетерозиготними мутаціями гену ACADVL, встановлений кореляційний зв'язок між типом мутації та фенотипом хвороби. Перелік патогенних мутацій, внесених до Human Gene Mutation Database, перевищує 350 варіантів і розширюється по мірі отримання нових даних. [1, 3, 10].

Приблизно 80% патогенних варіантів пов'язані з відсутністю залишкової активності ферменту (нульові варіанти) внаслідок міссенс- та фрейм-шіфт-мутацій. До найбільш поширених патогенних варіантів гену ACADVL відносять р.Val283Ala (rs113994167), який виявляється приблизно у 20% VLCADD-позитивних суб'єктів при виконанні розширеного неонатального скринінгу. Цей варіант зустрічається в загальній популяції із частотою 0,1% та внесений до бази ClinVar (Національний інститут охорони здоров'я США, NIH)[3].

ДІАГНОСТИКА

II ЕТАПИ

I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48-72 год після народження у доношених, на 7-11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: ↑ацилкарнітини C14:1, C14:2, C14, C16, C14:2 / C14, C14:1/C16i, C14:2/C16i, C14:1/C16, ↓Co (характерно для стадії декомпенсації).

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС ↑ацилкарнітинів, повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням ацилкарнітинів C14:1, C14:2, C14, C16, C14:2 / C14, C14:1 / C16i, C14:2 / C16i, C14:1 / C16, та вільного карнітину (C0) [3-4, 6, 10]

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

При виявленні ↑C14:1, ↑C14:2, ↑C14, ↑C16, ↑C14:2 / C14, ↑C14:1 / C16i, C14:2/C16i, C14:1/C16↑, ↓Co дослідження:

1) в сечі – ↑C6-C14 дикарбонових кислот. Методика – GC/MS;

2) активність VLCAD у лейкоцитах;

2) для підтвердження діагнозу та проведення медико-генетичного консультування – молекулярно-генетичне дослідження гену ACADVL.

Додаткові лабораторні маркери: гіпоглікемія, ↑креатинфосфокінази, гіперамоніємія, метаболічний ацидоз, ↑загального білірубину, ↑міоглобіну, ↑активності АЛТ та АСТ.

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Виділяють 3 форми захворювання:

- важка неонатальна форма VLCADD;
- помірно важка форма VLCADD, що проявляється у дітей від раннього неонатального періоду до періоду раннього дитинства;
- міопатична форма VLCADD з пізнім початком, що проявляється у дітей старшого віку.

Неонатальна форма захворювання характеризується погіршенням загального стану дитини протягом перших місяців життя. Характерними ознаками є млявість або підвищена збудливість, відмова від їжі, ацетонемічне блювання, розвиток печінкової або ниркової недостатності, м'язової слабкості, серцевих аритмій і кардіоміопатії. Також повідомляється про перикардіальний випіт.

Гостра метаболічна декомпенсація у дітей з дефіцитом ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом – стан, який є критичним та загрожує життю дитини, проявляється у вигляді гострої енцефалопатії (млявість, сонливість, летаргія, кома) та нападів блювоти.

Помірно важка форма зазвичай проявляється гіпокетотичною гіпоглікемією та гепатомегалією. Можуть спостерігатися тоніко-клонічні судоми та приєднуватись ознаки серцевої та ниркової недостатності.

Міопатична форма захворювання проявляється ізольованим ураженням скелетних м'язів, непереносимістю фізичних навантажень, міалгією, рабдоміолізом та міоглобінурією, які зазвичай викликані інтеркурентними інфекційними захворюваннями, голодуванням, фізичним або емоційним перевантаженням. Перший епізод рабдоміолізу часто проявляється із підвищенням креатинкінази (СК). [7, 11-12]

ЛІКУВАННЯ

Стратегії лікування VLCAD включають запобігання епізодам катаболізму шляхом забезпечення достатньої кількості енергії, уникнення надмірного голодування та зміни жирового складу дієти.

Дієтотерапія зазвичай включає обмеження споживання довголанцюгових жирних кислот (LCF) із доповненням тригліцеридами середнього ланцюга (MCT). Мета дієтотерапії полягає в мінімізації вироблення токсичних метаболітів жирних кислот і забезпеченні джерела енергії, як

правило, це MCT, щоб обійти ферментний блок у β -окисненні, таким чином запобігаючи залежності дитини від запасів глюкози та вироблення кетонів, як альтернативного джерела енергії.

При безсимptomному перебігу захворювання або легкій формі VLCAD, дозволяється годування груддю при достатній кількості грудного молока та дотриманні рекомендацій щодо уникнення епізодів голодування.

При помірній формі VLCAD рекомендовано доповнення материнського молока спеціалізованою сумішшю з низьким вмістом LCF і високим MCT.

При важкій формі VLCAD або метаболічній декомпенсації основним джерелом харчування повинна виступати спеціалізована суміш з низьким вмістом LCF і високим рівнем MCT. [8, 9]

В якості MCT впроваджується використання Тригептаноїну* (дослідження ефективності ще проводяться).

