

## Влияние левокарнитина на показатели физического развития недоношенных детей на 1—2-м году жизни

Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян

### Effect of levocarnitine on the physical development in premature infants of the first-second years of life

G.A. Alyamovskaya, E.S. Keshishyan

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Проведенные клинические исследования показали, что использование препарата карнитин в виде раствора для перорального применения у недоношенных детей способствует улучшению аппетита, увеличению средней еженедельной прибавки массы тела, увеличению двигательной активности. На основании результатов наблюдения сделано заключение, что дополнительные дозы левокарнитина необходимы недоношенным детям на 1—2-м году жизни даже при нормальных значениях свободного карнитина сыворотки крови.

*Ключевые слова:* недоношенные дети, левокарнитин.

The clinical trials have demonstrated that the use of carnitine as an oral solution in premature infants promotes better appetite, average weekly catch-up weight gain, and higher motor activity. Based on the results of the observation, it is concluded that additional levocarnitine supplements are required for premature infants of the first-second years of life even if the serum levels of free carnitine are normal.

*Key words:* preterm children, levocarnitine.

Функции карнитина в организме человека описаны более полувека назад. В настоящее время остается актуальным анализ эффективности его применения в качестве лекарственного препарата в комплексе восстановительного лечения при различных обменных нарушениях. Многочисленные исследователи показали благоприятный эффект назначения препаратов карнитина у детей в раннем постнатальном периоде, когда новорожденный ребенок нуждается в экзогенных и эндогенных жирах, чтобы восполнить свои энергетические потребности [1—8]. Роль карнитина как стимулятора энергетических процессов становится особенно значимой, когда речь идет о недоношенном ребенке с малой массой тела.

После рождения прекращается поступление глюкозы через плаценту, и состояние новорожденного ребенка зависит от эндогенных жировых ресурсов. Активность всех ферментов, включенных в жировой метаболизм, повышается. Предполагается, что в это

время именно карнитин служит ключевым звеном процессов метаболизма, требующих энергетических затрат [3]. У недоношенных новорожденных, детей грудного возраста в связи с низким уровнем биосинтеза карнитина, пониженной способностью тканей к захвату и накоплению карнитина наблюдается его физиологическая недостаточность [3—5]. Результаты измерения содержания карнитина на 1 кг массы тела показали, что мышечные и печеночные резервы карнитина у недоношенных детей составляют 60% от норм, характерных для доношенных, а при гестационном возрасте менее 30 нед — 40% [4, 5].

Кроме того, у недоношенных детей значительно снижены жировые запасы. Ситуация осложняется тем, что недоношенные дети с малой массой тела, ввиду осложнений со стороны нервной системы и органов дыхания, возникающих интра- и постнатально, часто не могут вскармливаться грудью (грудное молоко полностью обеспечивает потребность в карнитине) и вынуждены находиться на парентеральном питании. Именно поэтому смеси для парентерального питания, а также все специализированные смеси для недоношенных включают длинноцепочечные жирные кислоты, а также карнитин [6].

Показано, что глубоконедоношенные дети, не получающие карнитин с продуктами питания в связи с глубокой незрелостью ферментных систем, не способны поддерживать нормальный уровень карнити-

© Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян, 2010

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2010; 2:118–123

Адрес для корреспонденции: Алямовская Галина Александровна — врач-педиатр отделения коррекции развития детей раннего возраста МНИИ педиатрии и детской хирургии

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. Центра коррекции развития детей раннего возраста МНИИ педиатрии и детской хирургии  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

на в плазме, несмотря на наличие в парентеральных эмульсиях лизина и метионина, необходимых для синтеза карнитина. Уровень карнитина в крови у таких детей близок к цифрам, характерным для системной карнитиновой недостаточности [7].

Ограничение способности недоношенных детей к окислению жирных кислот приводит к угнетению всех энергозависимых процессов. При этом увеличивается риск гипогликемии, гипотермии (в связи с неадекватной продукцией тепла в бурой жировой ткани), респираторных нарушений и инфекции. Поэтому включение карнитина в качестве лекарственного средства в комплекс мероприятий по выхаживанию недоношенных детей представляется крайне важным [8, 9].

