

Результаты и перспективы использования средств энерготропной терапии в педиатрии на примере L-карнитина

Л.А.Балыкова

Мордовский государственный университет, Саранск

Обзор литературы посвящен применению L-карнитина в педиатрической практике. Обсуждаются некоторые традиционные и вновь установленные аспекты механизма его терапевтического действия. Приведены сведения о роли карнитина в процессах энергообмена, механизме развития и клинических проявлениях карнитиновой недостаточности. Обсуждается клинический опыт применения L-карнитина при заболеваниях периода новорожденности (особенно у недоношенных детей), первичных и вторичных митохондриальных болезнях, хронических нефропатиях, болезнях системы кровообращения (идиопатических и специфических кардиомиопатиях, нарушениях сердечного ритма и вегето-сосудистой дистонии). Приводятся результаты собственных исследований по использованию L-карнитина у детей с нарушениями сердечного ритма и проводимости и у детей-спортсменов. Обосновывается целесообразность назначения L-карнитина при повышенных физических и эмоциональных нагрузках, синдроме хронической усталости и других состояниях.

Ключевые слова: L-карнитин, левокарнитин, дети, новорожденные, недоношенные, дети-спортсмены, митохондриальные болезни, лечение

Results and prospects of using energotropic therapeutic agents in pediatrics by the example of L-carnitine

L.A.Balykova

Mordovian State University, Saransk Мордовский

The review of literature considers the use of L-carnitine in pediatric practice. Some traditional and newly established aspects of the mechanism of its therapeutic action are discussed. Evidence of the role of carnitine in energy metabolism, the mechanism of development and clinical manifestations of carnitine deficiency are presented. Clinical experience of using L-carnitine in neonatal diseases (especially in premature infants), primary and secondary mitochondrial diseases, chronic nephropathies, diseases of the circulation system (idiopathic and specific cardiomyopathies, impaired cardiac rhythm and vegetovascular dystonia) is discussed. The authors presents the results of her own studies of using L-carnitine in children with impaired cardiac rhythm and conductivity and in sportschildren. The expediency of administering L-carnitine in excessive physical and emotional load, chronic fatigue syndrome and other conditions is substantiated.

Key words: L-carnitine, levocarnitine, infants, neonate, premature, sportschildren, mitochondrial diseases, treatment

Не вызывает сомнения тот факт, что функционирование каждой отдельно взятой клетки и организма в целом невозможно без адекватного обеспечения энергией. Источниками энергии служат углеводы, жиры и, в меньшей степени, белки. Нарушение какого-либо из этапов или видов энергообмена приводит к существенным расстройствам метаболизма и недостаточности энергообеспечения различных клеточных функций, что в совокупности может способствовать возникновению серьезных, в ряде случаев – фатальных патологических состояний. Исследованиями последних десятилетий установлен достаточно широкий круг так называемых «болезней клеточной энергетики», связанных с мутациями

митохондриальной или ядерной ДНК, с врожденными и приобретенными митохондриальными нарушениями [1–4].

При этом наряду с нозологически четко очерченными вариантами митохондриальных болезней имеются стертые, клинически вариабельные и скрытые формы. Даже наличие весьма распространенного инфантильного соматотипа, сочетающего астению и симптомы слабо выраженных нервномышечных расстройств (так называемый «вялый ребенок»), могут быть первыми диагностическими признаками парциальной митохондриальной недостаточности [5]. По мнению В.С.Сухорукова, энергетический статус организма имеет достаточно выраженные конституциональные различия, что делает возможным существование у некоторых индивидуумов относительной недостаточности клеточной энергетики – энергодифицитного диатеза [6].

Дефицит энергопродукции приобретает особое значение при приспособлении организма к меняющимся условиям внешней среды, при воздействии инфекционных и токсических факторов, стрессов и физических нагрузок [2, 6]. Очевид-

Для корреспонденции:

Балыкова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Мордовского государственного университета
Адрес: 430032, Саранск, ул. Розы Люксембург, 15
Телефон: (8342) 35-30-02

Статья поступила 12.12.2009 г., принята к печати 30.03.2009 г.

но поэтому способы воздействия на процессы оптимизации энергопродукции в современных условиях хронического стресса и экологического неблагополучия особенно привлекают внимание кардиологов и неврологов (поскольку сердце и головной мозг обладают наибольшей чувствительностью к кислородно-энергетическому дефициту), специалистов по спортивной медицине (которых интересуют возможные пути адекватного энергетического обеспечения интенсивных физических нагрузок) и педиатров (поскольку рост и развитие ребенка требуют постоянного адекватного обеспечения энергией).

Роль карнитина в обмене веществ

Одним из наиболее изученных корректоров энергетического обмена является холиноподобный четвертичный амин – карнитин. Открытый двумя русскими исследователями: В.С.Гулевичем и Р.Кринбергом в 1905 г., карнитин, начиная с 1959 г., был детально исследован за рубежом – в Италии, США, Аргентине и других странах мира. Основная функция карнитина – энергетическая – достигается посредством транспорта остатков длинноцепочечных жирных кислот в форме ацилкарнитина через митохондриальную мембрану с целью дальнейшего β -окисления и образования АТФ (рис. 1). Кроме того, карнитин участвует в окислении среднецепочечных жирных кислот в цитозоле; поддерживает необходимый для нормального течения метаболических процессов пул свободного коэнзима А (CoA), защищая клетки от избытка ацил-CoA-соединений, которые могут ингибировать активность многих ферментов и вызывать тем самым разви-

тие ацидоурии и нарушение метаболизма жирных кислот; сохраняет целостность мембран, подавляет образование лактата и, возможно, процессы апоптоза [7–12].