Медикаментозне лікування під час метаболічного кризу:

- корекція гіпоглікемічного стану – в/в введення розчину глюкози відповідної концентрації;
- забезпечення адекватної гідратації під час нападу рабдоміолізу і міоглобінурії для уникнення розвитку ниркової недостатності;
- при гіперамоніємії - активатори зв'язування і виведення азотистих сполук – бензоат натрію;
- препарати карнітину (10-25 мг/кг/добу) при концентрації вільного карнітину в плазмі менше 10 мкмоль/л;

При кризовому стані слід уникати внутрішньовенного введення ліпідів, при цьому впродовж 7 днів необхідно додати незамінні жирні кислоти для пацієнтів на парентеральному харчуванні [11].

ПРОГНОЗ

Прогноз стану та рівня фізичного розвитку пацієнтів залежить від важкості захворювання, ступеня ураження внутрішніх органів (серце та печінка), термінів початку лікування та ефективності інтенсивної терапії при метаболічній декомпенсації. Рання маніфестація захворювання зазвичай має більш важкий перебіг та менш сприятливий прогноз [12].

Література

- Hamosh A. Acyl-Coa Dehydrogenase, Very Long-Chain; ACADVL. 2005 [Updated 2016 Dec 8]. Available from: <https://www.omim.org/entry/609575>
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30
- ClinVar. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>
- Ruiz-Sala P, Peña-Quintana L. Biochemical Markers for the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Diseases. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 12];10(21):4855. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/4855> doi: 10.3390/jcm10214855
- Kang E, Kim YM, Kang M, Heo SH, Kim GH, Choi IH, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018[cited 2023 Feb 12];18(1):103. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12887-018-1069-z.pdf> doi: 10.1186/s12887-018-1069-z
- Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editors. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2th ed. Springer; 2003. 309 p. doi: 10.1007/978-3-642-55878-8
- Merritt JL 2nd, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):479-93. doi: 10.1007/s11154-020-09568-3
- Rohr F. Nutrition Management of Fatty Acid Oxidation Disorders. In: Bernstein L, Rohr F, Helm J, editors. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. Springer, Cham; 2015. pp. 271-82. doi:

10.1007/978-3-319-14621-8_24

6.9 Rohr F, Calcar SV. Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (VLCADD). Genetic Metabolic Dietitians International: Nutrition Guidelines. 2008. Available from: <https://www.gmdi.org/Resources/Nutrition-Guidelines/VLCAD>

6.10 Miller MJ, Burrage LC, Gibson JB, Strenk ME, Lose EJ, Bick DP, et al. Recurrent ACADVL molecular findings in individuals with a positive newborn screen for very long chain acyl-coA dehydrogenase (VLCAD) deficiency in the United States. *Mol Genet Metab.* 2015;116(3):139-45. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.08.011

6.11 Pervaiz MA, Kendal F, Hegde M, Singh RH. MCT oil-based diet reverses hypertrophic cardiomyopathy in a patient with very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency. *Indian J Hum Genet.* 2011;17(1):29-32. doi: 10.4103/0971-6866.82190

6.12 Merritt JL 2nd, Vedal S, Abdenur JE, Au SM, Barshop BA, Feuchtbaum L, et al. Infants suspected to have very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2014;111(4):484-92. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.01.009

7. ДЕФІЦИТ АЦИЛ-КОА ДЕГІДРОГЕНАЗ ЖИРНИХ КИСЛОТ З СЕРЕДНЬОЮ ДОВЖИНОЮ ВУГЛЕЦЕВОГО ЛАНЦЮГА (МСАД)

НАЗВА

Дефіцит Ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга /Acyl-CoA dehydrogenase, medium-chain/ Medium-chain acyl-coa dehydrogenase; МСАДН; АСАДМ
МКХ 10/11 E71.3 – Порушення обміну жирних кислот

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ

МСАД(ОМІМ:#201450)– генетичне аутосомно-рецесивне спадкове захворювання із високим ризиком летальності. Обумовлене мутацією гену АСАДМ, що локалізується на хромосомі 1 локус р31. Ген кодує фермент ацил-КоА дегідрогеназу жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга (МСАД), який є одним із ферментів, що беруть участь у мітохондріальному β-окисненні жирних кислот. Фермент є гомотетрамером з молекулярною масою близько 45 кДа, містить 12 екзонів, бере участь в мітохондріальному β-окисненні жирних кислот, вуглецевий ланцюг яких містить 6-10 атомів [1].

МСАД є однією з ацил-КоА-дегідрогеназ, які каталізують першу стадію мітохондріального бета-окиснення жирних кислот, аеробного процесу, що розщеплює жирні кислоти до ацетил-КоА і дозволяє виробляти енергію з жирів. Перша стадія полягає у видаленні одного водню з С-2 і С-3 тіоефіру ацил-КоА з прямим ланцюгом, що призводить до утворення транс-2-еноіл-КоА. Дефіцит ферменту призводить до блокування (чи різкого зниження активності) мітохондріального β-окиснення, погіршується постачання енергії периферичних тканин та збільшується залежність від глюкози з високим ризиком розвитку гіпокетотичної гіпоглікемії та накопичення токсичних метаболітів (такі як С8 (октаноат) тощо), які пошкоджують тканини головного мозку, серця, печінки, викликають пригнічення ряду ферментів, зокрема циклу сечовини і глюконеогенезу, наслідком чого є розвиток метаболічного ацидозу, гіперамоніємії та гіпоглікемії. Дефіцит МСАД є відомою причиною синдрому раптової дитячої смерті [2-3].