Рядом исследователей показана эффективность применения активной формы карнитина (L-стереоизомера, или левокарнитина) у недоношенных новорожденных в виде снижения частоты нарушений в периоде адаптации. Предполагается, что подобный эффект карнитина обусловлен повышением энергообразования и синтетических процессов в клетках, в частности в циркулирующих гранулоцитах, благодаря чему происходит усиление противoinфекционной защиты организма новорожденного ребенка и ограничение реализации инфекционного процесса [3—5].

Важно помнить, что карнитиновая недостаточность требует коррекции не только в неонатальном периоде, но и впоследствии, на протяжении всего первого года жизни ребенка — особенно это касается глубоконедоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении, для которых частой проблемой является отсутствие аппетита и плохая прибавка массы тела. Провоцирующим фактором может быть изменение характера вскармливания (переход с грудного вскармливания на молочную смесь), частые инфекционные заболевания и связанные с ними повторные госпитализации и т.д. Во всех этих случаях применение левокарнитина является необходимым этапом в комплексе лечебных мероприятий. Наиболее удобными в применении у детей раннего возраста являются жидкие лекарственные формы.

Целью настоящего исследования служило изучение эффективности и безопасности применения препарата Карнитен (раствор для приема внутрь — 1,0 г левокарнитина в 10 мл) у недоношенных детей раннего возраста.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Центре коррекции развития детей раннего возраста МНИИ педиатрии и детской хирургии с июня по декабрь 2009 г. проводилось клиническое наблюдение за 18 недоношенными детьми в возрасте от 2,5 до 22 мес (сроки гестации от 25 до 32 нед), находившимися на грудном, смешанном и искусственном вскарм-

ливании. Исследование носило нерандомизированный характер. В исследование были включены:

- недоношенные дети (с различным сроком гестации) с жалобами на плохой аппетит;
- недоношенные дети с низкими показателями физического развития (менее 10-й центили) относительно скорректированного возраста;
- дети, родители которых после предоставления им всей необходимой информации по исследуемому препарату подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключены:

- дети, родители которых были неспособны адекватно воспринять инструкцию по процедуре исследования;
- дети с индивидуальной непереносимостью отдельных компонентов препарата в анамнезе;
- дети с признаками опасного, острого инфекционного заболевания.

Препарат Карнитен в виде раствора для приема внутрь назначался в дозе 100 мг/кг в сутки в 2—3 приема. Курс лечения составил 1 мес. Контрольные осмотры проводились на 7, 14, 21, 28-й дни от начала лечения. Оценка эффективности и безопасности препарата проводилась на основе динамического наблюдения за состоянием ребенка.

В процессе клинического наблюдения у детей ежедневно оценивались аппетит, суточный объем питания, двигательная активность, эмоциональный фон. Один раз в неделю (всего 4 раза за время проведения исследования) оценивалась прибавка массы тела. Учитывались препараты, принимаемые одновременно с Карнитеном (витамины), а также у детей первого года жизни — продукты, введенные в качестве прикорма.

С точки зрения безопасности препарата оценивались его переносимость, индивидуальные реакции (реакция детей на органолептические свойства препарата), наличие аллергических реакций и других побочных эффектов — изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, срыгивание, наличие запоров/поносов, усиление кишечных колик), вегетативные реакции (слабость, повышение потоотделения), нарушения сна.

Наблюдавшиеся дети были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 10 детей в возрасте от 2,5 до 12 мес, 2-ю группу составили 8 детей в возрасте от 12 до 22 мес. Все 18 детей, участвующих в исследовании, до начала курса лечения препаратом Карнитен получали повторные курсы витаминотерапии (Аквадетрим, Мульти-табс-Бэби, витамин Е). На момент исследования дополнительно получали витамины 16 из 18 пациентов.