Биосинтез и поступление карнитина с пищей

Карнитин в норме поступает в организм с пищей из мяса и, в меньшей степени, других продуктов питания, а также синтезируется в печени и почках из аминокислот-предшественников – лизина и метионина. При этом эндогенный синтез обеспечивает потребность организма ребенка в данном нутриенте лишь на 10–25% [13, 14]. Для детей грудного возраста хорошим источником карнитина служит молоко матери (если она имеет нормальный карнитиновый статус). Большинство современных адаптированных смесей также содержит карнитин, однако усвоение его из этих продуктов мало изучено [15].

Новорожденные дети и дети грудного возраста имеют риск возникновения карнитиновой недостаточности из-за низкого (~12% по сравнению с активностью у взрослых людей) уровня активности γ -бутиробетаингидроксилазы – фермента, играющего ключевую роль на последних стадиях синтеза карнитина [16]. У недоношенных новорожденных положение усугубляется неспособностью накапливать карнитин в тканях и недостаточным количеством карнитина, полученным трансплацентарно [17]. Кроме того, они лишены того карнитина, который доношенные новорожденные получают с грудным молоком [18, 19]. Второй лимитирующей стадией биосинтеза карнитина является стадия образования триметиллизина. Поэтому дефицит лизина, метионина или

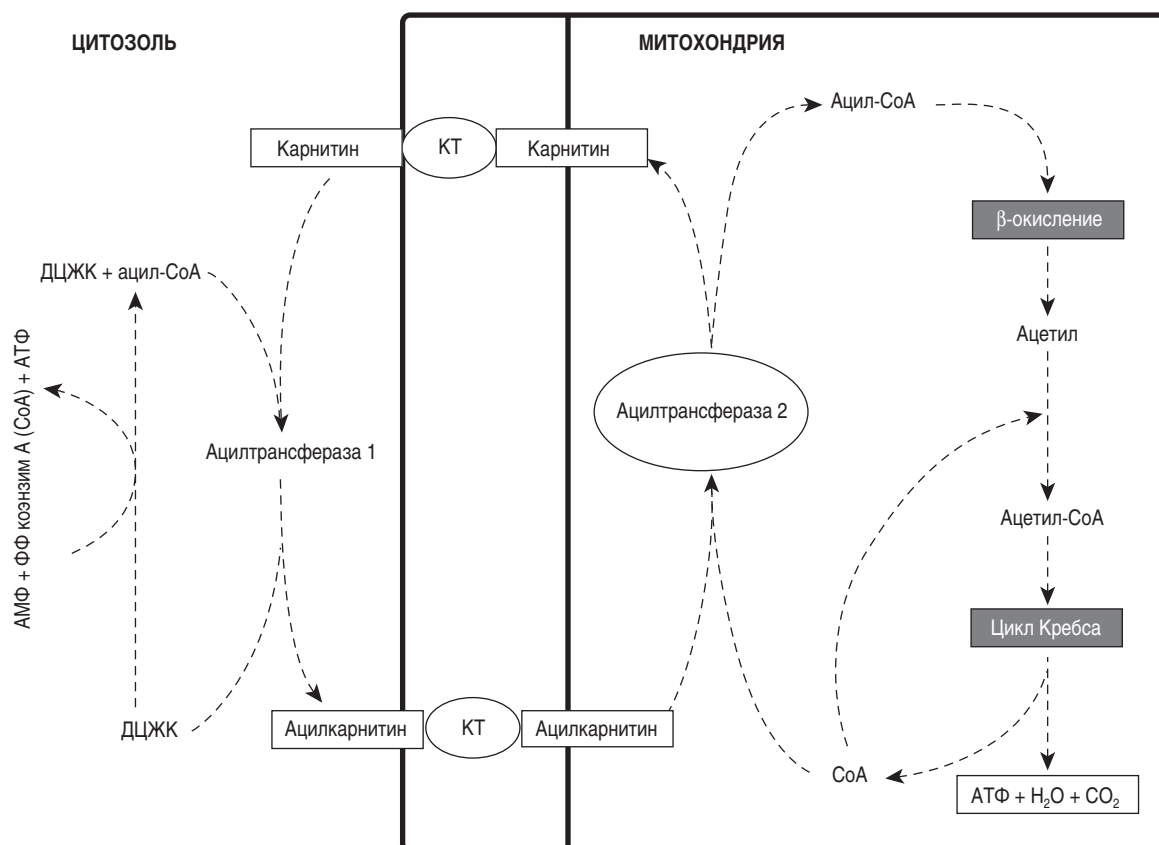


Рис. 1. Карнитиновый транспорт остатков длинноцепочечных жирных кислот (ДЦЖК) в митохондрии для β -окисления и образования энергии.

