

О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ КАРНИТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ У ДЕТЕЙ

Е. В. Неудахин, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Москва; О. Е. Талицкая, к.м.н., зав. детским отделением ЦДиР филиала ООО «Газпром трансгаз Москва»

Ключевые слова: вегетативная нервная система, нейромедиаторы, эрготропная и трофотропная системы, фазы адаптационно-компенсаторных реакций, L-карнитин.

Key words: the autonomic nervous system, neurotransmitters, and trophotropic ergotropic system, phases of adaptive-compensatory reactions, L-carnitine.

Проблема вегетативных нарушений у детей является одной из наиболее актуальных в педиатрии. Это связано с большой их распространенностью (от 15 до 80%, по данным разных авторов), высоким риском трансформации в хронические заболевания различных органов и систем организма, что инициирует поиск наиболее патогенетически обоснованных лекарственных препаратов для их лечения.

В процессе эволюции первоначально сформировавшаяся примитивная нервная система разделилась на анимальную (соматическую) и вегетативную нервную системы. Соматическая нервная система, связанная с деятельностью органов чувств и произвольной скелетной мускулатуры, обеспечивает приспособление организма к действию факторов окружающей среды. Ее функции контролируются сознанием. Вегетативная нервная система (ВНС), регулируя деятельность внутренних органов, сосудов и эндокринных желез, а также активность метаболических процессов, способствует сохранению постоянства внутренней среды организма (гомеостаза). Наряду с этим она мобилизует адаптацион-

но-компенсаторные механизмы организма в ответ на негативное влияние средовых факторов, т.е. способствует выполнению функций соматической нервной системы. При этом деятельность ВНС осуществляется без участия сознания.

Основным предназначением ВНС является регуляция функционального состояния внутренних органов, приспособление их жизнедеятельности к общим потребностям организма. Нормальное функционирование внутренних органов невозможно без организующего влияния высших вегетативных центров и коры головного мозга.

ВНС (автономная, висцеральная, чревная, ганглионарная) имеет надсегментарные и сег-

ментарные центры. Первые обеспечивают адаптивный гомеостаз, вторые – гомеостаз покоя [1].

Надсегментарные центры обеспечивают высокий уровень адаптации к неблагоприятным факторам внешней среды, используя для этих целей сегментарные структуры. Главными звеньями надсегментарного отдела ВНС являются лимбическая система мозга и ретикулярная формация мозгового ствола, совокупность которых обозначается как лимбико-ретикулярный комплекс (ЛРК). Лимбическая система, которую Н. Heine [2] называет «вратами души», осуществляет соматовегетативную интеграцию. Она обеспечивает взаимодействие специализированных систем мозга (сенсорной, вегетативной, моторной). Основное ее предназначение – организация приспособления организма к действию факторов окружающей среды, формирование адапционно-компенсаторных процессов.

ЛРК координирует взаимосвязь психоэмоционального состояния с вегетативными, эндокринными и висцеральными реакциями, принимает участие в регуляции холинэргических, норадренергических, дофаминэргических и серотонинэргических механизмов, контролирует функции обучения и памяти, аффективные поведенческие реакции, эмоции страха и агрессивности [3].

Важную роль в вегетативной регуляции играет и кора головного мозга. С ней связано опережающее улучшение кровообращения мышц при зарождении мысли совершить то или иное движение, с ней связано вегетативное обеспечение речи и пения [4].

По мнению А. М. Вейна [4], в гипоталамусе так же как и во всем ЛРК следует различать эрготропную и трофотропную зоны.

Эрготропная система осуществляет приспособление организма к влиянию факторов внешней среды благодаря усилению энергопродукции за счет активации катаболических процессов. Основную роль в обеспечении эрготропных реакций играют симпатико-адреналовые механизмы. Сначала возникает неврогенная фаза, а затем (вторично) – гу-

моральная, связанная с накоплением стрессреализующих гормонов.