Клиническая оценка эффективности препарата проводилась на основании данных индивидуальных карт, которые заполнялись со слов родителей. В них

отмечались: фамилия, имя, возраст, масса тела ребенка и суточный объем питания на момент включения в исследование, сроки проведения лечения препаратом Карнитен и доза, рассчитанная индивидуально в зависимости от массы ребенка. Изменения аппетита, двигательной активности, эмоционального фона, а также возможные побочные действия в виде нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта оценивались в баллах от 0 (симптомы отсутствуют) до 3 (симптомы максимально выражены). Ежедневно отмечалась прибавка массы ребенка в граммах. В конце курса лечения оценивалось мнение врача и родителей пациентов относительно вкусовых качеств препарата, а также отношение ребенка к его приему.

У 6 детей было проведено исследование уровня свободного карнитина, ацилкарнитин и аминокислот в сухих пятнах крови методом тандемной хромато-масс-спектрометрии до начала и после окончания курса лечения препаратом Карнитен.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне лечения препаратом Карнитен у всех детей в 1-й группе, независимо от вида вскармливания и наличия прикорма, отмечалось улучшение аппетита, что выражалось в виде увеличения частоты кормлений с 5–6 до 7–8 раз в сутки и соответственно суточного объема питания. У 1 ребенка в возрасте 2,5 мес на фоне лечения Карнитеном наблюдалось усиление метеоризма, тяжести течения кишечных колик. У 1 ребенка в возрасте 9 мес на 1-й неделе приема препарата отмечались сильные срыгивания, однократная рвота; в последующие 3 нед лечения вышеуказанные симптомы отсутствовали.

На фоне лечения практически у всех детей 1-й группы, независимо от вида вскармливания, наблюдалось постепенное увеличение еженедельной прибавки массы (см. рисунок, а). Однако статистически достоверных различий выявить не удалось, по-видимому, в связи с малым количеством детей.

Родители 7 из 10 пациентов 1-й группы зарегистрировали увеличение общей двигательной активности детей. В 2 из 7 случаев также наблюдалось улучшение эмоционального фона, прирост познавательных и речевых навыков — у детей был отмечен более длительный глазной контакт с родителями, активный захват игрушки, в речи появились новые звуки.

Во 2-й группе у 1 ребенка на 1-й неделе приема Карнитена отмечались слабость, повышенное потоотделение; указанные симптомы купировались самостоятельно с 8-го дня лечения. Нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта выявлено не было.

Статистически достоверного увеличения еже-

недельной прибавки массы тела не было зарегистрировано (см. рисунок, б). Однако у 5 из 8 детей со 2-й недели лечения отмечалось улучшение аппетита, что способствовало относительному увеличению объема кормления. У 4 детей произошло увеличение двигательной активности. Изменений эмоционального фона выявлено не было.

На фоне применения препарата Карнитен ни у одного из 18 детей аллергических реакций не отмечалось.

У 6 детей (5 из 1-й группы и 1 из 2-й группы) проведено определение уровня свободного карнитина, аминокислот и ацилкарнитин в сыворотке крови до и после лечения. У всех 6 детей данных, свидетельствующих о первичном нарушении обмена жирных кислот, аминокислот, выявлено не было. У 3 детей уровень свободного карнитина до начала лечения карнитеном соответствовал возрастной норме (норма 18,0–50,0 мкмоль/л), у 1 ребенка — находился на нижней границе нормы. У 2 детей наблюдалось незначительное превышение содержания свободного карнитина относительно возрастных нормативов. При повторном исследовании после проведения курса лечения было отмечено незначительное (статистически недостоверное) увеличение содержания свободного карнитина у детей с изначально нормальными величинами и незначительно сниженным уровнем и нормализация показателей свободного карнитина у детей с исходным уровнем карнитина, превышающим нормальные значения (см. таблицу).

