

# Перспективы применения L-карнитина в педиатрии

С.О.Ключников  
Кафедра детских болезней № 3, РГМУ

К заболеваниям, в генезе которых существенную, иногда и первостепенную, роль играют нарушения клеточного энергообмена, относятся синдром хронической усталости, мигрени, кардиомиопатии, гликогенозы, болезни соединительной ткани, диабет, рахит, тубулопатии, панцитопения, гипопаратиреоз, печеночная недостаточность. Также и в этом мы полностью разделяем точку зрения профессора В.С.Сухорукова, необходимо учитывать и наличие различных конституциональных типов энергетического статуса организма и существование относительной индивидуальной недостаточности цитоэнергетического статуса организма – энергодефицитного диатеза [1].

Данное положение приобретает особое значение при оценке адаптационно-приспособительных процессов, тем более что ведущим результатом действия регуляторных интегрирующих систем организма является поддержание энергетического баланса на всех уровнях организации. Способность организма к адаптации определяется наследственной и приобретенной способностью его систем, органов, тканей, клеток обеспечивать, поддерживать и регулировать адекватный уровень энергопродукции на фоне увеличения соответственно силе стрессорного влияния степени энергозатрат организма.

В то же время основным биохимическим процессом, имеющим непосредственное отношение к клеточному энергообмену, является цикл трикарбоновых кислот, окисление жирных кислот, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи (с помощью I–IV ферментных комплексов) и окислительное фосфорилирование (V ферментный комплекс) [2–4]. Нарушение какого-либо из этих процессов может приводить не только к недостаточности энергообеспечения клеток, но и к существенным изменениям многих других важных обменных процессов, к дальнейшему развитию клеточного повреждения, вплоть до гибели клетки.

Значительную роль в процессах клеточного энергообмена играет карнитин. Несмотря на то, что карнитин был открыт Гулевичем и Кримбергом более 100 лет назад [5], только в 1960 г. был синтезирован L-карнитин [6]. Чуть позже, в 1962 г., была определена роль карнитина как основного переносчика в транспортировке длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии через их внутреннюю мембрану [7], в которых происходит их  $\beta$ -окисление до ацетил-КоА с последующей его утилизацией. В более древних органеллах – оксисомах, пероксисомах – карнитин обеспечивает и челночный механизм по доставке ацетил-КоА в цитоплазму для пластических целей. Из молодых органелл – митохондрий, мембрана которых в обратном направлении непроницаема для карнитина, транспорт ацетил-КоА в цитоплазму осуществляется с помощью цитрата, а поступающий в митохондрии карнитин декарбоксилируется до  $\beta$ -метилхолина с последующим удалением [8].

Интересным фактом, свидетельствующим о важнейшей биологической роли карнитина, является его высокое содержание в организме развивающегося плода. Внутриутробно особое значение имеет жирно-кислотный тип метаболизма, функционирующий при низком напряжении кислорода в тканях. Именно это обстоятельство предупреждает развитие биоэнергетической гипоксии, но требует большого количества карнитина. По этой причине синтез карнитина в организме плода по мере его роста и развития должен идти в нарастающей прогрессии и, не-

сомненно, находится в тесной взаимосвязи с формирующимися железами внутренней секреции [8].

Карнитин содержится во всех органах, особенно в большом количестве в тканях с необходимостью высокого энергетического обеспечения – мышцах, миокарде, мозге, печени, почках. Потребность в карнитине достаточно индивидуальна (в среднем 200–500 мг/сут для взрослого человека) и значительно повышается (в 4–20 раз) при умственных, физических и эмоциональных нагрузках, заболеваниях и особых функциональных состояниях (стресс, беременность, кормление грудью, спорт и др). Эндогенный синтез у взрослого человека обеспечивает только около 10% потребности организма в карнитине и требует участия витаминов С, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевой кислоты, железа, ряда аминокислот и ферментов. При дефиците хотя бы одного из компонентов может развиваться недостаточность карнитина с ее многообразными системными проявлениями [9].

У детей раннего возраста эндогенный синтез карнитина практически не осуществляется, причем на активность эндогенного образования существенно влияет функциональное состояние печени и почек, а выведение карнитина из организма значительно усиливается при интеркуррентных заболеваниях, дисфункции почечных канальцев, расстройствах деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это обуславливает именно у детей раннего возраста высокий риск развития карнитиновой недостаточности. При этом обычный пищевой рацион не обеспечивает возрастающие потребности в карнитине, что предопределяет необходимость использования его дополнительных источников [10].