Трофотропная система способствует сохранению и накоплению (депонированию) энергии в организме за счет активации анаболических процессов. В осуществлении трофотропных реакций принимают участие парасимпатический отдел ВНС, а также гормоны, обладающие анаболическим эффектом (инсулин, минералокортикоиды, половые гормоны).

Указанные системы действуют синергически. Однако в определенных ситуациях может отмечаться преобладание одной из них.

Сегментарная ВНС состоит из симпатического и парасимпатического отделов. Сегментарные вегетативные нейроны этих отделов находятся на разных уровнях спинного мозга и ствола головного мозга.

Симпатическая нервная система обеспечивает адаптацию организма к условиям внешней среды, усиливая эрготропные реакции за счет увеличения продукции стрессреализующих гормонов и активации катаболических процессов, тем самым поддерживает процессы гомеостазиса.

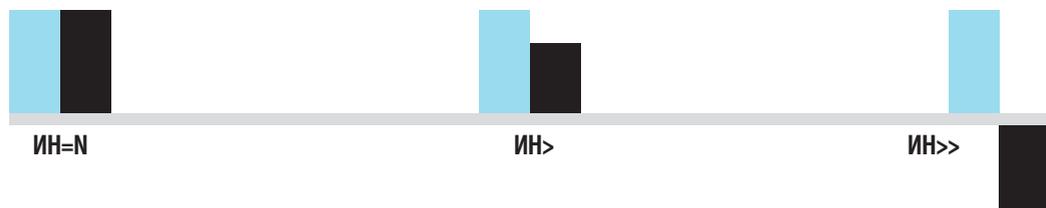
Парасимпатическая нервная система способствует сохранению постоянства внутренней среды организма (гомеостаза), выполняя в основном трофотропную функцию. Это осуществляется за счет усиления анаболических процессов, увеличения синтеза белка, активации генетического аппарата клеток.

ВНС обладает определенной автономностью благодаря наличию большого количества собственных афферентных нейронов, расположенных в вегетативных узлах всего организма, а также определенным автоматизмом, в основе которого лежит непроизвольное возникновение возбуждения в интрамуральных ганглиях при сохранении соответствующего уровня обменных процессов в тканях [4].

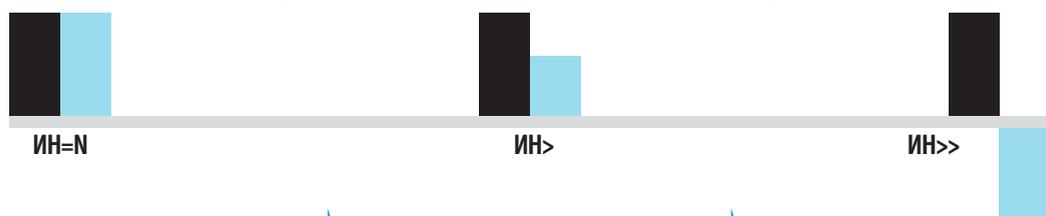
Комплекс микроганглионарных образований, расположенных в стенках внутренних органов, обладающих моторной активностью, предлагается называть метасимпатической нервной системой [5]. Эта система имеет не-

Характер фазовой структуры при разных типах исходного вегетативного тонуса у детей (Неудахин Е. В., 2003)

При симпатикотоническом исходном вегетативном тоне



При ваготоническом исходном вегетативном тоне



обходимые для обеспечения автономной рефлекторной деятельности звенья: афферентное (сенсорное), вставочное (ассоциативное) и эфферентное (двигательное). С автономной рефлекторной деятельностью связан и собственный автоматизм названной системы. Следовательно, микроганглионарные образования метасимпатической системы могут функционировать как самостоятельные интегративные образования при полной децентрализации и как передатчики центральных влияний к тканям.

