

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА L-КАРНИТИНА У НЕДОНОШЕН- НЫХ И ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЬКАРА

Е.В. Неудахин, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-практического центра медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы ДЗ г. Москвы, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ.

Ключевые слова: Новорожденные, недоношенные дети, карнитиновая недостаточность, L-карнитин, Элькар.

Key words: Newborns, premature newborns, carnitine failure, L-carnitine, Elkar.

Неонатальный период (особенно ранний) является наиболее критическим в постнатальной жизни человека. Этот период отличается выраженной напряженностью всех функциональных систем организма, обеспечивающих его приспособление к совершенно новым условиям окружающей среды. Для организма новорожденных характерна высокая активность как эрготропных, так и трофотропных реакций. При перерасчете на 1 кг массы тела у новорожденных, по сравнению со взрослыми, в 2 раза выше обмен веществ, в 3 раза – расход энергии (Ананенко А.А., 1983).

Среди новорожденных детей особенно проблематичными являются недоношенные дети, на долю которых приходится основная часть перинатальной патологии. Именно у недоношенных детей наиболее часто выявляются генетически детерминированные болезни, задержка внутриутробного развития, психоневрологические, эндокринные и вегетовисцеральные расстройства.

Из вышесказанного следует, что новорожденные дети, особенно недоношенные, нуждаются в назначении препаратов, обладающих как эрготропной, так и трофотропной

активностью. Именно такие эффекты характерны для препаратов L-карнитина.

Высокий риск развития карнитиновой недостаточности у недоношенных детей связан с незрелостью механизмов, принимающих участие в синтезе и сохранении карнитина, с недостаточностью его реабсорбции в почечных канальцах, а также с преждевременным прекращением его поступления от матери после родов. Все это позволяет рассматривать L-карнитин как условно незаменимое для недоношенных детей вещество. Дефицит карнитина тем больше выражен, чем мень-

ше срок гестации при рождении. В условиях острой и хронической гипоксии потребность в карнитине значительно увеличивается.

При карнитиновой недостаточности у недоношенных детей отмечаются дыхательные расстройства, мышечная гипотония, задержка психомоторного и физического развития, гипогликемия, кардиопатия, признаки нарушений адаптационно-компенсаторных процессов (Гармаева В.В., 2007; Алямовская Г.А. и соавт., 2012).

В работе Т.С. Горбань и соавт. (2011) было показано, что у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении частота и длительность патологических состояний неонатального периода зависела от содержания свободного карнитина (СК) в сыворотке крови. У детей с уровнем СК меньше 30 мкмоль/л, по сравнению с детьми, у которых уровень СК был больше 30 мкмоль/л, чаще отмечались инфекционные заболевания, неонатальные судороги, прогрессирующая мышечная гипотония.

Интересные данные представлены в работе Г.А. Алямовской и соавт. (2012). Авторы показали, что уровень СК в крови не всегда отражает состояние карнитинового обмена у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении. Карнитиновая недостаточность у таких детей может быть как при сниженном содержании СК в крови, так и при повышенном. Последнее связано с недостаточной зрелостью энергозависимых механизмов, обеспечивающих транспорт карнитина в клетку. При назначении наблюдаемым детям L-карнитина в виде раствора для приема внутрь в дозе 50 мг/кг в сутки с последующим увеличением дозы до 100 мг/кг в сутки в течение 2 недель авторы отмечали нормализацию содержания в крови метаболитов карнитина как у детей с изначально повышенным уровнем СК, так и у детей с пониженным его уровнем. При этом у детей повышался аппетит, уменьшалась мышечная гипотония, улучшались показатели психомоторного развития.