ДІАГНОСТИКА

II ЕТАПИ

I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)

Збір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48-72 год після народження у доношених, на 7-11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: ацилкарнітини С6,С8:1, С8,С8 / С2,С8 / С5, С8/ С10, С10, С10:1 (характерно для стадії декомпенсації).

Методика– MS/MS (“Pharmbiotest”).

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС ↑ ацилкарнітинів, повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням С6,С8:1, С8,С8 / С2 ,С8 / С5, С8/ С10, С10, С10:1.

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”).

Привиявленні ↑С6,↑С8:1, ↑С8,↑С8/С2,↑С8/С5, ↑С8/С10,↑С10, ↑С10:1 дослідження:

1) в сечі – ↑рівень С6-С10 дикарбонових кислот, суберилгліцин, гексаноїлгліцин. Методика GC/MS;

2) активність АСАДМ у лейкоцитах;

3) для підтвердження діагнозу та проведення медико-генетичного консультування – молекулярно-генетичне дослідження гену АСАДМ, який кодує асул-СоА дегідрогеназу жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга.

Додаткові лабораторні маркери: гіпоглікемія, гіперамоніємія, метаболічний ацидоз, ↑креатинфосфокінази, ↑загального білірубину, ↑АЛТ, ↑АСТ.

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Виділяють наступні клінічні форми хвороби:

- системна з ураженням серця і печінки
- печінкова форма
- міопатична форма.

За термінами появи перших ознак захворювання виділяють:

- неонатальну форму
- дитячу з маніфестацією впродовж перших двох років життя (близько 40% хворих)
- пізню [4-5].

Найчастіше захворювання дебютує погіршенням загального стану дитини з проявами енцефалопатії, яка часто ускладнюється гіпокетотичною гіпоглікемією та супроводжується середньоланцюговою дикарбоною ацидуриєю. У деяких пацієнтів відмічається сонливість, що може перейти у порушення свідомості, глибоку кому і раптову смерть. Вважається, що в неонатальному періоді недостатнє споживання калорій через труднощі з грудним вигодовуванням відіграє провідну роль у запуску метаболічного кризу[5-6].

У дітей після 1 року життя відмічається затримка психомоторного розвитку, розумова відсталість, судомний синдром, порушення функції нирок, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, зорового апарату, непереносимість фізичних навантажень. Гостра метаболічна декомпенсація призводить до критичних станів, що загрожують життю хворих, проявляється у вигляді гострої енцефалопатії (млявість, сонливість, летаргія, кома), нападів блювання та Рейс-подібних проявів. На додаток до енцефалопатії та гіпоглікемії у підлітків і дорослих реєструють рабдоміоліз і тяжкий кардіальний фенотип із зупинкою серця та аритмією [4,6-7].

Криз зазвичай провокується інфекційними захворюваннями, голодуванням, фізичним або емоційним перевантаженням.

ЛІКУВАННЯ

Запобігання гіпоглікемії зменшує ризик розвитку неврологічних уражень, тому основою лікування МСАД є довічна відмова від голодування [8].

Пацієнти не потребують будь-якого обмеження жирів у повсякденному раціоні, а грудне вигодовування має бути дозволене допоки є достатня кількість грудного молока.

Пацієнти можуть переносити певні години голодування. Максимально безпечний час харчової перерви в стадії компенсації становить до 8 годин у дітей віком від 6 до 12 місяців, до 10 години

- протягом другого року життя і до 12 години - після 2-річного віку. Після 1 року рекомендована дотація 2 г/кг сирого кукурудзяного крохмалю в якості джерела складних вуглеводів перед сном, що забезпечує повільне вивільнення глюкози та достатній рівень глікемії впродовж ночі [9-10].

У деяких пацієнтів рівень карнітину в крові може бути нижчим за норму, тому рекомендовано вимірювати його рівень кожні 6 місяців і додавати карнітин (50-100 мг/кг/день) за потреби [11-12].

Під час гострої декомпенсації слід негайно розпочати введення глюкози (болусно 2 мл/кг 25% декстрози) для корекції гіпоглікемії з наступним внутрішньовенним введенням глюкози у вигляді 10% розчину декстрози із забезпеченням швидкості інфузії 10-12 мг/кг/хв. Важливо проводити моніторинг рівня глікемії для адаптації індивідуальних потреб пацієнта. За наявності показань слід використовувати більш високу концентрацію дек-

стрози через доступ центральної лінії. У випадку розвитку супутніх гострих захворювань (гострий гастроентерит і блювання, інфекційні захворювання та ін.) внутрішньовенне введення рідини з 10% розчином декстрози слід починати якомога раніше, до виникнення гіпоглікемії. При наростанні рівня аміаку призначають скавенжери. Пацієнтам з MCAD протипоказано введення ліпідних розчинів при потребі парентерального харчування [4,8,12].

ПРОГНОЗ

Прогноз стану та рівня психічного розвитку пацієнтів залежить від важкості захворювання, ступеня ураження внутрішніх органів (серце та печінка) та ЦНС, термінів початку лікування та ефективності інтенсивної терапії при метаболічній декомпенсації. Неонатальна маніфестація захворювання, зазвичай, має більш тяжкий перебіг та менш сприятливий прогноз.