Для сегментарной ВНС характерно двух-нейронное строение (преганглионарные и постганглионарные нейроны). Медиатором преганглионарных как симпатических так и парасимпатических волокон является ацетилхолин. На окончаниях постганглионарных волокон выделяется норадреналин, а парасимпатических волокон – ацетилхолин. Пе-

редача сигнала из ЦНС к метасимпатическим нейронам осуществляется по симпатическим и парасимпатическим волокнам. В связи с этим в преганглионарном звене метасимпатической системы происходит взаимодействие обоих вегетативных медиаторов: ацетилхолина и норадреналина, в то время как медиатором постганглионарного эфферентного нейрона является АТФ.

В осуществлении адаптационно-трофических функций ВНС особое место принадлежит метаболическим процессам, в первую очередь энергетическому обмену. Хорошо известно, что под влиянием симпатической нервной системы усиливается образование энергии за счет повышения активности энерготропных (катаболических) процессов, под влиянием парасимпатической нервной системы усиливается накопление энергии за счет повышения активности трофотропных (анаболических) процессов.

Важнейшую роль в обеспечении энергетического процесса, в образовании нейромедиаторов (АТФ, ацетилхолина) играет L-карнитин. L-карнитин связан с множеством биохимических процессов в клетке, являясь важнейшим фактором регуляции энергетических и пластических процессов. Основная его функция – биоэнергетическая. Он обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, где происходит их бета-окисление в цикле Кребса с образованием ацетил-КоА.

Последний необходим для процессов глюконеогенеза и окислительного фосфорилирования, образования кетоновых тел (энергетический субстрат для миокарда) и АТФ, синтеза холина и его эфиров, из которых образуется ацетилхолин. Он является основным нейромедиатором как соматической, так и вегетативной нервных систем, причем как симпатического, так и парасимпатического ее отделов.

Кроме нейромедиаторного ацетилхолина, который образуется в синапсах, важную роль в обеспечении метаболических процессов, в регуляции иммунной, сердечно-сосудистой и других систем организма играет немедиаторный ацетилхолин, который образуется в клетках разных тканей.

Доказано, что внутриклеточный ацетилхолин, образующийся под влиянием L-карнитина, активно синтезируется определенными субпопуляциями T- и B-лимфоцитов [6]. После этого он взаимодействует с ацетилхолиновыми рецепторами на макрофагах селезенки, ингибирует активность воспалительного медиатора (ФНО-альфа), ответственного за развитие системного воспаления, благодаря чему повышается общая устойчивость ткани. Однако при значительном образовании ацетилхолина возрастает его повреждающее действие (например, развитие язв 12-перстной кишки). Синтез ацетилхолина индуцируется секрецией адреналина. Именно при их взаимодействии осуществляется адекватная регуляция вегетативной нервной и иммунной систем [7, 8].

Метаболические процессы в митохондриях, по данным М. Н. Кондрашовой и соавт. [9, 10, 11], имеют сигнальную связь с вегетативной нервной системой. Установлено, что симпатический отдел с помощью своих посредников (адреналина и норадреналина) стимулирует активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и тем самым способствует окислению янтарной кислоты, а парасимпатический отдел с помощью ацетилхолина стимулирует активность альфа-кетоглутаратдегидрогеназы и тем самым способствует окислению альфа-кетоглутаровой кислоты. Особенно следует отметить, что ответы митохондрий в виде активации процессов энергообеспечения опережают физиологические реакции организма [11].

Наиболее признанным понятием, отражающим вегетативные расстройства, является «синдром вегетативной дистонии» (СВД). В основе патогенеза СВД лежит дезинтеграция высших вегетативных центров, нарушение равновесия между симпатическим и парасимпатическим отделами, расстройство взаимодействия различных органов и систем организма.

Тесная взаимосвязь ВНС с психоэмоциональными структурами, эндокринной и иммунными системами, а также с метаболическими процессами свидетельствует о ее важной роли в осуществлении приспособительно-компенсаторных реакций в организме. Информация о состоянии функциональных систем организма поступает к высшим (надсегментарным) вегетативным центрам, которые с помощью эрго- и трофотропных механизмов оказывает стимулирующее действие на, так называемый, автономный контур (сегментарный отдел) ВНС. Последний осуществляет уже избирательное непосредственное симпатико-парасимпатическое влияние на органы и системы организма, приспособляя его к реальным условиям. Симпатико-парасимпатический баланс является одним из основных составляющих компонентов адаптационно-регуляторных механизмов, определяющих адаптоспособность функциональных систем организма.

