

# Коррекция недостаточности карнитина у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ

Е.А.Николаева, А.Н.Семьячкина, Е.С.Воздвиженская, М.Н.Харабадзе, П.В.Новиков

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

Представлен анализ собственных данных и сведений литературы о формах и причинах недостаточности карнитина у детей. Выявлен низкий уровень общего карнитина в крови у 16 пациентов с наследственной патологией обмена веществ, в том числе впервые установлена недостаточность карнитина у детей с синдромом Марфана и аутоиммунным полиэндокринным синдромом I типа. Продемонстрирована эффективность использования Элькара для коррекции дефицита карнитина у детей.

*Ключевые слова:* карнитин, митохондриальные болезни, органические ацидемии, синдром Марфана, аутоиммунный полиэндокринный синдром I типа

## Correction of carnitine insufficiency in children with hereditary metabolic diseases

E.A.Nikolaeva, A.N.Semyachkina, E.S.Vozdvizhenskaya, M.N.Kharabadze, P.V.Novikov

Moscow Research Institute of Paediatrics and Child Surgery, Ministry of Public Health of the Russian Federation

The authors analyse herein their own findings and literature-derived data concerning the forms and causes of carnitine insufficiency in children. They turned out to have revealed a low level of total carnitine in blood in 16 patients with hereditary metabolic pathology, including newly onset carnitine insufficiency if children with the Marfan syndrome and type 1 autoimmune polyendocrine syndrome, having shown high efficiency of using Elcar for correction of carnitine deficiency in children.

*Key words:* carnitine, mitochondrial diseases, organic acidemias, Marfan syndrome, type 1 autoimmune polyendocrine syndrome

**К**арнитин – биологически активное витаминоподобное вещество – был обнаружен в организме человека в начале XX века. Метаболическая роль карнитина была достаточно полно расшифрована лишь в течение последних десятилетий. Основными его функциями являются участие в энергетическом обмене, связывание и выведение из организма токсичных производных органических кислот.

Важная роль карнитина в биоэнергетических процессах заключается в том, что он принимает непосредственное участие в катаболизме липидов. Карнитинзависимые ферменты – ацилкарнитин-карнитинтранслоказа, карнитинпальмитоилтрансферазы I и II – обеспечивают перенос длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы через наружную и внутреннюю митохондриальную мембрану в матрикс митохондрий [1, 2]. Внутри митохондрий жирные кислоты подвергаются -окислению с образованием ацетил-КоА, который служит субстратом

для цикла трикарбоновых кислот Кребса и последующего синтеза АТФ в организме. Наряду с этим окисление жирных кислот – главный путь кетогенеза, а кетоновые тела являются дополнительным энергетическим источником для периферических тканей и головного мозга.

Влияние карнитина на жировой обмен осуществляется также его участием в цитоплазматическом синтезе жирных кислот путем обратного переноса необходимых для этого ацильных групп митохондриального ацетил-КоА через митохондриальную мембрану в цитоплазму [3].

Значение для организма карнитинзависимых процессов транспорта и окисления жирных кислот становится очевидным в условиях высокого расходования энергетических ресурсов, требующих повышенного катаболизма, то есть при интеркуррентных заболеваниях, усиленных физических или эмоциональных нагрузках, а также при недостаточном питании. После истощения запасов углеводов липиды становятся главным источником синтеза АТФ в организме [2, 4].

Помимо перечисленного, карнитин регулирует отношение ацил-КоА/свободный КоА в митохондриях. Путем связывания ацильного радикала он высвобождает КоА и тем самым активизирует интенсивность энергетического метаболизма [5, 6].

Следующая важная функция карнитина заключается в его способности образовывать соединения с различными органическими кислотами, являющимися промежуточными

### Для корреспонденции:

Николаева Екатерина Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела врожденных и наследственных заболеваний у детей с нарушением психики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

Телефон (095) 483-2757

E-mail enikolaeva@pedkin.ru

Статья поступила 14.07.2003 г., принята к печати 21.11.2003 г.

продуктами окислительных процессов. Данные вещества, которые накапливаются в митохондриях, цитоплазме клеток и в сыворотке крови, оказывают мембранотоксическое действие и ингибируют активность ряда ферментов. Выведение этих токсичных органических соединений из организма происходит через почки в виде ацилкарнитинов [7].

