

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-95-101

## Метаболизм жирных кислот у новорожденных с сепсисом; Сообщение 2 — Нарушение метаболизма жирных кислот

Гизатуллин Р.Х.<sup>1</sup>, Лейдерман И.Н.<sup>2</sup>, Сатаев В.У.<sup>1,3</sup>, Алянгин В.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа, ул. Ленина, 3, 450008, Россия)

<sup>2</sup> ГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России» (г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, Россия)

## Fatty acid metabolism in newborns with sepsis; Report 2 — Fatty Acid Metabolism Disorder

R.Kh. Gizatullin<sup>1</sup>, I.N. Leiderman<sup>2</sup>, V.U. Sataev<sup>1,3</sup>, V.G. Alyangin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Для цитирования:** Гизатуллин Р.Х., Лейдерман И.Н., Сатаев В.У., Алянгин В.Г. Метаболизм жирных кислот у новорожденных с сепсисом; Сообщение 2 — Нарушение метаболизма жирных кислот. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;173(1): 95–101. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-95-101

**For citation:** Gizatullin R.Kh., Leiderman I.N., Sataev V.U., Alyangin V.G. Fatty acid metabolism in newborns with sepsis; Report 2 — Fatty Acid Metabolism Disorder. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;173(1): 95–101. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-95-101

Гизатуллин Раис Хазаевич, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО

Сатаев Валерий Уралович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО

Лейдерман Илья Наумович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии

Алянгин Владимир Григорьевич, д.м.н., доцент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО

Rais Kh. Gizatullin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of IDPO; ORCID: [orcid.org/0000-0001-6170-8668](https://orcid.org/0000-0001-6170-8668)

Valery U. Sataev, Department of Pediatric Surgery with course of IAPE, Professor, MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8641-7875>

Ilya N. Leiderman, MD, professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology; ORCID: [orcid.org/0000-0001-8519-7145](https://orcid.org/0000-0001-8519-7145)

Vladimir G. Alyangin, MD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery with an IDPO course; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3386-8346>

✉ *Corresponding author:*

**Сатаев Валерий Уралович**

Valery U. Sataev  
[sataev.valery@gmail.com](mailto:sataev.valery@gmail.com)

## Резюме

**Цель исследования.** Определение основных закономерностей нарушения обмена жирных кислот у новорожденных с сепсисом.

**Материалы и методы.** Содержание жирных кислот в сыворотке крови анализировали с помощью метода тандемной масс-спектрометрии на аналитическом приборе Quattromicro MSMS (PerkinElmer, Финляндия).

**Критерии включения.** Группа 1 — новорожденность, наличие инфекционно-воспалительного очага и дисфункция двух систем и более (сепсис), сопоставимая тактика антибактериальной терапии для новорожденных с сепсисом. Группа 2 — новорожденные с пневмонией, наличие инфекционно-воспалительного очага в легких и отсутствие дисфункции органов и систем, требующих проведения заместительной терапии. Группа 3 — здоровые новорожденные проходившие обследование в Перинатальном центре г. Уфы.

**Результаты.** В группе 1 (сепсис) в сравнении с группой 2 (пневмония) статистически значимо были увеличены ЖК С4 и статистически значимо снижены С6, С8, С10, С14, С16, С18. При сравнении группы 1 (сепсис) с группой 3 (здоровые) статистически значимо были снижены ЖК с длинной цепью С16, С18 и повышены ЖК С14, С10, С8, С6, С4. Сравнение групп 2 и 3 показало увеличение содержания ЖК С2, С3, С6, С8, С14 и снижение С18. Содержание ненасыщенных жирных кислот в группе 1 при сравнении с группой 2 статистически значимо были повышены и С5:1, С8:1, С14:1, С14:2, С16:1, С18:1. Аналогичная картина наблюдалась при сравнении 1-й группы и 3-й. Статистически значимо в 1-й группе были повышены С5:1, С8:1, С10:1, С14:1, С14:2, С16:1, С18:1, С18:2. У детей с сепсисом отмечается повышение содержания ненасыщенных жирных кислот в крови по сравнению с детьми с пневмонией (группа 2) и здоровыми новорожденными. В группе детей с пневмонией по сравнению со здоровыми новорожденными статистически значимо были повышены сывороточные уровни С5:1, С10:1, С14:2, С14:ОН, С18:2 и снижены концентрации С8:1, С14:1, С16:1.