Несмотря на то, что симпатический и парасимпатический отделы ВНС оказывают антагонистическое влияние на организм, в настоящее время общепризнанным является представление об их синергическом взаимодействии. При усилении активности одного из отделов ВНС у здоровых людей происходит компенсаторное повышение активности другого отдела, благодаря чему возникает новый уровень динамической равновесия в обеспечении вегетативной регуляции [4]. Такое взаимодействие отделов ВНС И. Хаулик [12] обозначает термином «взаимостимулирующий антагонизм». Чем выше исходная активность одного отдела ВНС, тем более высокая активность необходима для стимуляции другого. Чем выше исходная активность отдела ВНС, тем меньше его резервные возможности, тем быстрее наступает его истощение. Кроме того, следует подчеркнуть, что увеличение концентрации биологически активных веществ одной из альтернативных (например, эрготропной) систем уравнивается нарастанием содержания веществ другой (трофотропной) системы [13].

На основании данных литературы и результатов собственных исследований нами установлен фазовый характер адаптационно-компенсаторных реакций ВНС [14]. В дебюте развития СВД отмечается адекватное усиление активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС (компенсаторное повышение активности одного из них в ответ на повышение активности другого), что характеризует собой фазу напряженной адаптации.

При длительном существовании раздражителя (состояние хронического стресса) подключаются гормональные механизмы, которые поддерживают ВНС. При этом повышается приспособительная значимость гормонов и относительно уменьшается приспособительная роль нервных механизмов. В связи с этим следующий этап вегетативных расстройств характеризуется тем, что при повышении активности одного из отделов ВНС компенсаторное изменение другого отдела хотя и является однонаправленным, но недостаточ-

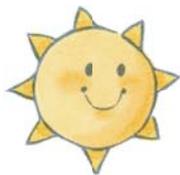
ным. Подобный характер вегетативных сдвигов отражает фазу относительной компенсации.

В дальнейшем, при сохранении повышенной активности одного из отделов ВНС, вместо однонаправленного изменения другого отдела, возникает его противоположная направленность, что на вегетативном уровне отражает фазу декомпенсации. При этом определяется либо резко выраженная симпатикотония, либо – ваготония (рис.).

При дисбалансе ВНС (значительном преобладании симпатического или парасимпатического отдела) заметно повышаются энергетические потребности органов и тканей организма, что приводит к развитию гипоксии и энергетическому дефициту. При этом в тканях возникает внутриклеточный ацидоз, усиливается перекисное окисление липидов [15, 16].

В литературе имеется достаточно много сообщений об использовании препаратов L-карнитина при вегетативных расстройствах у детей и подростков. Так, при обследовании 50 часто болеющих детей дошкольного и младшего школьного возраста от 3 до 9 лет Т. Н. Накостенко и соавт. [17] в 38,5% случаев установили асимпатикотоническую вегетативную реактивность, в 28,2% – нормотоническую, в 33,3% – гиперсимпатикотоническую. Причем асимпатикотоническая реактивность в основном определялась при исходной эйтонии, а гиперсимпатикотоническая – при ваготонии. У всех детей с вегетативными расстройствами отмечалось снижение активности митохондриальных ферментов: сукцинатдегидрогеназы, альфа-глицерофосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы.

В качестве средств метаболической коррекции авторы использовали такие препараты как Пантогам® и Элькар® (20% раствор) в общепринятых дозах. Элькар® назначался до 10 часов утра, Пантогам® в 12-13 часов. Курс лечения составил один месяц. На фоне указанной комбинированной терапии отмечалась положительная динамика клинических проявлений, показателей активности митохондриальных ферментов, а также параметров вегетативного гомеостаза. Особый инте-



Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

Раствор для приема внутрь 300 мг/мл

Источник дополнительной энергии!