Эндогенное образование карнитина осуществляется в основном клетками печени и почек путем трансформации лизина; донатором метильных групп служит метионин [8]. Источником аминокислот служат белки пищевых продуктов, а также собственные протеины мышечной ткани. Однако эндогенный синтез обеспечивает суточную потребность в карнитине лишь приблизительно на 25%. Остальное количество должно поступать с пищей животного происхождения: мясом, рыбой, птицей и молочными продуктами; грудное молоко также содержит карнитин. Подсчитано, что потребность в карнитине у взрослых составляет от 200 до 500 мг/сут, при этом обычное меню обеспечивает поступление около 100–300 мг/сут [9].

В организме человека основное количество карнитина содержится в мышцах и сердце, что обусловлено высокой активностью липидного обмена в данных тканях. В связи с этим главными органами-«мишенями» при недостаточности карнитина служат скелетные мышцы и миокард, во вторую очередь страдают клетки головного мозга, печень и почки. Основные признаки дефицита карнитина: быстрая утомляемость, сниженная работоспособность, мышечная слабость, гипотония и гипотрофия, отставание физического и психомоторного развития, снижение школьной успеваемости, сонливость или раздражительность, нарушение функции сердца и печени, частые инфекционные заболевания – являются следствием развивающихся нарушений энергетического обмена и метаболизма липидов и связанных с ними расстройств других видов обмена веществ.

Выделяют первичный и вторичный дефицит карнитина [7, 10]. Первичный дефицит, обусловленный дефектом транспорта карнитина в клетки и ткани, является генетическим детерминированным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования [2, 11]. Системная форма характеризуется резкой мышечной слабостью и гипотонией, тяжелой кардиомиопатией, жировой дистрофией печени и почек. При мышечной форме у больных наблюдается миопатия с накоплением липидов.

Причины вторичного дефицита карнитина более многообразны и встречаются гораздо чаще. Вторичная недостаточность характерна для большой группы наследственных заболеваний обмена веществ, в том числе для органических ацидемий, болезней транспорта и окисления жирных кислот. При этих состояниях низкий уровень карнитина в крови и тканях, главным образом, обусловлен активным выведением с мочой конъюгатов карнитина с токсичными органическими кислотами. Для митохондриальных болезней (синдром Кернса–Сейра, прогрессирующей офтальмоплегии и др.) свойствен умеренный дефицит карнитина – повышенная потребность в нем связана с тяжелыми расстройствами электронного транспорта и окислительного фосфорилирования [12, 13].

Низкое содержание карнитина в тканях у детей с синдромом Ретта, по-видимому, обусловлено нарушением процес-

сов биоэнергетики, что проявляется повышенным уровнем лактата и пирувата в крови, активацией перекисного окисления липидов [14, 15]. При синдроме Рейе, манифестирующем на фоне вирусной инфекции, и у больных с эпилептическими синдромами на фоне лечения препаратами вальпроевой кислоты недостаточность карнитина, вероятно, вызвана расстройством метаболизма жирных кислот, высокой почечной экскрецией накапливающихся ацилкарнитинов [16]. Резко выраженный дефицит карнитина характерен для многих форм заболеваний сердца: гипертрофической, дилатационной, гистиоцитарной, диабетической кардиомиопатии, фиброэластоза эндокарда и др., что связано с высокой зависимостью миокардиальных энергетических процессов от липидного метаболизма [9].

Дети раннего возраста особенно чувствительны к недостаточности карнитина. Эндогенные запасы у них быстро истощаются при различных стрессовых ситуациях (инфекционные заболевания, желудочно-кишечные расстройства, нарушения вскармливания). Биосинтез карнитина резко ограничен в связи с небольшой мышечной массой, а поступление с обычными пищевыми продуктами не способно поддерживать достаточный уровень в крови и тканях. Недоношенные и дети с малой массой особенно зависят от дополнительного получения карнитина [17].

У детей, страдающих расстройствами питания, рахитом, различными гастроинтестинальными заболеваниями (в том числе целиакией, муковисцидозом и др.) и болезнями почек, отмечается нарушение усвоения карнитина и его потеря через желудочно-кишечный тракт и почечные канальцы. Недостаточность карнитина отмечена у некоторых категорий пациентов, получающих специализированную диетотерапию, ограничивающую прием белковых продуктов, особенно животного происхождения (например, у больных с фенилкетонурией), а также у лиц, придерживающихся вегетарианской диеты [18].

## Пациенты и методы

В отделе наследственных и врожденных заболеваний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ было обследовано 16 детей, страдающих различными формами наследственной патологии: в том числе митохондриальными синдромами Кернса–Сейра (3 ребенка) и Барта (1), нарушением окисления жирных кислот (4), изовалериановой ацидемией (1), синдромом Марфана (4) и аутоиммунным полиэндокринным синдромом I типа (3). Возраст больных колебался от 3 до 14 лет.