Література

- 7.1 Vernon HJ. Acyl-Coa Dehydrogenase, Medium-Chain, Deficiency Of; ACADM. 1986 [Updated 2021 Dec 8]. Available from: <https://www.omim.org/entry/201450>
- 7.2 Rocha H, Castiñeiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, González Y, et al. Birth Prevalence of Fatty Acid β -Oxidation Disorders in Iberia. *JIMD Rep.* 2014;16:89-94. doi: 10.1007/8904_2014_324
- 7.3 Matern D, Rinaldo P. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2000 [Updated 2015 Mar 5]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>
- 7.4 Merritt JL 2nd, Chang IJ. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2000 Apr 20 [Updated 2019 Jun 27]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>
- 7.5 Ahrens-Nicklas RC, Pyle LC, Ficicioglu C. Morbidity and mortality among exclusively breastfed neonates with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Genet Med.* 2016;18(12):1315-9. doi: 10.1038/gim.2016.49
- 7.6 Mayell SJ, Edwards L, Reynolds FE, Chakrapani AB. Late presentation of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2007[cited 2023 Feb 12];30(1):104. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-006-0488-4> doi: 10.1007/s10545-006-0488-4
- 7.7 Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, Gerver WJ, van den Berg MP, Sauer PJ, et al. The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome. *J Pediatr.* 2006;148(5):665-70. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.028
- 7.8 Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, Levy HL. Acute Illness Protocol for Fatty Acid Oxidation and Carnitine Disorders. *Pediatr Emerg Care.* 2017;33(4):296-301. doi: 10.1097/PEC.0000000000001093
- 7.9 New England consortium of metabolic programs. Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MCADD). Available from: <https://www.newenglandconsortium.org/mcadd>
- 7.10 Frazier DM. Medium Chain Acyl Coa Dehydrogenase Deficiency (MCADD). 2008. Available from: <https://gmdi.org/RESOURCES/NUTRITION-GUIDELINES/MCAD>
- 7.11 Huidekoper HH, Schneider J, Westphal T, Vaz FM, Duran M, Wijburg FA. Prolonged moderate-intensity exercise without and with L-carnitine supplementation in patients with MCAD deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(5):631-6. doi: 10.1007/s10545-006-0355-3
- 7.12 Madsen KL, Preisler N, Orngreen MC, Andersen SP, Olesen JH, Lund AM, et al. Patients with medium-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency have impaired oxidation of fat during exercise but no effect of L-carnitine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1667-75. doi: 10.1210/jc.2012-3791
- 7.13 Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22(4):488-502. doi: 10.1023/a:1005556207210

8. МНОЖИННА НЕДОСТАТНІСТЬ АЦИЛ-КОА ДЕГІДРОГЕНАЗ (MADD)**НАЗВА****Множинна недостатність Ацил-КоА дегідрогеназ /****Глутарова ацидемія II типу****Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency /****Glutaric acidemia type II****МКХ 10/11 E71.3 –Порушення обміну жирних кислот.****ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КОРОТКИЙ ОПИС БІОХІМІЧНОГО ДЕФЕКТУ**

Окиснення жирних кислот (ЖК) в мітохондріях – багатостадійний процес їх ензиматичної деградації з перенесенням атомів водню від субстратів до кисню з утворенням води та вивільненням енергії. Окрім ферментів та транспортерів ЖК, цей процес забезпечується системою транспорту електронів. Перший етап мітохондріального окиснення ЖК опосередковується флавін-залежними ацил-КоА-дегідрогеназами, специфічними до субстратів з певною довжиною вуглецевого ланцюга, коферментом яких є флавінаденіндинуклеотид (ФАД, похідна вітаміну В2). ФАД має високу спорідненість до білкової частини і не відщеплюється від ферменту після завершення реакції. Відновлена форма ФАДН2 лишається приєднаною до флавін-залежної ацил-КоА-дегідрогенази, що інгібує фермент. Відновлення активності ферменту потребує передачі пари електронів з ФАДН2 у електронно-транспортний ланцюг мітохондрій з окисненням ФАДН2 до ФАД. Цей процес забезпечується двома білками: мобільним електрон-транспортним флавопротеїном (ETF), що приймає електрони від ФАДН2, та мембрано-асоційованою флавопротеїн-убіхінон-оксидоредуктазою (ETFQO), яка опосередковує окисне дегідрування ФАДН2 і передачу електронів до наступного елемента електронно-транспортного ланцюга мітохондрій – коферменту Q10 [1-3].

Комплекс ETF/ETFQO – єдиний шлях передачі електронів від дев'яти мітохондріальних ФАД-залежних ацил-КоА-дегідрогеназ та двох N-метилдегідрогеназ. Спадковий дефіцит ETFQO або ETF призводить до інгібування групи цих ферментів та спричиняє множинну недостатність ацил-КоА-дегідрогеназ (MADD). MADD (OMIM: # 231680) – генетичне захворювання із аутосомно-рецесивним типом успадкування та високим ризиком летальності. Патогенні мутації генів ETFA, ETFB та ETFDH, які кодують три білкові компоненти комплексу ETF/ETFQO спричиняють порушення не лише окиснення жирних кислот, а також метаболізму ряду амінокислот (валін, лейцин, ізолейцин, тирозин, лізин) та глутарової кислоти внаслідок інгібування ФАД-залежної глутарил-КоА-дегідрогенази. З цієї причини MADD також називають глутаровою ацидемією типу II [4].