**Заключение.** Нарушение метаболизма жирных кислот у новорожденных с сепсисом характеризуется повышением ненасыщенных жирных кислот, что, по-видимому, и характеризует метаболический профиль полиорганной дисфункции.

**Ключевые слова:** Сепсис, новорожденные, органная дисфункция, метаболизм, жирные кислоты

## Summary

**Aim of the study.** Determination of the main patterns of fatty acids metabolism alterations in newborns with sepsis.

**Materials and methods.** The fatty acids levels were determined by tandem mass spectrometry method on a Quattro micro MSMS analytical instrument (Perkin Elmer, Finland).

**Inclusion criteria.** Group 1 — newborn, the presence of an infectious and inflammatory focus and dysfunction of two or more systems (sepsis), comparable antibacterial therapy for newborns with sepsis. Group 2 — newborns with pneumonia, the presence of an infectious inflammatory focus in the lungs and the absence of organ and systems dysfunction. Group 3 — healthy newborns undergoing examination in the perinatal center.

**Results.** In group 1 (sepsis), in comparison with group 2 (pneumonia), C4 FAs were statistically and significantly increased and C6, C8, C10, C14, C16, C18 were statistically significantly reduced. When comparing group 1 and group 3 (healthy), long chain fatty acids C16, C18 were significantly reduced, and FAs C14, C10, C8, C6, C4 were increased. Comparison of groups 2 and 3 showed increase of FA C2, C3, C6, C8, C14 and decrease of C18. The concentration of unsaturated fatty acids in group 1 when compared with group 2 were also significantly increased — C5:1, C8:1, C 14:1, C14:2, C16:1, C18:1. A similar picture was observed when we compared patients in group 1 and group 3. In children with sepsis, there is an increase in the content of serum unsaturated fatty acids compared with children with pneumonia (group 2) and healthy newborns. In the group of children with pneumonia, compared with healthy newborns, serum levels of C5:1, C10:1, C14:2, C14:OH, C18:2 were significantly increased and concentrations C8:1, C14:1, C16:1 were reduced.

**Conclusion.** Fatty acids metabolism alterations in newborns with sepsis are characterized by a significantly increase in unsaturated fatty acids, which, possibly, demonstrates the metabolic profile of systemic inflammation and multiple organ dysfunction development.

**Keywords:** sepsis, newborns, organ dysfunction, metabolism, fatty acids

---

## Введение

Высокая летальность при инфекциях, в частности при сепсисе, у новорожденных традиционно объясняется «незрелой» иммунной системой. Однако догма о незрелости не может объяснить более сильные провоспалительные реакции, чем у взрослых и способность новорожденных выживать при значительно большем бремени патогенов в крови, чем у взрослых. Чтобы примирить очевидное противоречие между клинической восприимчивостью к заболеванию и данными об иммунном ответе при сравнении новорожденного с взрослым, важно охватить все доступные стратегии защиты новорожденного [1]. Иммунопатологическое воздействие любого типа ответа может варьироваться от умеренной лихорадки до септического шока, и, таким образом, иммунопатология, связанная с иммунным ответом, может быть описана как «иммунная стоимость» ответа [1, 2]. Реакция организма на инфекцию может выражаться в ареактивности — отсутствие мобилизационных возможностей и регуляции, неуправляемая ситуация; толерантности — организм не отвечает на чужеродный антиген и воспринимает его как собственный; реактивности — есть реакция на чужеродный антиген [1, 2]. Соответственно по энергетическим затратам наблюдается аналогичный ответ организма:

энергетическая ареактивность, нерегулируемая ситуация; частичный энергетический ответ — поддерживается регенерация тканей; максимальные энергетические затраты — максимальная мобилизация реактивности организма. Дэнни Харбесон с соавторами объясняет потребности в энергии новорожденного при инфекциях необходимостью использовать её для роста и развития, поэтому относительно взрослого при сепсисе энергетические затраты новорожденного не возрастают. Организм новорожденного следует менее затратной стратегии выживания [1]. Шмаков А. Н. с соавторами отмечает, что для новорожденных с сепсисом характерен гипометаболизм, который характеризуется снижением основного обмена от условной нормы на 40–46%, сопровождается низким потреблением кислорода, сниженной функции печени, угнетением ресинтеза глюкозы из лактата, низкий дыхательный коэффициент демонстрировал преобладание липидов в структуре энергетических затрат [3]. Такие же результаты демонстрируют и другие исследователи [1].