О состоянии карнитинового обмена можно судить и по показателям активности некоторых митохондриальных ферментов. В работе

О.Л. Чугуновой и соавт. (2012) исследование клеточной энергетики у недоношенных детей 28–36 недель гестации проводилось с помощью определения таких митохондриальных ферментов, как сукцинатдегидрогеназа (СДГ), глутаматдегидрогеназа (ГДГ) и альфа-глицерофосфатдегидрогеназа (альфа-ГФДГ). Авторами установлено, что активность этих ферментов у недоношенных детей, по сравнению с доношенными, достоверно ниже. Активность СДГ и ГДГ коррелирует со степенью гипотрофии: чем больше степень гипотрофии, тем ниже активность указанных ферментов. Отмеченный в работе О.Л. Чугуновой и соавт. (2012) характер изменений активности ферментов явился основанием для назначения энерготропных препаратов и кофакторов цикла Кребса: Элькара (100 мг/кг в сутки), рибофлавина (0,5 мг/кг в сутки), пиридоксина гидрохлорида (2 мг/кг в сутки), кориlipа в свечах (по 1 свече 1 раз в день в вечерние часы № 10). На фоне проводимой терапии у детей отмечалось повышение активности СДГ и увеличение массы тела.

Дыхательные расстройства при карнитиновой недостаточности у недоношенных детей можно объяснить задержкой образования сурфактанта в легких, что предрасполагает к развитию респираторного дистресс-синдрома. Так, по данным В.В. Гармаевой (2008), у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом определялся низкий уровень СК и его метаболитов, особенно выраженный при наличии осложнений в виде пневмонии. Назначение таким детям препарата L-карнитина – Элькара – в суточной дозе 100 мг/кг в 2 приема курсом 25 дней в составе комплексной терапии приводило к улучшению клинических показателей в виде укорочения сроков заболевания, увеличения темпов прибавки массы тела, ускорения психомоторного развития. Одновременно с этим отмечалась более быстрая нормализация показателей карнитинового обмена.

Нарушение клеточного энергообмена при задержке внутриутробного развития (ЗВУР) определяется и у доношенных новорожденных.



По данным О.Л. Чугуновой и соавт. (2008), средние показатели активности СДГ, альфа-ГФДГ, ГДГ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у доношенных новорожденных со ЗВУР, по сравнению со здоровыми новорожденными 10–25 дней жизни, достоверно снижены. Интересным фактором, по мнению авторов, является то, что при нарастании степени гипотрофии отмечается снижение активности как СДГ, так и ЛДГ. Эти изменения свидетельствуют об угнетении аэробного и анаэробного путей клеточного энергообмена, то есть об энергетической «катастрофе» клеток. При назначении наблюдаемым детям Элькара и корилипа было обнаружено, что при I степени ЗВУР более выраженными были темпы нарастания массы тела, а при III степени – длины тела. Это объясняется тем, что образовавшаяся энергия в условиях ее выраженного дефицита в первую очередь расходуется на обеспечение роста скелета, а затем массы тела. Под влиянием Элькара у новорожденных повышались уровни сывороточного белка и гемоглобина.

Хроническая внутриутробная гипоксия наиболее выраженные изменения вызывает

в ЦНС. В основе патогенеза этих нарушений лежат цереброваскулярные расстройства, дефицит кислорода, метаболические сдвиги, накопление продуктов извращенного метаболизма (Гончарова О.В., 2005). Под влиянием указанных патологических изменений нарушается работа энергетической структурно-функциональной системы мозга, одной из базовой составляющей которой является карнитиновый обмен. В связи с этим при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС показано назначение препаратов карнитина (Элькара).

В работе О.В. Гончаровой (2005) Элькар получали 30 новорожденных детей (17 доношенных и 13 недоношенных) в возрасте от 2 до 10 суток. У 15 из наблюдаемых детей установлен синдром возбуждения и у 15 – синдром угнетения. Элькар назначался в суточной дозе 50–75 мг/кг 2 раза в день 20-дневными курсами с 10-дневным перерывом. На фоне лечения отмечалась более быстрая динамика нарастания массы тела, заметно улучшалось общее состояние детей, быстрее наступала нормализация нервно-психического развития, когнитивных функций. Особенно заметными положительными сдвиги были у детей с синдромом угнетения. У них значительно повышался мышечный тонус, оживлялась двигательная активность, восстанавливались физиологические рефлексы. Под влиянием Элькара происходила нормализация активности сукцинатдегидрогеназы и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы.