Недостаточность карнитина может быть вызвана разными причинами. Первичный дефицит связан с генетически детерминированным аутосомно-рецессивным дефектом карнитина, что проявляется резкой мышечной слабостью и гипотонией, тяжелой кардиомиопатией, жировой дистрофией печени и почек [1].

Вторичный дефицит карнитина встречается гораздо чаще и может быть обусловлен:

- недостаточным поступлением карнитина с пищей (при нарушениях вскармливания, диетотерапии, парентеральном питании и др.);
- ограниченной способностью к биосинтезу карнитина (у детей раннего возраста, особенно недоношенных, с малой массой тела, страдающих гипотрофией);
- нарушением всасывания карнитина в ЖКТ, его потерей через почечные канальцы (при рахите, целиакии, муковисцидозе, болезнях почек);
- активным выведением с мочой конъюгатов карнитина с токсичными органическими кислотами (при наследственных органических ацидемиях, болезнях транспорта и окисления жирных кислот, энцефалопатии Рейе – после приема салицилатов, у больных с эпилептическими синдромами на фоне лечения препаратами вальпроевой кислоты);
- высокой потребностью в карнитине вследствие большой значимости  $\beta$ -окисления жирных кислот для обеспечения необходимого уровня синтеза АТФ (при кардиомиопатии, фиброэластозе и других заболеваниях сердца);
- расстройствами тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования (при митохондриальных болезнях – синдромах Кернса–Сейра, MELAS, прогрессирующей офтальмоплегии и др.).

Недостаточность карнитина выявлена и при ряде форм наследственной патологии (синдромах Ретта, Марфана, Элерса–Данло и др.), составивших группу так называемых вторичных митохондриальных заболеваний, при которых дисфункция митохондрий, по-видимому, имеет вторичный характер, сопровождая основной патологический процесс. При этих состояниях выявлены признаки снижения процессов клеточной биоэнергетики, на что указывает высокий уровень молочной и пировиноградной кислот в крови при высоком соотношении лактат/пируват, увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови, снижение антиокислительной активности плазмы, низкие показатели активности ферментов энергетического обмена в лимфоцитах периферической крови, увеличение количества «рваных» красных мышечных волокон (RRF) в биоптатах мышечной ткани [1, 8]. К клиническим эквивалентам нарушений процессов клеточного энергообмена может быть отнесена низкая толерантность к физическим нагрузкам, мышечная гипотония и гипотрофия, снижение мышечной силы, мигренеподобная головная боль [11].

Причины низкого уровня карнитина в крови у детей, страдающих указанными заболеваниями, остаются неясными. Однако очевидно, что эти больные нуждаются в назначении препаратов карнитина, эффективность которых была подтверждена в серии исследований сотрудников МНИИ педиатрии и детской хирургии [1, 8, 11].

Свидетельством купирования карнитиновой недостаточности при генетически детерминированных формах митохондриальной патологии у детей является прекращение приступов гипогликемии, уменьшение выраженности миопатического синдрома, повышение уровня общего карнитина в крови и исчезновение дикарбоновой ацидурии. Данные клинические признаки сопровождаются нормализацией показателей ПОЛ, снижением содержания лактата и пирувата в крови и почечной экскреции органических кислот – метаболитов цикла Кребса, кетонных тел, производных аминокислот. При этом необходимо учитывать, что наилучшие результаты лечения достигаются при применении комплекса средств, влияющих на разные этапы энергетического обмена (активаторов переноса электронов в дыхательной цепи – коэнзим  $Q_{10}$ , янтавит, цитохром С; кофакторов энергетического обмена – тиамин, рибофлавин, никотинамид, липоевая кислота и др.; антиоксидантов – витамины Е, С, димефосфон; трансмембранных переносчиков жирных кислот – L-карнитин) [12, 13].

Предпринимались многочисленные попытки применения карнитина для лечения ряда заболеваний (сердечно-сосудистых, церебральных, андрологических, синдрома недостаточного питания, сахарного диабета, миопатий, гиперлипидемий и гипертриглицеридемий, тиреопатий, коллагенозов и др.) [14].