Жирные кислоты являются важными источниками энергии, их хранение в виде триглицеридов в жировой ткани позволяет человеку переносить длительные периоды голодания и другие состояния,

сопровождающиеся гиперметаболизмом и гиперкатаболизмом. Основной путь деградации длинноцепочечных жирных кислот является митохондриальное  $\beta$ -окисление [4]. Дисфункция процесса  $\beta$ -окисления жирных кислот может разнообразно проявляться клинически, быть различной по тяжести, связана с органами, у которых имеет место высокий уровень энергообмена. У новорожденных дисфункция  $\beta$ -окисления может сопровождаться кардиомиопатией [5, 6]. В патогенезе этих нарушений важную роль играет нарушение окисления длинноцепочечных жирных кислот вследствие накопления токсичных метаболитов ацил-КоА и ацилкарнитининов.

Причиной высокой летальности у пациентов с сепсисом является недостаточные возможности прогнозирования, которые бы обеспечивали более точные алгоритмы клинической работы.

## Материалы и методы

Дизайн исследования: ретроспективное, контролируемое, нерандомизированное, одноцентровое. Место проведения — ОИТ городского неонатального центра (ГКБ № 17 г. Уфы). Длительность исследования-36 месяцев.

Тяжесть состояния детей оценивалась по шкале pSOFA (pediatric Sequential Organ Failure Assessment score) [9, 10]. Группу детей с сепсисом (группа 1, 91 пациент) составили пациенты отделения реанимации, проходившие лечение в городской детской клинической больнице № 17 г. Уфы с оценкой тяжести по шкале pSOFA  $11,34 \pm 4,13$  балла. Группу новорожденных с пневмонией (группа 2, 40 пациентов) с оценкой тяжести состояния по шкале pSOFA  $5,51 \pm 2,35$ . Здоровые новорожденные составили 3-ю группу (40 человек), пациенты Республиканского медико-генетического центра г. Уфы, оценка по шкале Апгар составила более 8 баллов.

Содержание жирных кислот (ЖК) анализировали с помощью метода тандемной масс-спектрометрии на аналитическом приборе Quattro micro MSMS (Perkin Elmer, Финляндия).

Для анализа полученных данных использовали персональный компьютер. Статистическую обработку материала проводили при помощи лицензионного пакета прикладных программ Excel

## Результаты

В таблице 1 представлены данные о содержании жирных кислот у детей исследуемых групп. В группе 1 (сепсис) в сравнении с группой 2 (пневмония) статистически значимо были увеличены ЖК C4 и статистически значимо снижены C6, C8, C10, C14, C16, C18. При сравнении группы 1 с группой 3 (здоровые) статистически значимо были снижены ЖК с длинной цепью C16, C18 и повышены ЖК C14, C10, C8, C6, C4. Сравнение групп 2 и 3 показало увеличение содержания ЖК C2, C3, C6, C8, C14 и снижение C18.

Особенности содержания ненасыщенных ЖК в сыворотке крови в исследуемых группах детей

Сепсис новорожденных пока мало изучен в области специфических метаболических расстройств. Содержание метаболитов в организме значительно меняются на ранних стадиях воспаления, что находит отражение в тяжести заболевания [7]. Метаболические сдвиги при сепсисе неотделимы от патогенеза системного воспаления и тесно взаимосвязаны [1]. Учитывая данный факт Harbeson D. et al. выдвинул концепцию, что патология неонатального сепсиса является результатом дефицита энергии, который делает новорожденного неспособным продуцировать критические метаболические медиаторы, необходимые для поддержания баланса между про и противовоспалительными компонентами воспалительного гомеостаза [1, 8].

**Цель исследования.** Определение основных закономерностей нарушения обмена жирных кислот у новорожденных с сепсисом

Microsoft Office, Statistica 6.1 параметрическими и непараметрическими методами. Статистически значимые изменения средних признавались при вероятности ошибки меньшей 0,05

Для определения пороговых значений и степени влияния патологического процесса на клинические и лабораторные показатели использовали метод информативности. Величины информативности признаков использовали в качестве коэффициентов, определяющих степень влияния каждого фактора. При помощи меры Кульбака вычислялась информативность клинических и лабораторных показателей [11].