Отличные результаты при использовании Элькара у детей с замедлением темпа психомоторного развития были получены Е.С. Кешисян (2007). После 4–6-недельного курса лечения препаратом у детей ускорялось психомоторное развитие, улучшался мышечный тонус, увеличивался объем движений, активизировалась умственная деятельность, повышался интерес к окружающему миру.

Высокая эффективность применения Элькара была установлена и у новорожденных с непрямой гипербилирубинемией (Петров В.И. и соавт., 2004). Доказано, что непрямой билирубин обладает выраженной нейротоксичностью. Это связано с его разобщающим

влиянием на окислительное фосфорилирование, с его повреждающим воздействием на липидный и фосфолипидный, а также энергетический виды обмена. Использование Элькара в суточной дозе 50–150 мг/кг в 2 приема курсом от 14 до 18 дней в составе комплексной консервативной терапии новорожденных с непрямой гипербилирубинемией способствовало более быстрому улучшению их состояния как в клиническом, так и в биохимическом плане. У этих детей, по сравнению с детьми, не получавшими Элькар, раньше исчезали проявления желтухи, быстрее уменьшалось содержание непрямого билирубина.

Более высокая потребность в карнитине у новорожденных детей, по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми, объясняется незрелостью процессов его биосинтеза. Недостаточная активность эндогенного биосинтеза карнитина у новорожденных детей связана с низкой активностью фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы, ответственной за финальную стадию синтеза карнитина в печени (Гармаева В.В., 2007). Карнитиновая недостаточность усугубляется при нарушениях вскармливания, особенно при парентеральном питании, при многих заболеваниях нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и мочевыводящей систем.

В настоящее время доказано, что перенесенная в перинатальном периоде гипоксия часто является причиной формирования иммунной и митохондриальной недостаточности (Николаева Е.А. с соавт., 2007). В последние годы углублены представления о патогенезе этой недостаточности. Н.Е. Громада (2009) установила, что у новорожденных детей с легкой степенью гипоксии отмечается активация стресс-системы с увеличением концентрации уровня кортизола, цитокинов ИЛ-1В, ФНО, ИЛ-4 в сыворотке крови, субпопуляций лимфоцитов СД20+, СД3+, СД4+, СД8+, с повышением активности клеточных ферментов СДГ, альфа-ГФДГ, ЛДГ и нарастанием количества ДНК в ядрах лимфоцитов при нормальных показателях содержания нейронспецифической эналазы (НСЭ).




У новорожденных детей с гипоксией средней тяжести также отмечается увеличение содержания кортизола, перечисленных выше цитокинов, субпопуляций лимфоцитов, клеточных ферментов и кроме того – естественных киллеров, маркеров апоптоза на фоне умеренного снижения количества ДНК в ядрах лимфоцитов.

У новорожденных детей с тяжелой степенью гипоксии в раннем неонатальном периоде установлено снижение в крови уровня кортизола, субпопуляций лимфоцитов, активности СДГ, альфа-ГФДГ и ЛДГ при одновременном увеличении концентрации НСЭ, стабильной активации Fas-индуцированного апоптоза. При этом определяется значительное уменьшение (более чем в 3 раза, по сравнению с нормой) количества ДНК в ядрах лимфоцитов.

Эти данные свидетельствуют о том, что у новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС возникают условия, способствующие формированию вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности.

В связи с полученными данными Н.Е. Громада рекомендует использовать в ком-

плексной терапии детей, перенесших перинатальную гипоксию, препарат Элькар (МНН: левокарнитин) в сочетании с информационной радиоволновой терапией (ИВТ). Элькар назначался в дозе 50–75 мг/кг/сутки в 2 приема курсами 1–1,5 месяца. Курсы повторялись через каждые 2 месяца в течение 3 лет. Базисная терапия включала: кавинтон, ноотропил, пантогам, глицин, биопрепараты, массаж. Указанная терапия применялась у детей со средней и тяжелой степенью гипоксического поражения ЦНС. На фоне основной терапии, по сравнению с базисной, у наблюдаемых детей отмечалась отчетливая положительная динамика со стороны неврологической симптоматики, иммунологических показателей, клеточных ферментов, содержания НСЭ и количества ДНК в ядрах лимфоцитов.