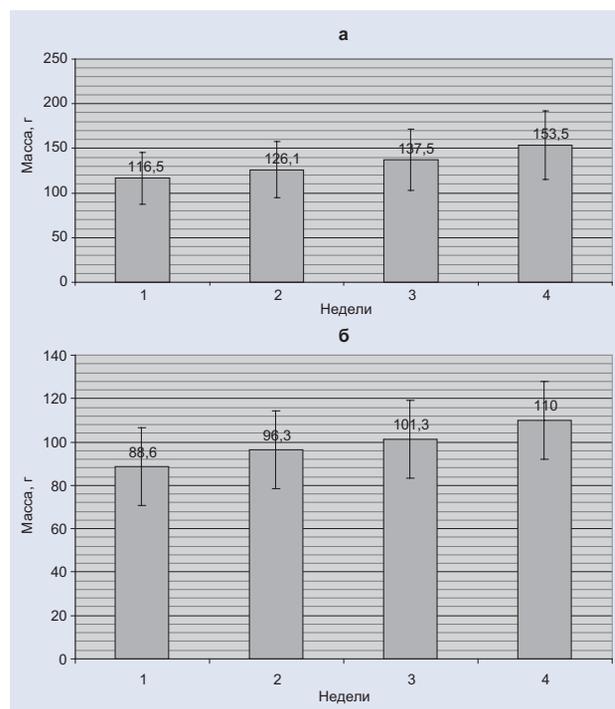


Рисунок. Средняя еженедельная прибавка массы тела на фоне лечения препаратом Карнитен в течение 1 мес у детей в возрасте от 2,5 до 12 мес (а) и от 12 до 22 мес (б).

**Таблица. Динамика уровня свободного карнитина в крови (в мкмоль/л) у недоношенных детей на фоне лечения препаратом Карнитен в течение 1 мес**

Дети	До лечения	После лечения
1	59,47	50,76
2	56,31	49,35
3	16,74	18,34
4	22,95	24,87
5	28,29	29,23
6	32,34	33,16

Согласно данным литературы, одной из причин отставания в физическом развитии у недоношенных детей в первые 2 года жизни является дефицит карнитина [1, 3, 4, 7, 8]. Как правило, карнитиновая недостаточность у таких детей вторична и связана с рядом факторов — исходным дефицитом карнитина в связи с преждевременным прекращением его поступления через плаценту, поздним стартом ферментов на фоне общей незрелости, тяжестью состояния после рождения, требующей проведения многократных курсов антибактериальной терапии, неадекватным питанием и т.д. Помимо этого, незрелость транспортных механизмов, обеспечивающих поступление карнитина в клетку, способствует возникновению парадоксальной ситуации, когда при относительно нормальной или даже повышенной концентрации карнитина в крови имеется выраженный дефицит карнитина в мышцах. Это является причиной угнетения процессов окисления жирных кислот и, следовательно, общего энергетического дефицита и клинически проявляется в виде мышечной слабости, отставания в физическом и психомоторном развитии [3, 6, 8]. Результаты проведенного нами исследования, в частности, наличие клинических симптомов энергетического дефицита при нормальном или даже немного повышенном уровне свободного карнитина в крови; незначительное увеличение или сохранение исходных значений на фоне дополнительного введения карнитина (в виде препарата Карнитен) при наличии благоприятных изменений в клинической картине в виде увеличения общей двигательной активности, улучшения аппетита, увеличения еженедельной прибавки массы, подтверждают указанные выше положения.

Полученные нами результаты статистически достоверны, что, скорее всего, связано с малым количеством детей в выборке, однако четкая тенденция в виде прироста еженедельной прибавки массы тела очевидна. Можно утверждать, что лечение препара-

тами карнитина способствует улучшению показателей физического развития у недоношенных детей в разные возрастные периоды на протяжении первых 2 лет жизни и является оправданным и необходимым. Такие дети нуждаются в дополнительных дотациях карнитина извне, даже при наличии исходных нормальных или несколько повышенных значениях свободного карнитина в крови. В ряде случаев улучшение показателей физического развития приводит к приросту психомоторных навыков, что отмечалось у детей 1-й группы.

В связи с хорошей переносимостью препарата Карнитен в дозировке 100 мг/кг в сутки возможно проведение повторных курсов лечения. Вопрос о возможном увеличении дозы при отсутствии клинического эффекта следует рассматривать индивидуально.