нарушение синтеза и накопления белка в целом (особенно у недоношенных новорожденных) также играют существенное значение в нарушении образования карнитина [20].

Таким образом, низкий уровень синтеза данного микроэлемента и острая зависимость от поступления извне позволяют считать его условно незаменимым фактором питания новорожденных и детей раннего возраста [14, 19].

Первичная карнитиновая недостаточность – достаточно тяжелая и редкая патология, обусловленная генетически детерминированным дефектом транспорта карнитина в клетки [21]. Вторичная карнитиновая недостаточность встречается гораздо чаще и может быть вызвана пониженным синтезом карнитина при нарушении функции почек или печени; его высокой потерей при гемодиализе; уменьшением его всасывания при синдроме мальабсорбции; сниженной способностью к запасу карнитина у недоношенных новорожденных; приемом ряда препаратов (азидотимидина, вальпроевой кислоты); низким содержанием карнитина в продуктах питания при вегетарианстве и парентеральном питании; высокой потребностью при заболеваниях сердца и других состояниях [22, 23].

Вторичная карнитиновая недостаточность особенно быстро формируется у детей и подростков, поскольку эндогенные запасы карнитина у них крайне ограничены и быстро истощаются (при различных заболеваниях и нарушении питания), а потребность в данном метаболите резко (в 4–20 раз) возрастает при стрессах, физических, умственных и эмоциональных перегрузках [13, 19, 24]. Дефицит карнитина, а точнее, дефицит конечных продуктов катализируемого этим метаболитом β -окисления – АТФ и кетонов, являющихся для новорожденных одним из основных источников энергии, особенно остро сказывается на функционировании сердца, головного мозга и скелетных мышц, что диктует необходимость использования этого витаминopodobного вещества с лечебной и профилактической целью [25, 26].

Применение карнитина для лечения и профилактики

Несмотря на возможность существования карнитина в виде двух изомерных форм, в природных условиях обнаружен только L-стереоизомер карнитина (L-карнитин), обладающий биологической активностью. D-изомер практически не оказывает положительного влияния на метаболизм и напротив, в силу общего химического строения конкурентно препятствует функционированию L-карнитина и может способствовать развитию побочных эффектов [27, 28]. Указанные факты дали основание Управлению по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA) запретить использование лекарственных средств и пищевых добавок, изготовленных на основе рацемической смеси D и L-стереоизомеров.

И хотя многие годы на отечественном фармацевтическом рынке выбор лекарственных средств, содержащих карнитин, был ограничен лишь карнитина хлоридом (представляющим собой рацемический D- и L-карнитин) для терапевтических целей, безусловно, предпочтительны препараты L-карнитина. Целесообразность их применения при психоневрологических и соматических заболеваниях у детей и взрослых, в спортивной медицине неоднократно обсуждалась отечественными и иностранными специалистами [6, 13, 14, 29, 30].

Наиболее весомые заключения, сделанные на основании анализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, касаются единственного разрешенного FDA к применению препарата – Carnitor (Sigma-Tau Pharmaceuticals Inc., США). Однако как на отечественном, так и на зарубежном рынке широко представлены другие препараты и биологически активные добавки к пище (БАД), содержащие L-карнитин. К сожалению, классических двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по оценке их эффективности в педиатрической практике в России пока не проводилось. Это диктует необходимость дальнейшей работы в данном направлении, хотя накопленный клинический опыт уже позволил дать ряд конкретных рекомендаций по практическому использованию L-карнитина в педиатрии [5, 6, 14].

Учитывая важную роль и легкость возникновения карнитиновой недостаточности у новорожденных, наибольшее внимание исследователей привлекла именно эта группа детей. В 9 из 13 проведенных рандомизированных контролируемых испытаний L-карнитина у маловесных новорожденных (в том числе недоношенных) и грудных детей показаны его положительные метаболические эффекты, но лишь в трех – увеличение прибавки массы и/или длины тела у новорожденных, и в одном – улучшение функции дыхания у недоношенных детей [31–33]. Подобные же результаты отмечены в работах В.В.Гармаевой и О.Л.Чугуновой [34–35].

Результаты российских клинических исследований свидетельствуют о перспективности использования L-карнитина у недоношенных новорожденных, особенно перенесших перинатальную гипоксию, а также у новорожденных и детей раннего возраста с непрямой гипербилирубинемией, транзиторной ишемией миокарда, перинатальными поражениями ЦНС, рахитом и атопическим дерматитом. Кроме того, сотрудниками Московского НИИ педиатрии и детской хирургии убедительно продемонстрирована эффективность L-карнитина при широком круге первичных и вторичных митохондриальных болезней [14].

Обосновано применение L-карнитина при нефропатиях детского возраста (тубулопатиях, тубуло-интерстициальных нефритах, нефритах неясной этиологии, слабовыраженных почечных кистозах), особенно у детей, проживающих в регионах, загрязненных солями тяжелых металлов. Их развитие также отчасти обусловлено дисфункцией митохондрий и недостаточностью ферментов клеточной энергетике [36]. Однако до настоящего времени в отечественной литературе нет данных о применении L-карнитина у больных, находящихся на гемодиализе, хотя в США это – основное показание к клиническому использованию этого метаболита.