Заключение. В большинстве случаев в основе патогенеза перинатальной патологии у недоношенных и доношенных новорожденных, особенно в условиях острой и хронической гипоксии, лежит карнитиновая недостаточность. Назначение препаратов L-карнитина (Элькар) способствует улучшению нервно-психического и физического развития, иммунной и эндокринной систем у этих детей. 

Список литературы:

1. Алямовская Г.А., Золкина И.В., Кешишян Е.С. Вторичная карнитиновая недостаточность у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г в патогенезе энергетического дефицита на первом-втором году жизни и возможности ее коррекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2012; 57 (4/2): 126–131.
2. Ананенко А.А. Энергетический обмен. В кн.: Обмен веществ у детей. Вельтищев Ю.Е., Ермолаев М.В., Ананенко А.А., Князев Ю.А. М.: Медицина, 1983; 232–273.
3. Гармаева В.В. Особенности биосинтеза, метаболизма и функции карнитина в организме плода и новорожденного // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2007; 35: 21–26.
4. Гармаева В.В., Деметьева Г.М., Сухоруков В.С., Фролова М.И. Недостаточность карнитина у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2008; 3: 17–22.
5. Гончарова О.В. Применение препарата Элькар у детей с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2005; 50 (3): 36–41.
6. Горбань Т.С., Дегтярева М.В., Бабак О.А. и др. Динамика концентрации карнитина в сыворотке крови у детей с очень низкой массой тела при рождении // Вопросы практической педиатрии, 2011; 6 (4): 28–32.
7. Громада Н.Е. Иммунологические и структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы, прогнозирование исходов и оптимизация лечения. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Екатеринбург, 2009; 59.
8. Кешишян Е.С. L-карнитин – источник энергии для роста и развития ребенка // Медицинский вестник, 2007; 4: 389.
9. 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, приложение 2; 44 с.
10. Петров В.И., Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е. Применение препарата Элькар у новорожденных с малой массой тела при рождении, конъюгационной желтухой и транзиторными изменениями миокарда // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2004; 49 (1): 23–28.
11. Чугунова О.Л., Сухоруков В.С., Казанцева И.А., Симонова Л.В., Бокерия Е.Л., Клейменова Н.В. Метаболическая коррекция нарушений клеточного энергообмена у детей с задержкой внутриутробного развития в неонатальном периоде // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2008; 2: 13–18.
12. Чугунова О.Л., Думова С.В., Фоктова А.С., Антипова Ю.Е. Корреляция динамики массы тела и активности митохондриальных ферментов у недоношенных детей различного гестационного возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2012; 57 (4/2): 14–18.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭНЕРГОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

- ▶ **недоношенность, гипотрофия**
- ▶ **вегетативные расстройства**
- ▶ **нарушения нервно-психического развития**
- ▶ **патология эндокринной системы, ожирение**
- ▶ **заболевания сердечно-сосудистой системы**
- ▶ **патология почек и мочевой системы**
- ▶ **иммунодефицитные состояния**
- ▶ **митохондриальные болезни**
- ▶ **нервно-мышечные заболевания**
- ▶ **болезни соединительной ткани**
- ▶ **наследственные болезни обмена**
- ▶ **профилактическая медицина, спорт**



Рег. № ЛСР - 006143/10

Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

ФОРМА ВЫПУСКА:

- ✓ раствор для приема внутрь **300 мг/мл**
• 100 мл • 50 мл • 25 мл
- ✓ раствор для инъекций **100 мг/мл**

- **ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ВАЖНЕЙШИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ**
- **ИМЕЕТ ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ**
- **ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ**

Источник дополнительной энергии

ООО «ПИК-ФАРМА»
125047 Москва, Оружейный пер., д. 25, стр. 1
тел./факс: (495) 925-57-00
www.elkar.ru



пик-фарма