Ген ETFDH (локус 4q32.1) складається з 13 екзонів та кодує мономерний фермент ETFQO масою 64 кДа, що містить ФАД та локалізується на внутрішній мембрані мітохондрії. Гени ETFA (локус 15q24.2-q24.3) та ETFB (локус 19q13.41) складаються з 12 та 6 екзонів, та кодують альфа- і бета- субодини-

ці масою 30 кДа та 28 кДа, відповідно. Гетеродимер з альфа- і бета- субодиниць є мобільним ферментом, що локалізується у матриксі мітохондрії [5].

Характер та важкість клінічних проявів MADD корелює з мутаціями трьох позначених генів, що кодують відповідні компоненти ETF/ETFQO комплексу. Виділяють три фенотипи хвороби: (I) неонатальний початок з вродженими аномаліями, (II) неонатальний початок без вроджених аномалій та (III) пізній початок із прогресуючою м'язовою слабкістю та епізодами рабдоміолізу. Типи I та II зазвичай виникають внаслідок мутацій генів ETFA та ETFB і зустрічаються приблизно у 7% хворих, тип III, пов'язаний із мутаціями гену ETFDH і є більш поширеним (93% хворих) [3].

На теперішній час до міжнародної бази даних ClinVar (version 22-02-28) внесено 12 патогенних мутацій в гені ETFA, 2 патогенні мутації в гені ETFB та 60 патогенних мутації в гені ETFDH, для яких доведений зв'язок із MADD. Найбільш поширеним патогенним варіантом гену ETFA, асоційованим із MADD типу I, є міссенс варіант с.797C>T (p.Thr266Met, rs119458970); найбільш поширені патогенні міссенс варіанти гену ETFDH, що асоційовані із MADD типу III: с.250G>A (p.Ala84Thr, rs121964954), с.770A>G (p.Tyr257Cys, rs780015493) та с.1227A>C (p.Leu409Phe) [3].

З огляду на значно більшу популяційну поширеність мутацій в гені ETFDH, уточнюючі молекулярно-генетичні дослідження при підозрі на MADD, слід розпочинати саме з цього гена. Клінічні та біохімічні ознаки подібні до MADD проявляються при рибофлавін-чутливому транзиторному неонатальному дефіциті множинних ацил-КоА-дегідрогеназ, диференційна діагностика якого базується на аналізі мутацій генів, що кодують трансмембранні транспортери рибофлавіну та ФАД-синтазу [6].

ДІАГНОСТИКА**I. Масовий неонатальний скринінг (МНС)**

Забір капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланк (сухі плями) з 48-72 год. після народження у доношених, на 7-11 добу життя у передчасно народжених.

Діагностичні аналіти: ацилкарнітини: C4, C5, C6, C8, C10, C12, C5/C3, C4/C3, C4/C2, C5/C2, C5DC, вільний карнітин (C0).

Методика – MS/MS (“Pharmbiotest”)

II. Уточнююча діагностика

У випадку виявлення при МНС ↑ацилкарнітинів та ↓вільного карнітину – повторне дослідження капілярної крові з п'яти у новонароджених на тест-бланку (сухі плями) з визначенням: C4, C5, C6, C8, C10, C12, C5/C3, C4/C3, C4/C2, C5/C2, C5DC, C0 (вільний карнітин).

Методика - MS/MS (“Pharmbiotest”)

При виявленні ↑C4, ↑C5, ↑C6, ↑C8, ↑C10, ↑C12, ↑C5/C3, ↑C4/C3, ↑C4/C2, ↑C5/C2, ↑C5DC та ↓C0 - дослідження:

1) в сечі – ↑вмісту органічних кислот (етилмалонова, глутарова, 2-гідроксиглутарова, адипінова та сібацінова кислоти). Методика- GC/MS;

- амінокислот (↑вмісту ізовалерилу, ізобутилгліцину, 2-метил-бутирил-гліцину та саркозину);

2) активність ацилкарнітинів у фібробластах;

3) для підтвердження діагнозу та проведення

медико-генетичного консультування рекомендується молекулярно-генетичне дослідження генів: ETFA, ETFB та ETFDH.

Додаткові лабораторні маркери: гіпоглікемія, гіперамоніємія, метаболічний ацидоз, ↑креатинфосфокінази, ↑загального білірубину, ↑АЛТ, ↑АСТ.

КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Гетерогенні клінічні особливості пацієнтів з MADD поділяють на 3 класи: неонатальна форма з уродженими аномаліями (тип I), неонатальна форма без уроджених аномалій (тип II) та форма з пізнім початком (тип III). Неонатальні форми, як правило, фатальні та характеризуються вираженою некетоцичною гіпоглікемією та гіперамоніємією, метаболічним ацидозом, мультисистемним ураженням та екскрецією великих кількостей метаболітів, отриманих із жирних кислот та амінокислот [7].

Симптоми і вік при появі MADD з пізнім початком сильно варіюють і характеризуються епізодами летаргії, блювання, гіпоглікемії, метаболічного ацидозу і гепатомегалії, яким часто передують метаболічний стрес. Спостерігаються також біль у м'язах, м'язова гіпотонія та міопатія [7-8].

1. Неонатальна форма з вродженими аномаліями.