**Критерии включения.** Группа 1 — новорожденность, наличие инфекционно-воспалительного очага и дисфункция двух систем и более (сепсис), сопоставимая тактика антибактериальной терапии для новорожденных с сепсисом. Группа 2 — новорожденные с пневмонией, наличие инфекционно-воспалительного очага в легких и отсутствие дисфункции органов и систем, требующих проведения заместительной терапии. Группа 3 — здоровые новорожденные проходившие обследование в перинатальном центре г. Уфы.

**Критерии исключения:** язвенно-некротический энтероколит, врожденные пороки развития, требующие хирургической коррекции.

представлены в таблице 2. В группе 1 при сравнении с группой 2 статистически значимо были повышены уровни C5:1, C8:1, C14:1, C14:2, C16:1, C18:1. Аналогичная картина наблюдалась при сравнении 1-й группы и 3-й. Статистически значимо в 1-й группе были повышены уровни C5:1, C8:1, C10:1, C14:1, C14:2, C16:1, C18:1, C18:2.

Таким образом, у детей с сепсисом (группа 1) отмечается повышение содержания ненасыщенных жирных кислот в крови в сравнении с детьми с пневмонией (группа 2) и здоровыми новорожденными. В группе 2 (пневмония) по сравнению с группой 3 (здоровые новорожденные) статистически

**Таблица 1.**  
Содержание насыщенных жирных кислот в сравнимых группах

**Примечание:**  
± — статистически значимое различие между пневмонией и здоровыми  
↑ ↓ — статистически значимое различие между сепсисом и здоровыми  
↑ ↓ — статистически значимое отличие между сепсисом и пневмонией  
группа 1 — сепсис  
группа 2 — пневмония  
группа 3 — здоровые

Жирные кислоты, μM	Группа 1	Группа 2	Группа 3
C0 (Свободный карнитин)	31,4±5,2	38,27±16,72	27,07±3,05
C2 (Ацетилкарнитин)	16,1±5,3	19,9±11,58 ±	10,8±0,9
C3 (Пропионилкарнитин)	7,1±5,8	1,85±0,11 ±	1,2±0,12
C4 (Бутирилкарнитин)	6,1±5,9 ↑↑	0,204±0,09	0,16±0,009
C5 (Изовалерилкарнитин)	0,23±0,15	0,19±0,12	0,21±0,14
C6 (Гексаноилкарнитин)	0,04±0,006 ↓↑	0,06±0,007 ±	0,03±0,001
C8 (Гексаноилкарнитин)	0,04±0,007 ↓↑	0,07±0,006 ±	0,01±0,007
C10 (Деканоилкарнитин)	0,08±0,01 ↑	0,06±0,02	0,05±0,009
C12 (Додеканоилкарнитин)	0,08±0,02	0,06±0,01	0,05±0,012
C14 (Миристоилкарнитин)	0,15±0,009 ↓↑	0,6±0,001 ±	0,11±0,011
C16 (Пальмитоилкарнитин)	1,06±0,16 ↓↓	1,6±0,07	2,09±0,5
C18 (Стеароил)	0,4±0,08 ↓↓	0,5±0,01 ±	0,54±0,01

**Таблица 2.**  
Содержание ненасыщенных жирных кислот в сравнимых группах детей

**Примечание:**  
± — статистически значимое различие между пневмонией и здоровыми, p<0,05  
↑ ↓ — статистически значимое различие между сепсисом и здоровыми, p<0,05  
↑ — статистически значимое отличие между сепсисом и пневмонией, p<0,05  
группа 1 — сепсис  
группа 2 — пневмония  
группа 3 — здоровые