- повышает образование энергии в клетках
- способствует синтезу ацетилхолина
- нормализует вегетативный статус
- повышает устойчивость к физическим и психоэмоциональным нагрузкам



www.elkar.ru

Per. № - ЛСР-006143/10



ПИК-ФАРМА

рес вызывают данные о том, что более выраженная положительная динамика активности митохондриальных ферментов отмечалась у детей с нормотоническим вариантом вегетативной реактивности, чем у детей с асимпатикотоническим. Следовательно, при асимпатикотоническом варианте резервные возможности организма более низкие.

Значительное уменьшение клинических проявлений вегетативной дистонии при использовании энерготропных препаратов наблюдали Н. А. Коровина и соавт. [18]. В своей работе авторы применяли L-карнитин и Коэнзим Q10 в виде моно- или комбинированной терапии. У наблюдаемых детей (49 в возрасте от 8 до 13 лет) и подростков (23 в возрасте от 14 до 16 лет) отмечались нормализация сна, повышение устойчивости к интеллектуальным нагрузкам, отсутствие жалоб на повышенную утомляемость, головную боль, кардиалгии, сердцебиение. Кроме того, под влиянием указанных препаратов наблюдалась тенденция к уменьшению массы миокарда и индекса массы миокарда, улучшались систолическая и диастолическая его функции. В исследовании С. О. Ключникова с соавт. [19] на фоне 4-недельного приема L-карнитина (500 мг/сут) в виде монотерапии и/или в сочетании с Коэнзимом Q10 (15 мг/сут) у детей и подростков с вегетативной дистонией также отмечалось повышение адаптации к психоэмоциональным нагрузкам, определялись нормализация вегетативного статуса, уменьшение ситуационной тревожности. С целью оценки эффективности двух энерготропных препаратов: L-карнитина и Коэнзима Q10 группой авторов [16] обследовано 100 детей и подростков с кардиальным типом СВД, у которых наблюдались нарушения процессов реполяризации (100%), миграция водителя ритма (66%), синоатриальные блокады (16%), наджелудочковые экстрасистолы (18%). Дети получали указанные препараты в виде монотерапии или в комбинации. Установлено, что наиболее эффективна комбинация этих препаратов. Она позволяет предупреждать развитие миокардиодистрофии, наиболее часто возникающей на фоне СВД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время препараты L-карнитина применяются в комплексной терапии очень многих заболеваний у детей, причем значительно различающихся по своим клиническим характеристикам и патогенезу. В связи с этим возникает вопрос: почему препараты L-карнитина оказывают положительный эффект при коррекции противоположных, на первый взгляд, состояний?

Дело в том, что любое отклонение в деятельности организма в сторону ослабления его функций или в сторону их усиления (нарушение гомеостаза) – это стрессовое состояние, при котором поддержание жизнедеятельности организма достигается за счет обеспечения равновесия между альтернативными процессами: катаболическими и анаболическими, возбуждающими и тормозящими, стимулирующими и ослабляющими и т.д. При стрессовых состояниях изменяются все виды обмена веществ, накапливаются недоокисленные соединения, продукты перекисного окисления липидов, свободные радикалы, дестабилизируются клеточные мембраны, нарушаются функции митохондрий, возникает энергетическая недостаточность. Все это вызывает расстройство функционального состояния всех органов и систем организма, в том числе – дисфункцию ВНС.

Препараты L-карнитина, обладающие энерготропной и трофотропной, а также стресслимитирующей активностью, коррегирующим воздействием на описанные патологические процессы, оказались как раз теми лекарственными средствами, применение которых обосновано при альтернативных состояниях.

Из препаратов L-карнитина в нашей стране наиболее широко используется **Элькар®** (левокарнитин) – лекарственный препарат отечественной компании «ПИК-ФАРМА». В настоящее время, наверное, нет педиатров, которые не знают этого препарата. Показания к применению Элькара постоянно расширяются. И все-таки еще необходимо продолжать исследование по его использованию при различных патологических состояниях. Особое внимание

хотелось бы обратиться на исследования по применению **Элькара** с учетом суточного ритма и по его парентеральному использованию (в/м, в/в) при угрожаемых состояниях у детей. 