## ВЫВОДЫ

1. Препарат Карнитен можно рекомендовать недоношенным детям раннего возраста, имеющим низкие показатели физического развития, независимо от вида вскармливания и сопутствующей витаминотерапии.

2. Улучшение аппетита, увеличение еженедельной прибавки массы на фоне лечения Карнитеном доказано и подтверждает мнение, что недоношенные дети даже при нормальных показателях свободного карнитина в крови имеют вторичную карнитиновую недостаточность и нуждаются в дополнительных дотациях карнитина.

3. Доза препарата 100 мг/кг в сутки является эффективной; целесообразно проведение повторных курсов лечения на протяжении первых 2 лет жизни ребенка.

4. Побочные эффекты препарата Карнитен минимальны, что делает его достаточно безопасным, а его применение допустимым в педиатрической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брин И.Л. L-карнитин в практике педиатра (обзор литературы). <http://l-carnitin.ru/article5.html>.
2. Николаева Е.А., Сухоруков В.С. К 100-летию открытия карнитина (материалы симпозиума). <http://www.mediasphera.ru/journals/detail/287/4368/>.
3. Schmidt-Sommerfeld E., Penn D., Novak H. Carnitine in human perinatal fat metabolism // J. Perinat. Med. 1985. № 13. P. 14–20.
4. Bonner C.M., DeBrie K.L. Effects of parenteral l-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates // J. Pediat. 1995. Vol. 126. № 2. P. 35–38.
5. Penn D., Ludwigs B. Effect of nutrition on tissue carnitine concentrations in infants of different gestational ages // Biol. Neonate. 1985. № 47. P. 54–58.
6. Schmidt-Sommerfeld E., Penn D., Wolf H. Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition: effect of l-carnitine supplementation // J. Pediat. 1983. Vol. 102. № 6. P. 18–24.
7. Giovannini M., Agostoni C. Is carnitine essential in children? // J. Int. Med. Res. 1991. № 19. P. 34–36.
8. Bowyer B.A., Fleming C.R. Plasma carnitine levels in patients receiving home parenteral nutrition // Am. J. Clin. Nutr. 1986. № 43. P. 27–32.
9. Shortland G.J., Walter J.H., Stroud C. Randomised controlled trial of l-carnitine as a nutritional supplement in preterm infants // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed. 1998. № 78. P. 25–36.

Поступила 13.01.10

**Новые аспекты патогенеза, профилактики и лечения гипонатриемической энцефалопатии у детей****New aspects in the pathogenesis, prevention, and treatment of hyponatremic encephalopathy in children**

M.L. Moritz, J.C. Ayus

Pediat. Nephrol. 2009

Гипонатриемия является одним из самых распространенных нарушений обмена электролитов у детей. За последнее десятилетие было проведено множество исследований и достигнут значительный успех в изучении патогенеза гипонатриемической энцефалопатии, а также ее профилактики и лечения у детей. Недавние исследования показали, что гипонатриемия представляет собой значительно большую опасность, чем считалось ранее. Она наблюдается при очень большом количестве заболеваний и зачастую сопровождается различными неврологическими нарушениями. На сегодняшний день установлено, что большинство нозокомиальных гипонатриемий у детей являются вторичными. Недавние проспективные исследования показали, что потребление 0,9% раствора хлорида натрия в качестве жидкости может предотвратить развитие гипонатриемии.

Установлено, что такие факторы риска, как гипоксия и вовлечение ЦНС, способствуют развитию гипонатриемической энцефалопатии, которая может привести к неврологическим нарушениям даже при средних показателях гипонатриемии. В настоящем исследовании предложено использование парентеральной болюсной терапии с 3% раствором хлорида натрия, что поможет предотвратить опасные последствия гипонатриемии. Кроме того, в статье обсуждаются проблемы, связанные с чрезмерной коррекцией гипонатриемии и предложены меры предотвращения развития таких состояний, в том числе с использованием 1-дезамино-8д-аргинина вазопрессина (1-desamino-8d-arginine vasopressin, dDAVP).

Референт И.М. Асманов