Жирные кислоты, μM	Группа 1	Группа 2	Группа 3
C5:1 (Тигликкарнитин)	0,3±0,04 ↑↑	0,2±0,01 ±	0,01±0,002
C8:1 (Октоноилкарнитин)	0,11±0,02 ↑↑	0,05±0,004 ±	0,07±0,014
C10:1 (Децеаноилкарнитин)	0,04±0,007 ↑	0,05±0,03 ±	0,03±0,004
C10:2 (Декадиеноилкарнитин)	0,013±0,002	0,01±0,004	0,009±0,0017
C12:1 (Додецеаноилкарнитин)	0,03±0,006	0,02±0,008	0,02±0,003
C14:1 (Миристолеилкарнитин)	0,08±0,024 ↑↑	0,04±0,001 ±	0,05±0,005
C14:2 (Тетрадекадиеноилкарнитин)	0,8±0,22 ↑↑	0,4±0,01 ±	0,02±0,01
C14:ОН (3-гидроксимиристоилкарнитин)	0,011±0,009	0,03±0,01 ±	0,01±0,002
C16:1 (Гексадецеаноилкарнитин)	0,07±0,011 ↑↑	0,01±0,004 ±	0,29±0,03
C16:ОН (3-гидроксипальмитоилкарнитин)	0,03±0,009	0,01±0,078	0,03±0,001
C18:1 (Октадецеаноилкарнитин или Олеил)	1,06±0,13 ↑↑	0,6±0,02	0,63±0,03
C18:2 (Линоилкарнитин)	0,31±0,05 ↑	0,3±0,008 ±	0,21±0,07
C18:ОН (3-гидрокси-октадецеаноил карнитин)	0,02±0,004	0,015±0,004	0,01±0,01

**Таблица 3.**  
Оценка информативности показателей содержания жирных кислот в сыворотке крови у новорожденных детей при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии

**Примечание:**  
\*\*\* — высокоинформативный  
\*\* — среднеинформативный показатель  
\* — низкоинформативный показатель

Наименование показателя	Информативность показателя
C6 (Гексаноилкарнитин)	1,006***
C18 (Стеароил)	0,967***
C18:1 (Октадецеаноилкарнитин или Олеил)	2,001***
C8 (Гексаноилкарнитин)	0,641**
C16 (Пальмитоилкарнитин)	0,518**
C5:1 (Тигликкарнитин)	0,610**
C14:1 (Миристолеилкарнитин)	0,572**
C4 (Бутирилкарнитин)	0,479*
C14 (Миристоилкарнитин)	0,488*
C8:1 (Октоноилкарнитин)	0,423*
C14:2 (Тетрадекадиеноилкарнитин)	0,414*
C16:1 (Гексадецеаноилкарнитин)	0,474*

значимо были повышены уровни C5:1, C10:1, C14:2, C14:ОН, C18:2 и снижены концентрации C8:1, C14:1, C16:1 в сыворотке крови.

Также нами был вычислен коэффициент информативности статистически значимо отличающихся показателей жирных кислот между 1-й и 2-й группами детей с сепсисом и пневмонией (табл. 3). Коэффициент информативности

демонстрирует количественно значимость отличия новорожденных в дифференцируемых состояниях исследуемых групп. По значениям коэффициента информативности мы условно разделили показатели содержания жирных кислот в крови на три группы: высоко-, средне- и низко информативные. Высокоинформативные показатели: C6 коэффициент 1,006; C18 — 0,967; C18:1 — 2,001;

средне информативные: C8 — 0,641; C16 — 0,518; C5:1 — 0,610; C14:1 — 0,572; низко информативные

показатели: C4 — 0,479; C14 — 0,488; C8:1 — 0,423; C14:2 — 0,414; C16:1 — 0,474.

## Обсуждение

Жирные кислоты представляют собой важный источник энергии в периоды катаболического стресса, связанного с повышенной мышечной активностью, голоданием или лихорадочным заболеванием, когда из них может быть получено до 80% энергии для нужд миокарда, скелетных мышц и печени [12, 13]. Они играют важную роль у новорожденных из-за ограниченных запасов гликогена и высокой скорости метаболизма. При окислении жирных кислот образуется ацетил-КоА, который снабжает энергией другие ткани, когда запасы гликогена истощаются. Средне- и коротко-жирные кислоты транспортируются непосредственно в цитозоль и митохондрии. Длинноцепочечные жирные кислоты конъюгируются с карнитином и транспортируются через митохондриальную мембрану и высвобождаются в виде ацил-КоА для использования в путях β-окисления [12, 13].