Список литературы:

1. Аникин В. В., Курочкин А. А., Кушнир С. М. Нейроциркуляторная дистония у подростков. Тверь: Изд. ООО «Губернская медицина», 2000; 179 с.

2. Heine H. Биология стресса. Биологическая медицина. 2002; 1:7-12.

3. Weinberger D. R. Anxiety at the frontier of molecular medicine. *N Engl J Med.*, 2001; 344:1247-1248.

4. Вейн А. М. Надсегментарные вегетативные механизмы. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред. А. М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 1998; 24-43.

5. Ноздрачев А. Д. Физиология вегетативной нервной системы. Л.: Медицина, 1983; 296 с.

6. Fujii T., Takada-Takatori Y., Kawashima K. Basic and clinical aspects of non-neuronal acetylcholine: expression of an independent, non-neuronal cholinergic system in lymphocytes and its clinical significance immunotherapy. *J Pharmacol Sci.* 2008; 106: 186-192.

7. Elenkov I. J., Wilder R. L., Chrousos G. P., Vizi E. S. The sympathetic nerve an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000; 52:595-638.

8. Vida G., Pefia G., Kanashiro A. et al. β 2-Adrenoreceptors of regulatory lymphocytes are essential for vagal neuromodulation of the innate immune system. *FASEB J.* 2011; 25: 4476-4485.

9. Кондрашова М. Н. Сигнальные свойства янтарной и кетоглутаровой кислот в колебательном взаимодействии цикла Кребса с симпатико-парасимпатической нервной системой. Материалы конференции «Рецепция и внутриклеточная сигнализация». Под ред. В. П. Зинченко. Пущино, 2005; 249-253.

10. Кондрашова М. Н., Хундерякова Н. В., Захарченко М. В., Захарченко А. В. Индиви-

дуальная характеристика человека по паттерну (узору) цитобиохимических показателей взаимодействия янтарной кислоты с митохондриями. Мат. Симпозиума «Регуляторы энергетического обмена». Под ред. Хазанова. Томск, 2007; 8-16.

11. Кондрашова М. Н., Захарченко М. В., Хундерякова Н. В. и др. Что дает врачу определение функций митохондрий в лимфоцитах больного. Инновационные методы диагностики в медицине (Коллективная научная монография). Новосибирск. СибАК. 2013; 10-58.

12. Хаулик Э. И. (Haulica I) Вегетативная нервная система. Бухарест: Медицинское издательство, 1968; 350 с.

13. Кассиль Г. Н. Вегетативное регулирование гомеостаза внутренней среды. Физиология вегетативной нервной системы. В серии: Руководство по физиологии. Л.: Наука, 1981; 536-572.

14. Неудахин Е. В. К вопросу о вегетативных расстройствах у детей. *Педиатрия.* 2003; 2: 98-100.

15. Скворцов В. В., Тумаренко А. В., Орлов О. В. Нейроциркуляторная дистония: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Лечащий врач.* 2008; 5:12-17.

16. Захарова И. Н., Творогова Т. М., Степурина Л. Л. и др. Вегетативная дистония. Медицинский совет. 2015; 14:98-104.

17. Накостенко Т. Н., Ключников С. О., Сухоруков В. С. Коррекция нарушений вегетативного гомеостаза и внутриклеточного энергообмена у часто болеющих детей. *Вестник педиатрии, фармакологии и нутрициологии.* 2007; 4 (1): 25-29.

18. Коровина Н. А., Творогова Т. М., Захарова И. М. и др. Эффективность энерготропной терапии при вегетативной дистонии с кардиальными изменениями у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2008; 6: 21-29.

19. Ключников С. О., Ильяшенко Д. А., Ключников М. С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q10 у подростков. *Вопросы современной педиатрии.* 2008; 7(4): 102-104.