Комплекс обследования детей включал анализ генеалогических данных, клинические и лабораторные методы, в том числе определение уровня общего карнитина в крови энзиматическим методом (с использованием наборов фирмы Roche, Германия), содержания молочной и пировиноградной кислот в крови, почечной экскреции органических кислот методом газовой хроматографии – хроматомасс-спектрометрии (Государственный антидопинговый центр). Диагноз у больных с синдромом Кернса–Сейра и аутоиммунным полиэндокринным синдромом I типа был подтвержден выявлением делеции митохондриальной ДНК и ядерной генной мутации в локусе 21q22.3 соответственно (Медико-генетический научный центр РАМН).

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного обследования позволили выявить у детей комплекс клинических и лабораторных признаков, которые могли быть обусловлены имеющейся карнитиновой недостаточностью. В клиническом статусе у всех пациентов обращала внимание низкая толерантность к физической нагрузке, мышечная слабость и гипотония. У большинства больных отмечались снижение умственной работоспособности, головная боль, нарушение внимания и памяти, поражение сердца (в том числе кардиомиопатия), координаторные и эндокринные расстройства. У половины пациентов было выявлено отставание физического развития, повторные приступы тошноты и рвоты, нарушение зрения (в том числе пигментный ретинит). У отдельных больных наблюдалось увеличение размеров и нарушение функции печени, тугоухость. Повышенный уровень лактата в крови (2,1–4,4 ммоль/л, норма 1,0–1,7 ммоль/л) был установлен у всех детей.

Уровень карнитина в крови оказался низким у всех обследованных больных. Как представлено в таблице, содержание общего карнитина в крови у детей составляло от 1,6 до 41,1 мкмоль/л, в среднем –  $15,8 \pm 3,6$  мкмоль/л. Для контроля была использована сыворотка крови 10 детей, проходивших обследование в клинике и не имевших клинических признаков недостаточности карнитина. У них уровень карнитина колебался от 41 до 148 мкмоль/л и в среднем был равен  $72,8 \pm 11,7$  мкмоль/л.

Таким образом, у всех 16 пациентов с наследственной патологией содержание общего карнитина в крови было низким, хотя степень дефицита оказалась различной. Так, у 1 из 3 больных с митохондриальным синдромом Кернса–Сейра уровень карнитина в крови был лишь немного ниже границы нормы, а у другого ребенка с тем же заболеванием содержание карнитина было резко снижено (см. таблицу).

Для коррекции дефицита карнитина у наблюдавшихся больных был использован отечественный препарат Элькар (ООО «ПИК-ФАРМА», Россия), представляющий собой 20% водный раствор L-карнитина для перорального применения и содержащий 200 мг действующего вещества в 1 мл. Элькар производится из природного L-карнитина. Известно, что в тканях человека присутствует только L-стереоизомер, и именно он биологически эффективен. Дозы препарата составляли 20–30 мг на 1 кг массы тела в сутки. Однако ребенку с изовалериановой ацидезией была назначена более высокая доза – 50 мг/кг. У всех больных Элькар был применен в дополнение к основному лечению, и лишь при болезни Марфана данный препарат был использован в качестве монотерапии.

Помимо оценки клинического статуса больных у 10 детей через 4 нед после назначения Элькара был осуществлен контр-

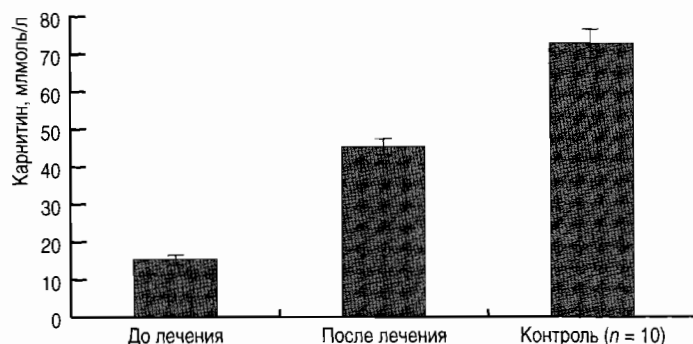


Рисунок. Динамика уровня общего карнитина в крови у больных с генетически детерминированной патологией обмена веществ через 4 нед после начала приема Элькара (n = 10).