Результаты клинических и экспериментальных исследований при сердечно-сосудистых заболеваниях свидетельствуют об эффективности применения карнитина. В частности, отмечено уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при физических нагрузках, удлинение времени нагрузки до развития стенокардии, уменьшение депрессии сегмента ST, увеличение среднего времени выполнения упражнений, уменьшение экстрасистол в покое и при нагрузке, снижение потребления сердечных препаратов (особенно нитратов). Назначение L-карнитина больным с острым инфарктом миокарда приводило к снижению аритмий и уменьшению зоны некроза, больным с кардиомиопатиями – к улучшению фракции выброса и фракции укорочения, больным с пороками сердца – к снижению дозы дигиталиса, снижению ЧСС, уменьшению отеков и одышки, увеличению диуреза.

В рандомизированных плацебо-контролируемых, клинических исследованиях показано, что наряду с увеличением концентрации L-карнитина в плазме терапия карнитином способствует значимому увеличению качества

жизни больных, что подтверждалось уменьшением симптомов утомляемости после 12 и 24 нед. Важным фактом можно считать и отсутствие даже при длительном использовании каких-либо побочных эффектов при хорошей переносимости препарата [15].

Целесообразность практического применения L-карнитина неоднократно обсуждалась в научных обзорах и лекциях [1, 10, 15]. Действительно, в настоящее время мировая наука располагает обширным фактическим материалом о возможном применении L-карнитина при психоневрологических и соматических заболеваниях, острых и хронических состояниях, при проведении хирургических вмешательствах и в спортивной медицине. По-видимому, наиболее убедительно выглядят работы об использовании L-карнитина у тяжелых больных, нуждающихся в гемодиализе.

Так, в 1994 г. группа ученых под эгидой Американской ассоциации почечных больных (American Association of Kidney Patients – ААКР) представила обзор литературы по применению L-карнитина и, основываясь на результатах 42 опубликованных исследованиях, разработала рекомендацию по показаниям для лечения L-карнитином [16].

В декабре 1999 г. Американская администрация по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) одобрила применение инъекционной формы L-карнитина (Carnitor®, "Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.") для профилактики и лечения дефицита карнитина у больных с терминальной почечной недостаточностью на поддерживающем гемодиализе [17]. В частности, для лечения вторичного дефицита карнитина, вызванного длительным гемодиализом, рекомендуется внутривенное введение L-карнитина. Несмотря на то, что при внутривенном введении в дозе 20 мг/кг массы тела уровень препарата в плазме значительно превышает физиологические, это, восполняя дефицит мышечных запасов карнитина, не приводит к негативным последствиям [18].

Заместительная терапия L-карнитином вызывает у больных, находящихся на гемодиализе, длительную нормализацию концентраций карнитина в сыворотке и тканях. Наряду с этим отмечается восстановление показателей артериального давления (АД), мышечной силы, максимального потребления  $O_2$ ; увеличение концентрации гемоглобина, величины гематокрита и снижение потребности в эритропоэтине; увеличение концентраций общего белка и альбумина, уменьшение связанных с диализом аритмий, уменьшение ангинозных приступов, предупреждение развития кардиомегалии, увеличение фракции выброса сердца [16, 17, 19].

В последние годы большое внимание уделяется применению L-карнитина в педиатрии. К сожалению, классических двойных слепых плацебоконтролируемых исследований в России пока не проводили. Тем не менее накопленный клинический опыт свидетельствует о необходимости детального изучения возможности широкого практического использования L-карнитина у детей. Приведем несколько примеров.

Положительный эффект метаболической терапии, включавшей L-карнитин, на показатели сердечно-сосудистой системы был отмечен Л.К.Баженовой и соавт. у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением нервной системы [20]. Эффективность карнитина при перинатальных поражениях нервной системы показана также Г.Н.Буслаевой и соавт. [21].

Е.С.Кешишян и Г.А.Алямовская при обследовании 200 недоношенных (масса тела при рождении – менее 1500 г) детей без признаков органического поражения центральной нервной системы (ЦНС) отметили улучшение физического и психомоторного развития на фоне приема L-карнитина, особенно у детей с массой тела при рождении менее 1000 г (динамика массы тела, показателей в речевой и познавательной сферах, эмоционального реагирования и восстановление мышечного тонуса) [22].

Применение карнитина в комплексе с кофакторами

энергообмена оказалось эффективным при лечении аутизма [23].