Жирные кислоты митохондрий могут включать любую часть пути β-окисления митохондрий, влияющего на функции плазматической мембраны, транспорт митохондриальных жирных кислот или пути β-окисления коротких, средних или длинноцепочечных жирных кислот. Карнитин пальмитоилтрансфераза I (Carnitine palmitoyltransferase I — CPT I), карнитин-ацилкарнитин транслоказа (carnitine acylcarnitine translocase — CACT) и карнитин пальмитоилтрансфераза II (carnitine palmitoyltransferase II — CPT II) представляют различные ферменты карнитинового цикла, которые помогают транспортировать длинноцепочечные жирные кислоты через митохондриальные мембраны и могут быть дефицитными, вызывая нарушения в транспорте жирных кислот через митохондриальные мембраны. Ацил-КоА-дегидрогеназа с очень длинной цепью (Very longchain acyl-CoA dehydrogenase — VLCAD), средней цепью (medium chain acyl-CoA dehydrogenase — MCAD) и ацил-КоА-дегидрогеназа с короткой цепью (short-chain acyl-CoA dehydrogenase — SCAD) ответственны за метаболизм ацил-КоА с длиной цепи C<sub>12-18</sub>, C<sub>6-10</sub> и C<sub>4-6</sub>, соответственно. Другие дефекты в цикле окисления жирных кислот, которые могут вызывать

клинические симптомы, включают дефицит трифункционального белка, дефицит изолированной L3-гидроксил-КоА-дегидрогеназы с длинной цепью, дефицит L3-гидроксил-КоА-дегидрогеназы со средней и короткой цепью и среднецепочечный 3 дефицит -кетоацил-КоА-тиолазы (табл. 4) [13–17].

Длинноцепочечная ацил-КоА-дегидрогеназа (VLCAD) экспрессируется в альвеолярных клетках типа 2 и может играть роль в выработке сурфактанта [4].

Перепелица С. А. в своем исследовании отмечает, что состояние липидного обмена у новорожденных находится в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении. Физиологическая незрелость органов и систем обуславливает низкую продукцию триглицеридов. При увеличении срока гестации продукция показателей липидного обмена увеличивается, но, как отмечает автор, могут индивидуальные особенности, у которых при доношенном сроке беременности возможны перинатальные нарушения липидного обмена [18].

Карнитин является производным аминокислот, который синтезируется эндогенно из незаменимых аминокислот лизина и метионина [19, 20]. Карнитин хранится в основном в мышцах. Карнитин играет важную роль в облегчении транспорта жирных кислот со средней и длинной цепью из цитозоля в митохондрии для β-окисления и выработки энергии. Кроме того, карнитин стимулирует активность комплекса пируватдегидрогеназы и цикл Кребса, усиливая окисление аминокислот с разветвленной цепью в мышцах. Сепсис и эндотоксемия приводят к нарушению липидного обмена и выработке энергии печени в результате окисления жирных кислот, что может подвергать детей риску дефицита l-карнитина [19]. El-Lahony D. M. et al. не обнаружили никакой корреляции между l-карнитином и материнским возрастом, гестационным возрастом, массой тела при рождении и лабораторными исследованиями [19].

Janeiro P. et al. отмечают, что расстройства β-окисления жирных кислот имели наибольшую частоту у новорожденных, тяжелые клинические проявления включали полиорганную недостаточность:

---

1. Нарушения жирных кислот в функциях плазматической мембраны  
Дефект поглощения карнитина  
Длинноцепочечный дефект транспорта/связывания жирных кислот

---

2. Нарушения транспорта жирных кислот через митохондриальные мембраны  
CPT I дефицит  
CACT дефицит  
CPT II дефицит

---

3. Нарушения β-окисления длинноцепочечных жирных кислот  
VLCAD дефицит  
дефицит трифункционального белка и выделенный длинноцепочечный L3-гидроксил-КоА дефицит

---

4. Нарушения β-окисления среднецепочечных жирных кислот  
MCAD дефицит  
Средне- и коротко-цепочечные L3-гидроксил-КоА дегидрогеназе дефицит

---

5. Нарушения β-окисления коротко-цепочечных жирных кислот: SCAD дефицит

---

**Таблица 4.**  
Классификация нарушений метаболизма жирных кислот [12]



печеночную недостаточность, сердечную недостаточность и даже внезапную смерть. [5].