Доказана роль митохондриальной дисфункции и карнитиновой недостаточности в генезе идиопатических и вторичных (диабетических) кардиомиопатий [37–39]. Для их лечения отечественными и зарубежными кардиологами установлена высокая эффективность L-карнитина в дозах 50,0–200,0 мг/кг массы тела в сутки в течение 3–6 мес и более [25, 40]. Имеются указания на использование и более высоких доз – 300,0 мг/кг массы тела в сутки [41]. У детей с диабетической кардиопатией положительный эффект в виде нормализации диастолической функции и других параметров гемодинамики, а также уменьшения признаков вегетативной дисфункции получен при применении более низких доз L-карнитина –

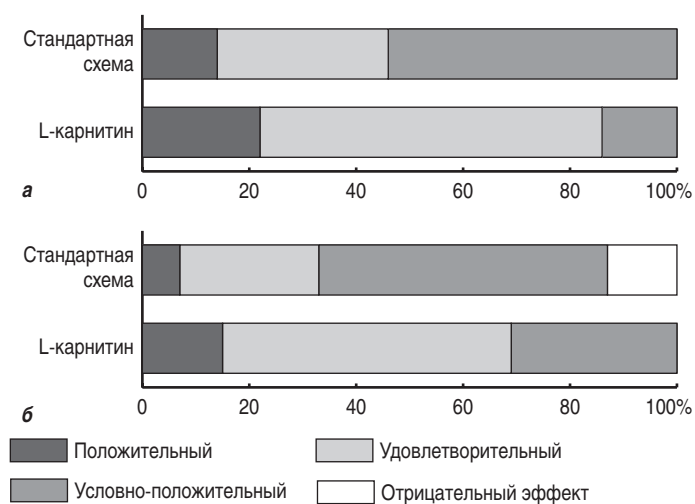


Рис. 2. Эффективность L-карнитина при I (а) и II (б) вариантах синдрома слабости синусового узла у детей.

30,0 мг/кг массы тела в сутки в течение 1 мес [42].

Учитывая роль метаболических расстройств в патогенезе нарушений ритма сердца, L-карнитин в дозе 50,0–100,0 мг/кг массы тела в сутки нашел свое место в схеме лечения идиопатических аритмий у детей [43, 44]. Нами было проведено комплексное сравнительное исследование противоаритмической эффективности L-карнитина [45]. На доклиническом этапе было показано, что препарат оказывает защитный эффект при аритмиях ишемического генеза, сравнимый с эффектом некоторых противоаритмических средств. В отличие от последних, L-карнитин не угнетает параметры гемодинамики, способствует повышению антиокислительной активности плазмы крови и нормализует содержание катехоламинов в миокарде, что косвенно подтверждает нетрадиционный механизм его антиаритмического действия.

В рандомизированном сравнительном исследовании, выполненном на базе Мордовской детской республиканской больницы №2 у 105 детей (56 девочек и 49 мальчиков в возрасте от 1 мес до 16 лет) с нарушениями сердечного ритма и проводимости, О.В.Гагариной (2007) было установлено, что использование L-карнитин при экстрасистолии (особенно развившейся на фоне постгипоксической кардиопатии, миокардиодистрофии и кардиомиопатий) позволило добиться терапевтического эффекта у 45% детей. Это соответствует эффективности лечения пациентов группы сравнения, получавших инозин. При рефрактерных аритмиях и необходимости применения классических антиаритмических препа-

ратов (амиодарона и пропafenона) назначение L-карнитина позволило уменьшить дозы последних при сохранении терапевтической эффективности. Это, в свою очередь, позволило снизить частоту побочных явлений на 30–50% по сравнению с монотерапией антиаритмическими препаратами. При I–II вариантах синдрома слабости синусового узла дополнительное назначение L-карнитина в комплексе с ноотропными препаратами и адаптогенами способствовало увеличению числа детей с клинико-электрокардиографическим улучшением на 36–40% по сравнению с группой сравнения, получавшей в качестве метаболического средства инозин, и развитию терапевтического эффекта у всех детей к концу 1 мес лечения (рис. 2). В то же время использование стандартной базисной схемы терапии давало аналогичные результаты лишь у 87% пациентов к концу 3 мес лечения.

В Российской медицинской академии последипломного образования проведено исследование эффективности L-карнитина (Карнитон, Аквион, Россия) в дозе 25 мг/кг массы тела в сутки у детей и подростков с вегетативной дистонией [46]. Карнитон представляет собой сертифицированную биологически активную добавку к пище и выпускается в виде концентрированного 40% раствора L-карнитина для приема внутрь в форме таблеток и раствора, содержащих 500 мг активного вещества. Энерготропная терапия Карнитоном и Карнитоном в сочетании с коэнзимом Q₁₀ (Кудесан, АКВИОН, Россия) сопровождалась улучшением вегетативной регуляции сердечного ритма, нормализацией процессов реполяризации, снижением частоты регистрации брадикардий и увеличением представленности синусового ритма в общем объеме кардиоциклов. Эхокардиография выявила изменения отдельных морфометрических показателей во всех группах наблюдения у подростков, имевших артериальную гипертензию. Кроме того, у всех пациентов зарегистрировано уменьшение клинических проявлений вегетативной дистонии в виде нормализации сна, оптимизации восстановительных реакций, повышения устойчивости к интеллектуальным нагрузкам, улучшения самочувствия, снижения утомляемости.