По нашим данным, у детей с внешними (более 4) и внутренними фенотипическими признаками недифференцированных форм соединительно-тканых дисплазий (пролапс митрального клапана, миопия, сколиоз, плоскостопие и др.) в 100% случаев диагностированы изменения клеточного энергообмена [24]. Применение в течение 2 мес L-карнитина в сочетании с коэнзимом Q<sub>10</sub>, препаратами кальция и магния способствовало купированию митохондриальной дисфункции и улучшению клинико-функциональных характеристик, что служит основанием для назначения энерготропной метаболической терапии. Применение L-карнитина у часто болеющих детей позволило не только нормализовать клеточный энергообмен, но восстановить изначально значительно истощенные механизмы вегетативной регуляции. При этом у детей отмечена минимизация предъявляемых жалоб, улучшение сна и аппетита, исчезновение или уменьшение выраженности ряда клинических признаков заболеваний, нормализация лабораторных показателей; повышение устойчивости к физическим и интеллектуальным нагрузкам [25].

И.Л.Брин и соавт. проведено многолетнее исследование клинико-функциональных показателей развития 170 детей разного возраста (от первых месяцев жизни до 18 лет) с перинатальным неблагополучием в анамнезе и различными исходами поражения нервной системы при добавлении L-карнитина к комплексной общепринятой терапии. Дозу препарата подбирали индивидуально с учетом возраста и состояния ребенка. Препарат назначали с учетом физиологической суточной биоритмической активности в первой половине дня. Длительность курсов определяли по состоянию пациентов в каждом случае индивидуально, но не менее 1 мес. Обнаружено положи-

тельное действие L-карнитина в разных сферах нервно-психического реагирования за счет улучшения нейродинамических процессов, их активации, переключаемости и регуляции, что обеспечивает повышение устойчивости к физическим, интеллектуальным и эмоциональным нагрузкам. Действие препарата неспецифично, проявляется в небольших дозах и при разных патологических состояниях нервной системы, что свидетельствует, по мнению авторов, о его нейромодулирующих свойствах. Наиболее выраженное положительное действие препарата отмечено при длительном применении (несколько месяцев без перерыва), особенно в случаях повышенной истощаемости, психофизических перегрузок и при грубых органических поражениях нервной системы [26].

В работах Н.К.Сухотиной и соавт. представлены данные о ноотропной активности L-карнитина при лечении детей с гиперкинетическими и неврозоподобными расстройствами. Авторы также считают L-карнитин препаратом выбора при психосоматических и невротических расстройствах с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, причем высокие дозы в течение 2–3 мес и более показаны для развития или восстановления утраченных вследствие органического поражения ЦНС функций, а поддерживающая терапия – при нестабильном состоянии с использованием небольших и средних доз [27].

Показано, что при использовании L-карнитина восстанавливается содержание АТФ и креатинфосфата, снижается частота аритмий, улучшается потребление кислорода митохондриями и увеличивается сократительная способность миокарда без увеличения давления в левом желудочке. Это явилось основанием для применения препаратов карнитина у больных с инфарктом миокарда и нарушениями сердечного ритма. Опыт использования L-карнитина при идиопатических и митохондриальных

# Карнитон



## Препараты L-карнитина

- Эффективны при энергодифицитных состояниях.
- Улучшают процессы обмена веществ.
- Содержат L-карнитин в форме тартрата, что обеспечивает его высокую биодоступность и безопасность препарата.
- Удобны для применения: выпускаются в форме таблеток (500 мг) и раствора (40 %).
- Самые доступные по цене препараты L-карнитина.

кардиомиопатиях у детей обобщен в работах И.В.Леонтьевой и соавт. [28–30].

Положительные изменения в психоэмоциональном состоянии, моторике, контактах, внимании, манипулятивной деятельности и поведении детей с разными формами эпилепсии описаны при комплексной энерготропной терапии, включающей L-карнитин (20–30 мг/кг), коэнзим Q<sub>10</sub> (30–60 мг/кг) и янтарит (10 мг/кг) [31].

Таким образом, достижения современной науки свидетельствуют о целесообразности применения L-карнитина для лечения и профилактики различных заболеваний у детей.