роль за изменением уровня карнитина в крови (см. рисунок), который показал достоверное его увеличение (в среднем в 3 раза). Среднее содержание общего карнитина в сыворотке крови у больных превысило нижнюю границу нормы, а у отдельных пациентов приблизилось к параметрам контрольной группы.

Увеличение уровня карнитина в крови сочеталось с улучшением состояния и самочувствия детей, снижением утомляемости, уменьшением выраженности миопатического синдрома, улучшением походки и координации движений, прекращением приступов метаболической декомпенсации.

Результаты обследования детей с болезнями обмена жирных кислот, органической ацидезией и митохондриальной патологией, таким образом, подтвердили имеющиеся в литературе сведения о недостаточности карнитина при перечисленных заболеваниях.

Обращали внимание впервые полученные данные о низком уровне общего карнитина в крови у 4 детей с моногенным заболеванием соединительной ткани – синдромом Марфана и у 3 больных с аутосомно-рецессивным аутоиммунным полиэндокринным синдромом I типа. Исследования, проведенные в нашей клинике, впервые позволили выявить митохондриальную дисфункцию, проявляющуюся нарушением перекисного окисления липидов, нестабильностью цитомембран, угнетением процессов биологического окисления, у детей с синдромом Марфана. На этом основании было высказано предположение о значении нарушений процессов биоэнергетики в патогенезе данной патологии [19]. Результаты настоящего исследования, свидетельствующие о недостаточности карнитина при синдроме Марфана, обосновывают необходимость включения карнитинсодержащих препаратов в комплекс лечения больных.

Результаты клинического обследования детей с аутоиммунным полиэндокринным синдромом I типа, наличие у них резко выраженной утомляемости, миопатических проявлений, мультисистемный характер поражения с вовлечением эндокринной системы, повышенный уровень молочной кислоты в крови заставили проводить дифференциальный диагноз с митохондриальной патологией. Однако у всех 3 больных окончательный диагноз аутоиммунного полиэндокринного синдрома был доказан обнаружением характерной для него генной мутации в локусе 21q22.3.

Таким образом, проведенные исследования доказали наличие недостаточности карнитина при ряде форм наследственных метаболических заболеваний и продемонстрировали высокую эффективность отечественного медикаментозного

Таблица. Уровень общего карнитина в крови у больных с генетически детерминированной патологией обмена веществ (n = 16)

Нозологическая форма	Содержание карнитина, мкмоль/л
Синдром Кернса–Сейра (n = 3)	1,6; 32,9; 41,1
Синдром Барта (n = 1)	33,6
Нарушение окисления жирных кислот (n = 4)	14,5; 15,6; 27,3; 37,4
Изовалериановая ацидемия (n = 1)	4,1
Синдром Марфана (n = 4)	2,4; 8,2; 8,2; 24,7
Аутоиммунный полиэндокринный синдром I типа (n = 3)	4,1; 5,1; 16,4
Контроль (n = 10)	41,2–148,9 (72,8 ± 11,7)

средства Элькар для коррекции дефицита карнитина. Несомненным достоинством препарата является простота применения, практическое отсутствие противопоказаний и побочных действий. Полученные результаты свидетельствуют, однако, что при большинстве форм генетически детерминированной патологии обмена веществ ликвидация карнитиновой недостаточности требует более длительного применения препарата и наблюдения за больными.

### Литература

- Eaton S, Bartlett K, Pourfarzam M Mammalian mitochondrial  $\beta$ -oxidation Biochem J 1996; 320 345-57.
- Brivet M, Boutron A, Slama A, et al. Defects in activation and transport of fatty acids J Inherit Metab Dis 1999; 22 4 428-41
- Ленинджер А Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки. Пер с англ М: Мир 1974
- Bartlett K, Pourfarzam M Inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation. Curr Pediatr 1997; 7 118-22.
- Белозеров Ю.М. Недостаточность карнитина у детей. Российский вестник перинатол педиатр. 1996; 4: 42-7.
- Shapira Y Clinical aspects of mitochondrial encephalomyopathies Int Pediatr 1993; 8: 225-32
- Stanley C.A. New genetic defects in mitochondrial fatty acid oxidation and carnitine deficiency Adv Pediatr 1987; 34: 59-88
- Var F M, Ofman R, Fouchier S W, et al. New insights in the enzymology and metabolism of carnitine biosynthesis in humans J Inherit Metab Dis 2002; 25(7): 77
- Левонтьева И В Роль L-карнитина в метаболизме миокарда и возможности его применения для лечения заболеваний сердца Научный обзор М., 2002
- Stanley C A, Berry G T, Bennett M J., et al. Renal handling of carnitine in secondary carnitine deficiency disorders. Pediatr Res 1993; 34 89-97
- Christensen E, Vikre-Jorgensen J Six years' experience with carnitine supplementation in a patient with an inherited defective carnitine transport system J Inherit Metab Dis 1995; 18: 233-6
- Mandel H., Africk D., Blitzer M., Shapira E The importance of recognizing secondary carnitine deficiency in organic acidemias: case report in glutaric academia type II. J Inherit Metab Dis 1988; 11: 4: 397-402
- Hsu C.C., Chuang Y H., Tsai J L., et al CPEO and carnitine deficiency overlapping in MELAS syndrome Acta Neurol Scand 1995; 92: 252-5
- Ellaway C, Williams K, Leonard H., et al Rett syndrome randomized controlled trial of L-carnitine. J Child Neurol 1999; 14: 3: 162-9