Сходные данные получены и в исследовании С.О.Ключникова и соавт. [47]. На фоне 4-недельного приема Карнитона (500 мг/сут) в виде монотерапии и в сочетании с Кудесаном (15 мг/сут) авторами показано увеличение адаптации подростков к психоэмоциональным нагрузкам. У 20% детей отмечалась нормализация вегетативного статуса и реактивности, а также уменьшение ситуативной тревожности (на 24 балла в группе Карнитона по сравнению с 1 – в группе плацебо)

Таблица. Результаты использования L-карнитина у спортсменов [63]

Доза L-карнитина	Терапевтический эффект	n	Источник
2 г перед интенсивной тренировкой	Стимуляция активности ПДГ, снижение уровня лактата плазмы	10	[64]
2 г перед интенсивной тренировкой	Увеличение VO_{2max}	10	[55]
2 г/сут в течение 4 нед	Усиление активности дыхательной цепи в мышцах	14	[65]
2 г/сут в течение 4 нед	Стимуляция активности ПДГ, увеличение VO_{2max} у бегунов на длинные дистанции	16	[66]
6 г + введение глюкозы	Снижение дыхательного коэффициента	47	[67]
3 г/сут в течение 10 сут	Усиление активности дыхательной цепи	10	[68]
1 г/сут в течение 3 нед	Увеличение работоспособности	110	[69]
3 г/сут в течение 3 нед	Увеличение работоспособности	6	[70]
2 г/сут в течение 3 нед	Увеличение работоспособности	10	[71]
2 г перед стартом	Отсутствует увеличение работоспособности	7	[72]
1 г перед стартом	Отсутствует увеличение работоспособности	9	[73]
4 г/сут в течение 14 сут	Нет эффекта на образование лактата	8	[74]
2 г/сут в течение 4 нед	Нет эффекта на VO_{2max}	10	[75]

Авторы объясняют полученный эффект нормализацией нарушенного энергетического статуса организма.

Интересно, что в последнее десятилетие были выявлены новые функции карнитиновой системы, такие как стимулирование микроциркуляции, оптимизация фосфолипидного состава клеточных мембран и превращение жирных кислот в митохондриях до докозагексаеновой кислоты, необходимой для развития и функционирования мозга [48, 49]. Некоторые исследователи подчеркивают, что у детей с рядом неврологических заболеваний нарушен метаболизм жирных кислот и фосфолипидов и снижено содержание докозагексаеновой кислоты [50, 51]. Возможно, что именно со способностью воздействовать на эти звенья патогенеза связана эффективность L-карнитина при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью и некоторых формах эпилепсии [52–54].

Однако, на наш взгляд, наибольшую перспективу представляет применение L-карнитина при интенсивной физической нагрузке. Именно в это время транспорт свободных жирных кислот в митохондрии и поддержание карнитином соотношения ацетил-CoA/CoA в клетке приобретают особое значение. Карнитин способен предупреждать накопление избыточного количества ацетил-CoA, предотвращая накопление молочной кислоты в скелетных мышцах, которое рассматривают как главную причину утомляемости. Использование карнитина позволяет уменьшить долю анаэробного лактатного энергообразования и увеличить вклад более эффективной аэробной энергопродукции, повышая активность дыхательной цепи в мышцах и работоспособность в условиях интенсивных

физических нагрузок [55]. Возможно, именно этот эффект L-карнитина, наряду с другими составляющими, реализуется и у пациентов с синдромом хронической усталости [56–58].

Мысль о патогенетической целесообразности применения L-карнитина при подготовке спортсменов высказывалась отечественными учеными [59–62]. Однако глубокое теоретическое и практическое обоснование данному вопросу было дано в нескольких независимых зарубежных исследованиях, включавших в общей сложности 350 человек. Основные результаты этих исследований обобщены в таблице. Как свидетельствуют представленные данные, наибольший эффект был получен при достаточно длительном (не менее 1 мес) приеме L-карнитина в дозе около 3 г/сут [63–75].

В то же время в некоторых работах не было показано влияние L-карнитина на увеличение работоспособности, образование лактата и повышение парциального напряжения кислорода. Однако в этих работах L-карнитин назначался либо очень короткими курсами (однократно или в течение 5–7 сут), либо в невысоких дозах – 1–2 г/сут.