#### Литература

1. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии. *Рациональная фармакотерапия*. 2007; 2: 40–47.
2. Ленинджер А. Основы биохимии. Под ред. В.А.Энгельгардта. М.: Мир, 1985.
3. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. М.: Наука, 2002.
4. Luft R. The development of mitochondrial medicine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 87: 31–8.
5. Gulevitsch W, Krimberg R. Zur Kenntnis der Extraktionsstoffe der Muskeln. 2. Mitteilung Über das Carnitin. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 1905; 45: 326–30.
6. Löster H. Carnitin and cardiovascular diseases. *Ponte Press Verlags-GmbH, Vochum*, 2003.
7. Bremer J. Carnitine in intermediary metabolism. The metabolism of fatty acid esters of carnitine by mitochondria. *J Biol Chem* 1962; 237: 3628–32.
8. Кузин В.М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике). *РМЖ*. 2003; 10.
9. Николаева Е.А. Общие принципы коррекции энергетической недостаточности и дефицита карнитина у детей. I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М.; 2002; 129.
10. Копелевич В.М. Чудо карнитина. М.: Генезис, 2003.
11. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. (ред.). *Нарушение клеточного энергообмена у детей*. М.: Атес Медика Софт, 2004.
12. Казанцева Л.З., Юрьева Э.А., Николаева Е.А. и др. Основные методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями: Методические указания. М., 2001.
13. Николаева Е.А. Эффективность патогенетически обусловленной терапии митохондриальных заболеваний у детей. *Вестн. педиатрич. фармакол. и нутрициол.* 2004; 1 (1): 54–9.
14. Löster H. Carnitin and cardiovascular diseases. *Ponte Press Verlags-GmbH, Vochum*, 2003.
15. Brass EP, Adler S, Sietema KE 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.
16. Abmad S, Brass E, Hoppel C et al. Consensus Group Statement: Role of carnitine in treating renal dialysis patients. *Dial Transpl* 1994; 23: 177–81.
17. Schreiber B, Lewis V. Management of carnitine deficiency in ESRD patients undergoing dialysis: challenges and considerations. *Dial Transplantat* 2001; 30: 207–12.
18. Goral S. Levocarnitine and muscle metabolism in patients with end-stage renal disease. *J Ren Nutr* 1998; 8: 118–21.
19. Gilgore GS, Hipp K. Physicians' L-carnitine hemodialysis utilization survey. *Dial Transplantat* 1995; 513–6.
20. Баженова Л.К., Букейр А., Нароган М.В. Лечение постгипоксической кардиомиопатии у новорожденных на втором этапе выхаживания. *Педиатрич. фармакол.* 2003; 1 (3): 57–9.
21. Буслая Г.Н., Перишина Г.Д., Дониц И.М. Эффективность метаболического препарата Элькар при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных. XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2004.
22. Кеишиян Е.С., Алямовская Г.А. Перспективы применения L-карнитина у недоношенных маловесных детей. I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2002; 178–9.
23. Filipek PA, Juranek J, Smith M et al. Mitochondrial dysfunction in autistic patients with 15q inverted duplication. *Ann Neurol* 2003; 53: 801–4.
24. Ключников С.О., Барышев Ю.А., Ключникова М.А. Функциональные и метаболические особенности детей с недифференцированной соединительно-тканной дисплазией. III Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2004; 608–9.
25. Ключников С.О., Накостенко Т.Н., Сухоруков В.С. Комплексная терапия (Элькар и Пантогам), состояние здоровья часто болеющих детей и активность ферментов лимфоцитов. XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2005; 409–10.
26. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Г. Элькар в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга. *Вопр. совр. педиатр.* 2005; 4 (1): 32–9.

атр. 2005; 4 (1): 32–9.

27. Сухотина Н.К., Крѳьжановская И.Л., Коновалова В.В., Кутрянова Т.А. Опыт применения ноотропов при пограничных психических расстройствах у детей. *Психиатр. и психофармакотер.* 2004; 6 (6): 298–301.

28. Леонтьева И.В. Роль L-карнитина в метаболизме миокарда и возможности его применения для лечения заболеваний сердца (научный обзор). М., 2002.

29. Леонтьева И.В. Лечение сердечной недостаточности у детей. *Вестн. педиатрич. фармакол. и нутрициол.* 2004; 1 (2): 72–80.

30. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Сухоруков В.С. и др. Диагностика и лечение митохондриальной дисфункции при кардиомиопатиях у детей (пособие для врачей). М., 2002.

31. Пивоварова А.М., Сухоруков В.С., Белоусова Е.Д. и др. Митохондриальные нарушения при эпилепсии у детей. II Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2003; 169.