Многие пациенты с дефектом одного из специфических длинноцепочечных ферментов находятся на диете с ограничением триглицеридов с длинной цепью и добавлением триглицеридов со средней длиной цепи, что в теории ограничит поступление длинноцепочечных жирных кислот с нарушенной деградацией и в качестве альтернативы, субстрат жирной кислоты со средней длиной цепи может обойти ферментативный дефект. Действительно, кетогенные свойства жирных кислот со средней цепью хорошо установлены и, как ожидается, будут полезны при длинноцепочечных расстройствах жирных кислот. Однако неясно, должны ли среднецепочечные триглицериды поставляться непрерывно или только до или во время условий повышенного энергопотребления. У пациентов с нарушениями окисления длинноцепочечных жирных кислот, добавление жирных кислот со средней цепью улучшало окисление субстрата и работу сердца [4].

В проведенном нами исследовании в группе детей с сепсисом по сравнению с группами детей с пневмонией и здоровыми наблюдалось статистически значимое повышение содержания в крови ненасыщенных длинноцепочечных жирных кислот и снижение длинноцепочечных жирных кислот. Клинически это проявлялось полиорганной дисфункцией, необходимостью проведения

заместительной терапии и респираторной поддержки, что может свидетельствовать о дефиците длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (VLCAD). Повышение содержания в крови насыщенных и ненасыщенных среднецепочечных жирных кислот указывает на нарушение  $\beta$ -окисления среднецепочечных жирных кислот и дефицит MCAD. О дефиците SCAD, нарушении  $\beta$ -окисления коротко-цепочечных жирных кислот в группе новорожденных с сепсисом, свидетельствовали клинические и лабораторные проявления. Так, в первые сутки лечения неврологический дефицит был у всех детей, респираторная дисфункция у 93,29%, кардиоваскулярная — у 44,97%, печеночная — у 38,93%, почечная — у 14,09%.

В результате проведенного исследования нами были обнаружены значимые различия содержания жирных кислот в крови у новорожденных в зависимости от тяжести заболевания, что демонстрирует тесную связь системного воспаления с метаболизмом жирных кислот.

Тактика лечения новорожденных с сепсисом и нарушениями метаболизма жирных кислот состоит в проведении необходимой заместительной терапии, коррекции гипергликемии, сокращения квоты длинноцепочечных жировых эмульсий за счет использования средне-цепочечных триглицеридов, содержащихся в жировых эмульсиях второго и третьего поколений [21, 22].

## Заключение

Метаболизм жирных кислот у новорожденных с сепсисом является ответом на критическое состояние и сопровождается множественным дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы. Метаболизм жирных кислот и кетогенез стимулируют метаболическую активность во время инфекций. Расстройства процесса  $\beta$ -окисления сопровождается развитием органной дисфункции, снижением противомикробной резистентности, системному срыву гомеостаза. При сепсисе новорожденных увеличивается метаболическая активность

жирных кислот и противовоспалительная активность. Генерализация воспаления тесно взаимосвязана с грубыми метаболическими нарушениями. Управление метаболизмом жирных кислот и глюкозы может способствовать улучшению результатов лечения сепсиса новорожденных. Скрининговые исследования содержания жирных кислот в крови новорожденных могут позволить рано выявлять пациентов с высоким риском развития генерализованной формы инфекционного процесса- синдрома полиорганной недостаточности.

**Вклад авторов:** Р.Х. Гизатуллин — разработка карты пациента, сбор материала, статистическая обработка, анализ данных. И.Н. Лейдерман — научная идея статьи, критическая переработка материала, руководство проектом, перевод текста на английский язык. В.У. Сатаев — организация исследования, внедрение в практическую работу стационара. В.Г. Алянгин — обзор литературы, практическая реализация идеи, интеграция полученных данных.