Сходные данные об улучшении физической работоспособности по тесту PWC170, повышении переносимости нагрузок, а также уменьшении чувства усталости в ходе тренировок на фоне приема L-карнитина в дозе 50–100 мг/кг массы тела в сутки в течение 1 мес было продемонстрировано С.А.Ивянским (2007) [76]. В исследовании приняли участие высококвалифицированные юные атлеты в возрасте 10–13 лет – 21 мальчик из юношеской сборной команды Мордовии по футболу и 20 девочек, занимающихся художественной гимнастикой в



Карнитон®

Carniton

- Является источником L-карнитина, который рекомендован:
 - при повышенных эмоциональных и умственных нагрузках;
 - при повышенных физических нагрузках и занятиях спортом;
 - в комплексной терапии заболеваний, связанных с нарушениями клеточного энергообмена (вегетососудистой дистонии, астенического синдрома);
 - для улучшения энергообмена и скорейшего восстановления организма после перенесенных заболеваний.
- Удобен в применении у детей: выпускается в форме концентрированного раствора и в форме таблеток.



республиканской ДЮОШ. На фоне приема L-карнитина у всех спортсменов отмечено уменьшение электрокардиографических и биохимических признаков миокардиодистрофии стрессового и физического перенапряжения, а также зафиксировано восстановление размеров левого желудочка и его сократительной способности, что особенно важно у детей. Эти результаты хорошо согласуются с данными зарубежных рандомизированных исследований о восстановлении функции левого желудочка у взрослых пациентов с ишемическим поражением миокарда на фоне приема L-карнитина [77, 78].

Завершая обзор представленных в литературе и собственных данных об итогах и перспективах применения L-карнитина в педиатрии, следует сказать, что он является в настоящее время одним из немногих препаратов метаболического ряда, не только разрешенных, но и рекомендованных к клиническому применению за рубежом [75]. Без сомнения, этот факт – признание уникальной роли карнитина в обеспечении жизнедеятельности и его «незаменимости» для отдельных групп пациентов. Однако реально, спектр показаний к применению L-карнитина в клинической практике намного шире, поскольку дефицит энергопродукции вследствие вторичной карнитиновой недостаточности имеет место при самых разнообразных состояниях (особенно при повышенных физических и эмоциональных нагрузках, синдроме хронической усталости, в периоде восстановления после перенесенных заболеваний), что диктует необходимость коррекции нарушенных метаболических процессов с использованием L-карнитина.

Литература

1. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Митохондриальные болезни. Наследственные болезни нервной системы. М.: У.Медицина, 1998; 4: 346–409.
2. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. (ред.). Нарушение клеточного энергообмена у детей. М.: Атес Медика Софт, 2004; 79.
3. Luft R. The development of mitochondrial medicine Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994; 87:31–8.
4. Filipek P.A., Juranek J., Smith M., et al. Mitochondrial dysfunction in autistic patients with 15q inverted duplication. Ann Neurol 2003; 53: 801–4.
5. Ключников С.О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии Consilium medicum. Педиатрия 2007; №2: 143–6.
6. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии. Рациональная фармакотерапия 2007; 2: 40–7.
7. Borum P.R. Carnitine function. In: Borum P.R., ed. Clinical Aspects of Human Carnitine Deficiency. Elmsford, NY: Pergamon Press; 1986; 16–27.
8. DeVivo D.C., Tein I. Primary and secondary disorders of carnitine metabolism. Int Pediatr 1990; 5: 134–41.
9. Harpey JP, Charpentier C, Paturneau-Jouas M Sudden infant death syndrome and inherited disorders of fatty acid β -oxidation. Biol Neonate 1990; 58: 70–80.
10. Siliprandi N., Di Lisa F., Menabo R. Clinical use of carnitine. Past, present and future. Adv Exp Med Biol 1990; 272: 175.
11. Moretti S., Alesse E., Di Marzio L., et al. Effect of L-carnitine on human immunodeficiency virus-1 infection-associated apoptosis: a pilot study. Blood 1998; 91: 3817.