Прояви захворювання від народження. Діагностуються краніоцефальні дизморфії (високе чоло, гіпертелоризм, гіпоплазія обличчя по середній лінії, низька посадка вухних раковин). Характерні вроджені вади: м'язові дефекти передньої черевної стінки, гіпоспадія; метаболічний ацидоз та важка гіпоглікемія. В перші 24 години від народження м'язова гіпотонія, гепато- та, нефромегалія, гостра енцефалопатія (млявість, сонливість, летаргія, кома) [7].

2. Неонатальна форма без вроджених аномалій.

Перші прояви захворювання в неонатальному періоді. Характерні метаболічний ацидоз, важка гіпоглікемія, м'язова гіпотонія, гепато- та нефромегалія (іноді нирковий полікістоз), характерний запах "спітнілих ніг". У більшості випадків розвиток печінкової недостатності.

На першому році життя розвивається респіраторний дистрес-синдром або Рейє-подібний синдром. Перебіг захворювання характеризується нападами блювоти, відмови від їжі, м'язової гіпотонії, тахіпноє, летаргії, коми на фоні некетоцичної гіпоглікемії та метаболічного ацидозу.

3. Форма з пізнім початком:

Перші клінічні прояви можливі у неонатальному періоді, у 5-6 років або у дорослому віці. Має хвилеподібний перебіг з нападами блювоти, гіпоглікемії, розвитком метаболічного ацидозу, гепатомегалії та міопатичного синдрому, який супроводжується м'язовими болями та прогресуючою м'язовою слабкістю при фізичному навантаженні [1,7-9].

Література

1. Watmough NJ, Frerman FE. The electron transfer flavoprotein: ubiquinone oxidoreductases. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1797(12):1910-6. doi: 10.1016/j.bbabi.2010.10.007
2. Schiff M, Froissart R, Olsen RK, Acquaviva C, Vianey-Saban C. Electron transfer flavoprotein deficiency: functional and molecular aspects. *Mol Genet Metab*. 2006;88(2):153-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.01.009
3. Prasun P. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. 2020. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558236/>
4. Goodman SI, Binard RJ, Woontner MR, Frerman FE. Glutaric acidemia type II: gene structure and mutations of the electron transfer flavoprotein:ubiquinone oxidoreductase (ETF:QO) gene. *Mol Genet Metab*.

ЛІКУВАННЯ

Рекомендовано дотримання довічного дієтичного лікування з високим вмістом вуглеводів (70%), низьким вмістом жирів та білків (за можливості, <20%), частий прийом їжі, уникнення епізодів голодування та надмірного фізичного навантаження. Запобігання гіпоглікемії скорочує ризик неврологічного пошкодження [9].

Для стабілізації комплексу ETF/ETFDH усім пацієнтам рекомендовано високі дози рибофлавіну (100-300 мг/день), який є попередником флавінаденіндинуклеотиду, який є кофактором для ETF, ETFDH і деяких мітохондріальних ферментів, таких як ацил-CoA-дегідрогенази [10].

Через втрату кон'югатів карнітину із сечею, пацієнти з GA-II схильні до дефіциту карнітину, що може вимагати пероральної дотації (L-карнітин 50-100 мг/кг/день).

У пацієнтів з аутосомно-рецесивними мутаціями у ETFDH спостерігався вторинний дефіцит коензиму (CoQ10) та знижена активність комплексів дихального ланцюга у біоптатах скелетних м'язів. Лікування CoQ10 може компенсувати підвищений окислювальний мітохондріальний стрес у фібробластах у пацієнтів з GA-II, чутливих до рибофлавіну, що швидше за все, викликано невірною згорнутими варіантами білків ETF-QO зі зниженням зв'язуванням CoQ10. Рекомендовано добавки CoQ10 (60-240 мг/день) на пізніх стадіях GA-II, особливо, при затяжному перебігу [11].

При метаболічному кризі: інтенсивна терапія, гемодіаліз, забезпечення адекватної гідратації під час нападу рабдоміолізу і міоглобінурії для профілактики ниркової недостатності. Лікування слід розпочинати з внутрішньовенного введення високих доз глюкози (8-12 мг/кг/хв) для підтримки рівня глюкози у крові >100 мг/дл. Крім того, у випадку гіперглікемії, необхідно ввести інсулін, а при тяжкому метаболічному ацидозі - бікарбонат натрію (pH <7,10 або бікарбонат <10 мЕкв/л). Гемодіаліз або гемофільтрація можуть бути розглянуті для лікування тяжкої гіперамоніємії, а внутрішньовенне лікування карнітином у дозі 50-100 мг/кг/день має бути розпочато, якщо діагностовано тяжкий дефіцит карнітину. Слід уникати внутрішньовенного введення ліпідів під час гострого метаболічного кризу та при потребі парентерального харчування [2,9].

ПРОГНОЗ

Прогноз стану пацієнтів залежить від важкості захворювання, ступеня ураження внутрішніх органів (серце та печінка) та ЦНС, терміну початку лікування та ефективності інтенсивної терапії при метаболічній декомпенсації. Неонатальні форми захворювання мають високий відсоток летальності.

2002;77(1-2):86-90. doi: 10.1016/s1096-7192(02)00138-5

8.5 Nyhan WL, Barshop BA, Al-aqueel AI. Multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency/glutaric aciduria type II/ethylmalonic-adipic aciduria. In: Nyhan WL, Barshop BA, Al-aqueel AI, editors. Atlas of Inherited Metabolic Disease. 3 ed. London: Hodder Arnold; 2012. pp. 316-24.