## Литература | References

1. Harbeson, D., Ben-Othman, R., Amenyoqbe, N. and Kollmann, T. R. Outgrowing the immaturity myth: the cost of defending from neonatal infectious disease. *Frontiers in immunology*, 2018, 9.
2. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature immunology*. 2015, Vol. 16, no. 4, 343 P.
3. Шмаков А. Н., Елизарьева Н. Л., Касымов А. В. Влияние заболевания на расход энергии у новорожденных. *Общая реаниматология* — 2016. — Т. 12. — № 3.
4. Shmakov A. N., Elizarieva N. L., Kasymov A. V. Influence of the disease on energy expenditure in newborns. *General resuscitation*. 2016, vol. 12, No. 3.
5. Houten, S. M., Violante, S., Ventura, F. V., Wanders, R. J. The biochemistry and physiology of mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation and its genetic disorders. *Annual review of physiology*. 2016, Vol. 78, pp. 23–44.
6. Janeiro P., Jotta R., Ramos R., Florindo C. et al. Follow-up of fatty acid  $\beta$ -oxidation disorders in expanded newborn screening era. *European*

- journal of pediatrics. 2019, Vol. 178, no. 3, pp. 387–394.
6. Fu L., Huang M., Chen S. Primary carnitine deficiency and cardiomyopathy. *Korean circulation journal*. 2013, Vol. 43, no. 12, pp. 785–792.
  7. Xie W., Chen L., Sun J., Chen L., Kou Q. Metabonomics analysis of sepsis and non-infected SIRS patients based on mass spectrometry. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2019, Vol. 12, no. 5, pp. 5023–5032.
  8. Hotamisligil G. S. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease. *Immunity*. 2017, Vol. 47, no. 3, pp. 406–420.
  9. Schlapbach L. J., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018, Vol. 44, pp. 179–188.
  10. Matics T. J., Sanchez-Pinto N. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA pediatrics*. 2017, Vol. 171, no. 10, 172352 P.
  11. Кульбак С. Теория информативности и статистика / С. Кульбак. — М.: Наука, 1967. — 408 с.  
Kulback S. Information Theory and Statistics. Moscow. Nauka, 1967, 408 p.
  12. Vishwanath V. A. Fatty acid beta-oxidation disorders: a brief review. *Annals of neurosciences*. 2016, Vol. 23, no. 1, pp. 51–55.
  13. Rinaldo P., Matern D., Bennett M. J. Fatty acid oxidation disorders. *Annual review of physiology*. 2002, Vol. 64, no. 1, pp. 477–502.
  14. Печатникова Н. Л., Брюханова Н. О., Потехин О. Е. и др. Селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ. Методические рекомендации. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения города Москвы — 2017. — №. 16.
  15. Pechatnikova N. L., Brukhanova N. O., Potekhin O. E. et al. Selective screening for hereditary metabolic diseases. Guidelines. The government of Moscow. Moscow City Health Department. 2017, No. 16.
  16. Wood J. C., Magera M. J., Rinaldo P., Seashore M. R. et al. Diagnosis of very long chain acyl-dehydrogenase deficiency from an infant's newborn screening card. *Pediatrics*. 2001, Vol. 108, no. 1, pp. e19–e19.
  17. Eaton S., Pierro A. Carnitine and fatty acid oxidation in sepsis. *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*. 2005, Vol. 136, no. 8, pp. 1483–1492.
  18. Iafolla A. K., Thompson Jr R. J., Roe C. R. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: Clinical course in 120 affected children. *The Journal of pediatrics*. 1994, Vol. 124, no. 3, pp. 409–415.
  19. Перепелица С. А. Нарушение липидного обмена у новорожденных в раннем неонатальном периоде. *Общая реаниматология* — 2018. — Т. 14 — № 2.  
Perepelitsa S. A. Violation of lipid metabolism in newborns in the early neonatal period. *General resuscitation*. 2018, vol. 14, No. 2.
  20. El-Lahony D. M., El-Sayed H. M., El-Hawy M. A., El-Naga N. T. L-carnitine serum level in healthy and septic neonates. *Kasr Al Ainy Medical Journal*. 2018, Vol. 24, no. 1, 26 P.
  21. Shah S. S., Catalozzi M., Zaoutis L. B. *The Philadelphia Guide: Inpatient Pediatrics*. — McGraw Hill Professional. 2015.
  22. Blau N., Duran M., Gibson K. M., Vici C. D. (Eds.). *Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases*. Heidelberg: Springer. 2014, pp. 247–264.
  23. Liu Z., Yin P., Amathieu R., Savarin P., Xu G. Application of LC-MS-based metabolomics method in differentiating septic survivors from non-survivors. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2016, Vol. 408, no. 27, pp. 7641–7649.