12. Vescovo G., Ravara B., Gobbo V., et al. L-carnitine: a potential treatment for blocking apoptosis and preventing skeletal muscle myopathy in heart failure. Am J Physiol Cell Physiol 2002; 283: 802.
13. Копелевич В.М. Чудо Карнитина. М.: Генезис, 2003; 80.
14. Николаева Е.А., Ледяев М.Я., Ключников С.О. Недостаточность карнитина у детей: причины возникновения, профилактика и лечение (пособие для врачей). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2008; прил. 2: 44.
15. Penn D., Dolderer M., Schmidt-Sommerfeld E. Carnitine concentrations in the milk of different species and infant formulas. Biol Neonate 1987; 52: 70–9.
16. Rebouche C.J. Carnitine function and requirements during the life cycle. FASEB J 1992; 6: 3379–86.
17. Giannacopoulou C., Evangelou A., Mataliotakis I., et al. Effects of gestation age and birth weight in concentration of carnitine in the umbilical plasma. Clin Exp Obstet Gynecol 1998; 25: 42–5.
18. Melegre B., Kerner J., Szucs L., et al. Feeding preterm infants with L-carnitine supplemented formula. Acta Paediatr Hung. 1990; 30: 27–41.
19. Crill C.M., Wang B., Storm M.C., Helms R.A. Carnitine: a conditionally essential nutrient in the neonatal population? J Pediatr Pharmacol Ther. 2001; 6: 225–36.
20. Melegre B., Hermann R., Bock I. Generation of hydroxymethyllysine from trimethyllysine limits the carnitine biosynthesis in premature infants. Acta Paediatr 1996; 85: 345–50.
21. Roe C.R., Coates P.M. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Balleeds The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases New York: McGraw Hill 1995; 1501–33.
22. Pons R., DeVivo D.C. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. J Child Neurol 1995; 10(suppl): 2S8–2S24.
23. Loster H. Carnitin and cardiovascular diseases. Ponte Press Verlags GmbH, Bochum, 2003.
24. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключников М.С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q10 у подростков. Вопросы современной педиатрии 2008;7 (4): 102–4.
25. Helton E., Darragh R., Francis P. Metabolic Aspects of Myocardial Disease and a Role for L-Carnitine in the Treatment of Childhood Cardiomyopathy. Pediatrics 2000; 105: 6: 1260–70.
26. Гольберг Н.Д., Морозов В.И., Рогозкин В.А. Метаболические реакции организма при адаптации к мышечной деятельности. Теория и практика физ. культуры 2003; 3: 17–20.
27. Garzya G., Amico Roxas M. Comparative study on the activity of racemic and laevorotatory carnitine in stable angina pectoris. Int J Tiss React 1980; II (4): 175–80.
28. Paulson D.J., Shug A.L. Tissue Specific Depletion of L-Carnitine in rat heart and skeletal muscle by D- Carnitine. Life Sciences 1981; 28: 2931–38.
29. Brass E.P., Adler S., Sietsema K.E., et al. Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2001; 37: 1018–28.
30. Crill C.M., Helms R.A. The Use of Carnitine in Pediatric Nutrition Nutr Clin Pract. 2007; 22(2): 204–13.
31. Helms R.A., Mauer E.C., Hay W.W., et al. Effect of intravenous L-carnitine on growth parameters and fat metabolism during parenteral nutrition in neonates. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1990; 14: 448–53.
32. Bonner C.M., DeBrie K.L., Hug G., et al. Effects of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates. J Pediatr 1995; 126: 287–92.
33. Crill C.M., Storm M.C., Christensen M.L., et al. Carnitine supplementation in premature neonates: effect on plasma and red blood cell total carnitine concentrations, nutrition parameters and morbidity. Clin Nutr 2006; 25: 886–96.
34. Гармаева В.В., Дементьева Г.М., Сухоруков В.С. и др. Недостаточность карнитина у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2008; 3: 2–5.
35. Чугунова О.Л., Сухоруков В.С., Казанцева И.А. Метаболическая коррекция нарушений клеточного энергообмена у детей с задержкой внутриутробного развития в неонатальном периоде. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2008; 2: 6–11.
36. Клембовский А.И. Митохондриальная дисфункция при нефропатиях у детей. Нефрология и диализ 2000; 2(4): 1–5.
37. Белозеров Ю.М. Недостаточность карнитина у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1996; 4: 42–7.