8.6 Olsen RKJ, Koňářiková E, Giancaspero TA, Mosegaard S, Boczonadi V, Mataković L, et al. Riboflavin-Responsive and -Non-responsive Mutations in FAD Synthase Cause Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase and Combined Respiratory-Chain Deficiency. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1130-45. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.04.006

8.7 Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2014[cited 2023 Feb 28];9:117. Available from: <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0117-5> doi: 10.1186/s13023-014-0117-5

8.8 Li Q, Yang C, Feng L, Zhao Y, Su Y, Liu H, et al. Glutaric Acidemia, Pathogenesis and Nutritional Therapy. *Front. Nutr* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 28];8:704984 Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.704984/full> doi: 10.3389/fnut.2021.704984

8.9 Mooy PD, Przyrembel H, Giesberts MA, Scholte HR, Blom W, van Gelderen HH. Glutaric aciduria type II: treatment with riboflavine, carnitine and insulin. *Eur J Pediatr.* 1984;143(2):92-5. doi: 10.1007/BF00445792

8.10 Bentinger M, Tekle M, Dallner G. Coenzyme Q - biosynthesis and functions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(1):74-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.147

8.11 Gempel K, Topaloglu H, Talim B, Schneiderat P, Schoser BG, Hans VH, et al. The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Brain.* 2007;130(8):2037-44. doi: 10.1093/brain/awm054

UPDATED CLINICAL PROTOCOLS OF INHERITED FATTY ACID OXIDATION DISORDERS IN NEWBORNS: CONSOLIDATED DATA FROM THE INTERNATIONAL CLINICAL GUIDELINES

T. Znamenska¹, O. Vorobiova¹, I. Kuznietsov², I. Lastivka³, T. Holota⁴, A. Kremezna⁴, V. Kryvosheieva⁴, M. Obod², I. Samoilenko⁴, V. Davydiuk⁵, Yu. Marushko⁶, V. Pokhylko⁷, L. Kirillova¹, L. Nikulina¹, V. Shveykina¹, O. Miroshnikov¹, O. Yuzva¹, E. Zbrozhik¹, K. Holiuk⁸

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine"¹ (Kyiv, Ukraine),
Clinical Diagnostic Center "Pharmbiotest"² (Kyiv, Ukraine)
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)³
Donetsk National Medical University (Kropyvnytskyi, Ukraine)⁴
Shepetivka center of primary health care (Shepetivka, Ukraine)⁵
Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)⁶
Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)⁷
Medical Institute of Sumy State University (Sumy, Ukraine)⁸

Summary

Fatty acid oxidation disorders (FAODs) are a group of inherited metabolic diseases (IMDs) caused by impairments in mitochondrial β -oxidation of fatty acids (FA) due to defects in genes encoding enzymes, transporters, membrane channels, and receptors that mediate this process. A common characteristic of this group of IMDs is an energy deficit associated with suppression of energy metabolism in mitochondria due to a decrease in the production of ketone bodies and the substrate of the tricarboxylic acid cycle – acetyl-coenzyme A. Since energy deficiency is a common pathogenetic factor of the entire group of FAODs, the manifestation of these inherited diseases is similar, and only certain nosologies have specific differences in the clinical picture, accordingly, these disorders require similar treatment. Initial manifestations of FAODs in neonatal and early childhood most often include cardiomyopathy, liver dysfunction, and hypoketotic hypoglycemia. For newborns with FAOD, the main danger is rapidly progressing crisis states of metabolic decompensation with severe, often fatal consequences. In adolescence, in addition to the above severe symptoms, episodes of rhabdomyolysis may also occur.

Since long intervals between meals are one of the main factors provoking episodes of metabolic decompensation in patients with FAODs, the key tool for their prevention is the avoidance of prolonged fasting. In cases of the development of metabolic crisis states, symptomatic treatment is used with the introduction of carnitine according to indications. The special role of carnitine is its involvement in the transport of long-chain fatty acids through the mitochondrial membrane. Treatment of FAODs caused by a deficiency of enzymes whose substrates are long-chain fatty acids involves the use of a low-fat diet and the addition of medium-chain triglycerides and docosahexaenoic acid to the diet. Success in treating IMDs as such and FAODs, particularly, is directly related to early detection of the disease and treatment beginning since the destructive effect of toxic metabolites on internal organs and the brain increases according to the duration of exposure, leading to their progressive damage and delay in physical and mental development.

An effective tool for the early detection of newborns with IMDs is the extended neonatal screening program, the implementation of which, according to the WHO, has become the greatest achievement of the health care systems of the developed countries of the world in reducing the levels of child mortality and disability in the first 10 years of the 21st century. In 2019, the program of extended newborn screening of IMDs was started in Ukraine at the initiative of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", "Association of Neonatologists of Ukraine" and "CDC Pharmbiotest" (Baby Screen, <https://baby-screen.com.ua>).

One of the main reasons that limit the general use of this diagnostic procedure is doctors' lack of awareness and attention regarding IMDs, the causes of these serious diseases, diagnostic search algorithms, approaches to treatment, and patient follow-up. There is an urgent need for concise medical information that includes: a brief description of the individual genetic defect; characteristics of biochemical disorders and a list of marker substances that accumulate in the blood and urine of a newborn with IMDs; procedures of primary and clarifying laboratory studies; clinical manifestations of the disease; treatment strategy and prognosis. At the discretion of the Baby Screen team, this information is provided in the form of concise protocols.