- Харабадзе М Н, Улас В Ю., Добрынина Э.В. и др. Фармакологическая коррекция митохондриальных нарушений при синдроме Ретта у детей. Педиатрическая фармакология 2003; 1 45-9.
- Hug G., McGraw C., Bates S., et al Reduction of serum carnitine concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid, phenytoin and carbamazepine in children. J Pediatrics 1991; 119: 5 799-802
- Кешишян Е.С., Казанцева Л.З., Николаева Е А, Тозлиян Е В Использование препарата Элькар (L-карнитин) в педиатрии Terra Medica 2001, 4. 42-3
- Vilaseka M A, Briones P, Ferrer I., et al Controlled diet in phenylketonuria may cause serum carnitine deficiency J Inherit Metab Dis 1993; 16 1. 101-4
- Семьячкина А.Н., Николаева Е А., Семьячкина С В и др Медикаментозная коррекция нарушений клеточной биоэнергетики у больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данлоса). Педиатрическая фармакология 2003; 1 41-4

ПРОБЛЕМЫ РАЗНЫЕ — РЕШЕНИЕ ОДНО

# Элькар®

Левокарнитин раствор 20%

## ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ И БЕЗОПАСНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

- Первый российский препарат на основе L-карнитина
- Природное витаминоподобное вещество, превращающее жиры в энергию
- Воздействует на важнейшие процессы метаболизма
- Поставляет энергию мышцам и сердцу
- Широкий спектр медицинского применения
- «Витамин роста» для детей раннего и младшего возраста



Элькар®

в педиатрии

Регистрационный номер 000208/01-2001

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА**  
Средство для коррекции метаболических процессов.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**  
У новорожденных детей с низкой массой тела, у недоношенных и детей младшего возраста стимулирует пищевые рефлексы, улучшает аппетит, увеличивает массу тела, ускоряет рост, благоприятно влияет на развитие скелета и мышц, повышает общий тонус

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**  
Состояния, сопровождающиеся понижением аппетита, уменьшением массы тела, истощением; при состояниях карнитиновой недостаточности. Элькар назначают новорожденным детям, недоношенным и родившимся в срок с ослабленными пищевыми рефлексами (вялым сосанием), с гипотрофией, гипотонией и адинамией, перенесшим асфиксию и родовую травму, при митохондриальных заболеваниях (карнитиновой недостаточности), в период выздоровления после тяжелых заболеваний и хирургических вмешательств, а также при задержке роста у детей и подростков до 16-ти лет и легких формах тиреотоксикоза.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**  
Индивидуальная непереносимость  
**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**  
При применении высоких доз препарата возможны боли в эпигастриальной области. В этом случае дозу препарата уменьшают.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**  
Внутрь за 30 мин до еды, дополнительно разбавляя жидкостью. Новорожденным назначают за 30 мин до кормления по 0,03-0,075 г (4-10 капель) 2 раза в день с первого дня жизни или на 5-й день детям, перенесшим родовую травму и асфиксию, и далее в течение 2-6 недель в период пребывания ребенка в стационаре и в домашних условиях. Детям до 1 года назначают по 0,075 г (10 капель) 3 раза в день, детям от 1 года до 6 лет — по 0,1 г (14 капель) 2-3 раза в день. Детям от 6 до 12 лет — по 0,2-0,3 г (1/4 чайной ложки) 2-3 раза в день. Курс лечения — 1 месяц.

**СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА**  
Раствор 20% для приема внутрь во флаконах по 50 мл. 1 мл раствора содержит 0,2 г L-карнитина.