38. Сухоруков В.С., Клембовский А.И., Невструева В.В. и др. Митохондриальная природа кардиомиопатий у детей (анализ биоптатов скелетных мышц). Архив патологии 1997; 59 (5): 12–8.
39. Martin M.A., et al. Myocardial carnitine and carnitine palmitoyltransferase deficiencies in patients with severe heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000; 61975: 1–7.
40. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции. Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии 2006; 3(2): 52–61.
41. Susan C.W. et al. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. *American Heart J* 2000; 2: 563–569.
42. Иванов Д.А., Гнусаев С.В., Дианов О.А. и др. Способ профилактики и лечения диабетической кардиопатии у детей. V Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»: Материалы конгресса. М., 2006: 95–6.
43. Школьникова М.А., Березницкая В.В., Калинин Л.А. Значение метаболической терапии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в детском возрасте. Нижегородский медицинский журнал 2001; 2: 69–73.
44. Гагарина О.В. Экспериментально-клиническое исследование противоаритмической активности карнитина и неотона. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саранск, 2007; 16.
45. Балькова Л.А., Гагарина О.В., Корнилова Т.И. и др. Противоаритмический и кардиопротекторный эффект неотона, мексидола, карнитина и кудесана в эксперименте и клинике V Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». Материалы конгресса. М., 2006: 125.
46. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Захарова И.Н. и др. Эффективность энерготропной терапии при вегетативной дистонии с кардиальными изменениями у детей и подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2008; 6: 21–9.
47. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключников М.С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q10 у подростков. Вопросы современной педиатрии 2008; 7(4): 102–4.
48. Famularo G., De Simone C. A new era for carnitine? *Immunol Today* 1995; 16: 211–3.
49. Infante J.P., Huszagh V.A. Secondary carnitine deficiency and impaired docosahexaenoic (22:6n-3) acid synthesis: a common denominator in pathophysiology of diseases of oxidative phosphorylation and beta-oxidation. *FEBS Lett* 2000; 468: 1–5.
50. Richardson A.J., Ross M.A. Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new prospective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukotr Essent Acids* 2000; 63: 1–9.
51. Stevens L.J., Zentall S.S., Deck J.L., et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 761–8.
52. Van Oudheusden L.J., Scholte H.R. Efficacy of carnitine in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder. Elsevier Science Ltd. All rights reserved. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential FattyAcids* 2002; 67(1): 33–8.
53. Пивоварова А. М., Сухоруков В.С., Белоусова Е.Д. и др. Митохондриальные нарушения при эпилепсии у детей. II Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». Материалы конгресса М., 2003: 169.
54. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Г. Элькар в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга. Вопросы современной педиатрии 2005; 4 (1): 32–9.
55. Vecchiet L., Di Lisa F., Pieralisi G., et al. Influence of L-carnitine administration on maximal physical exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990; 61: 486
56. Гороховская Г., Чернецова Е. Синдром хронической усталости. *Врач* 2009; 1: 4–8.
57. Bounous G., Molson J. Competition for glutathione precursors between the immune system and the skeletal muscle: pathogenesis of chronic fatigue syndrome *Med Hypotheses* 1999; 53 (4): 347–9.
58. Vermeulen R.C.W., Scholte R.H. Exploratory open label, randomized study of acetyl- and propionylcarnitine in chronic fatigue syndrome *Psychosom Med* 2004; 66 (2): 276–82.
59. Кулиненко О.С. Фармакология спорта. Клинико-фармакологический справочник спорта высших достижений. М.: Советский спорт, 2001; 200.
60. Макарова Г.А. К проблеме фармакологического обеспечения мышечной деятельности. Теория и практика физической культуры 1999; 3: 47–60.
61. Сейфулла Р.Д. Фармакологическая коррекция факторов, лимитирующих работоспособность человека. Экспериментальная и клиническая фармакология 1998; 1: 3–9.
62. Дидур М.Д. (ред). Возможности применения метаболиков в практике спортивной медицины и физической реабилитации на примере препарата Элькар. Пособие для врачей. СПб., 2007; 32.
63. Karlic H., Lohninger A. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? *Nutrition* 2004; 20(7-8): 709–15.
64. Siliprandi N., Di Lisa F., Pieralisi G., et al. Metabolic changes induced by maximal exercise in human subjects following L-carnitine administration. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1034: 17–21.
65. Huertas R., Campos Y., Diaz E., et al. Respiratory chain enzymes in muscle of endurance athletes: effect of L-carnitine. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 188: 102.
66. Arenas J., Huertas R., Campos Y., et al. Effects of L-carnitine on the pyruvate dehydrogenase complex and carnitine palmitoyltransferase activities in muscle of endurance athletes. *FEBS Lett* 1994; 341: 91.
67. Angelini A., Imparato L., Landi C., et al. Variation in levels of glycaemia and insulin after infusion of glucose solutions with or without added L-carnitine. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19: 219.
68. Muller D.M., Seim H., Kiess W., et al. Effects of oral L-carnitine supplementation on in vivo long-chain fatty acid oxidation in healthy adults. *Metabolism* 2002; 51: 1389.
69. Dragan I.G., Vasiliu A., Georgescu E., et al. Studies concerning chronic and acute effects of L-carnitine in elite athletes. *Physiologie* 1989; 26: 111.
70. Giamberardino M.A., Dragani L., Valente R., et al. Effects of prolonged L-carnitine administration on delayed muscle pain and CK release after eccentric effort. *Int J Sports Med* 1996; 17: 320.
71. Kraemer W.J., Volek J.S., French D.N., et al. The effects of L-carnitine L-tartrate supplementation on hormonal responses to resistance exercise and recovery. *J Strength Cond Res* 2003; 17: 455.
72. Colombani P., Wenk C., Kunz I., et al. Effects of L-carnitine supplementation on physical performance and energy metabolism of endurance-trained athletes: a double-blind crossover field study. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996; 73: 434.
73. Nuesch R., Rossetto M., Martina B. Plasma and urine carnitine concentrations in well-trained athletes at rest and after exercise. Influence of L-carnitine intake. *Drugs Exp Clin Res* 1999; 25: 167.
74. Barnett C., Costill D.L., Vukovich M.D., et al. Effect of L-carnitine supplementation on muscle and blood carnitine content and lactate accumulation during highintensity sprint cycling. *Int J Sport Nutr* 1994; 4: 280.
75. Oyono-Enguelle S., Freund H., Ott C., et al. Prolonged submaximal exercise and L-carnitine in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1988; 58: 53.
76. Ивянский С.А. Препараты метаболического типа действия в коррекции морфо-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, вызванных интенсивной физической нагрузкой. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саранск, 2007; 18.
77. Loster H., Miede K., Punzel M., et al. Prolonged Oral L-carnitine Substitution Increases Bicycle Ergometer Performance in Patients with Severe, Ischemically Induced cardiac Insufficiency. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1999; 13: 537–46.
78. Iliceto S., Scutrinio D., Bruzzi P., et al. Effect of L-Carnitine Administration on Left Ventricular Remodeling After Acute Anterior Myocardial Infarction: The L-Carnitine Echocardiografia Digitalizzata Infarcto Miocardico (CEDIM) Trial. *JACC* 1995; August 26 (2): 380–7.
79. Schreiber B., Lewis V. Management of carnitine deficiency in ESRD patients undergoing dialysis: challenges and considerations. *Dial Transplantat* 2001; 30: 207–12.