In this publication, we present eight Clinical Protocols, which were prepared by a team of specialists in metabolic pediatrics, medical genetics, and laboratory analytics, who were trained in the leading medical and genetic centers of the EU countries and regularly participate in training and scientific-practical seminars on this topic. The sources of information given in the protocols are international and national guidelines on extended neonatal screening, websites of leading organizations specializing in the diagnosis and treatment of IMDs, and well-known monographs and periodicals.

Keywords: Newborn; Hereditary Metabolic Disorders.

Контактна інформація:

Знаменська Т.К. – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

Воробйова О.В. - д.мед.н., провідний науковий спеціаліст, ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", відділення неонатології, (м. Київ, Україна).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Кузнєцов І.Е. - д.біол.н, професор, заступник директора з розвитку ТОВ «Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест»

Contact Information:

T.Znamenska - Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/X-6588-2018>

O. Vorobiova - MD, Department of Neonatology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine).
e-mail: dr.vorobiova@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>
ResearcherID: <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

I. Kuznietsov - Doctor of Biology, Professor, Deputy Director for

(м.Рубіжне, Україна)
e-mail: kuznetsov@pharmbiotest.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1157-5128>

Ластівка І.В. – к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м.Чернівці, Україна)
e-mail: lastivkairina@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9088-1301>
ResearcherID: <http://www.researcherid.comC-8357-2017>
ScopusAuthor ID: 57202 741 791

Голота Т.В. - науковий співробітник відділення неонатології, лікар-педіатр-неонатолог Центру катamnестичного спостереження ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)
e-mail: tatianagolota@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6816-7438>

Кривошеєва В.В. - асистент кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій Донецького національного медичного університету (м.Краматорськ, Україна)
e-mail: miramia3009@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6252-8220>
Researcher ID: HOC-1941-2023

Самойленко І.Г. - к.мед.н., доцент, завідувачка кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій Донецького національного медичного університету (м.Краматорськ, Україна)
e-mail: igrisa1963@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5175-5644>

Похилько В.І. – д.мед.н., професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна.
e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>
Researcher ID: H-6284-2017
Scopus Author ID: 36621271200

Кирилова Л.Г. - д.мед.н., завідувач відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанными захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна), Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація дитячих неврологів України».
e-mail: kirilova.lgr@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223344153>

Швейкіна В.Б.- к.мед.н., старш. наук. співр. відділу неонатології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О. М. Лук'янової» (м.Київ, Україна)
e-mail: v.shvejkina@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0009-0008-7548-7972>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HOC-7805-2023>

Мірошников О.О. - к.мед.н., учений секретар ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна).
e-mail: a.mirosh@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223339141>

Юзва О.О. – к.мед.н., науковий співробітник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанными захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ, Україна).
e-mail: alexandermmu@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223343492>

Голіук К.О. – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (м.Суми, Україна)
e-mail: katerina.golyuk@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5298-9389>
Researcher ID: HOC-7225-2023

Development LLC "Clinical Diagnostic Center "Pharmbiotest" (Rubizhne, Ukraine)
e-mail: kuznetsov@pharmbiotest.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1157-5128>

I. Lastivka - PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: lastivkairina@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9088-1301>
ResearcherID: <http://www.researcherid.comC-8357-2017>
ScopusAuthor ID: 57202 741 791

T. Holota - Researcher of the Department of Neonatology, Pediatrician-Neonatologist of the Catamnestic Observation Center of the State University "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)
e-mail: tatianagolota@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6816-7438>

V. Kryvosheieva - Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections of the Donetsk National Medical University (Kramatorsk, Ukraine)
e-mail: miramia3009@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6252-8220>
Researcher ID: HOC-1941-2023

I. Samoilenko - Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections of the Donetsk National Medical University (Kramatorsk, Ukraine)
e-mail: igrisa1963@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5175-5644>

V.Pokhylko - MD, Professor, Vice-rector in scientific-pedagogical and educational work, Professor of Pediatrics Department №1 with Propedeutics and Neonatology Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine.
e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>
Researcher ID: H-6284-2017
Scopus Author ID: 36621271200

L.Kirilova - MD, PhD, DSc, head of department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system and orphan diseases, SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine), President of the All-Ukrainian Public Organization «Association of Pediatric Neurologist of Ukraine».
e-mail: kirilova.lgr@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223344153>

V.Shveykina - Doctor of Medicine, senior. of science co. Department of Neonatology, State University "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine named after Academician O. M. Lukyanova" (Kyiv, Ukraine)
e-mail: v.shvejkina@ukr.net
ORCID: <http://orcid.org/0009-0008-7548-7972>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HOC-7805-2023>

O.Miroshnikov - PhD, scientific secretary of SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: a.mirosh@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223339141>

O.Yuzva - researcher in department of psychoneurology for children with perinatal lesions of nervous system and orphan diseases, SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: alexandermmu@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223343492>

K.Holiuk - Doctor of Medicine, Assistant of the Department of Pediatrics of the Educational and Scientific Medical Institute of Sumy State University (Sumy, Ukraine)
e-mail: katerina.golyuk@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5298-9389>
Researcher ID: HOC-7225-2023

