

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КАРНИТИНА У ДЕТЕЙ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Е.А. Николаева, В.С. Сухоруков, А.Н. Семякина, Е.С. Воздвиженская,
Е.В. Тозлиян, П.В. Новиков

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

Резюме.

Проведено сравнительное исследование препаратов Элькар (*L*-карнитин) и карнитина хлорид (рацемическая *DL*-смесь) у детей с наследственными заболеваниями соединительной ткани, сопровождающимися полисистемными признаками нарушений клеточного энергообмена — синдромами Марфана и Элерса-Данло. Показанием к применению препаратов служили данные о нарушении биохимических показателей уровня карнитина в крови. Пр продемонстрирована эффективность применения Элькара для коррекции недостаточности *L*-карнитина и улучшения процессов клеточного энергообмена. В то время как использование для этой цели карнитина хлорида не доказало его достоверно эффективного воздействия на содержание общего *L*-карнитина в крови. Однако имеющиеся в литературе данные и результаты настоящего исследования дают основания рекомендовать при дефиците *L*-карнитина использование препаратов, содержащих только природный *L*-изомер.

Ключевые слова: дети, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, *L*-карнитин, *DL*-карнитин.

Введение.

Важной ролью карнитина в биологических процессах и его участием в патогенезе большого числа наследственных и приобретенных патологических состояний обусловлено повышенное внимание клиницистов к этому биологически активному соединению. Известно, что карнитин обеспечивает транспорт жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий, где осуществляется β -окисление жирных кислот с последующим образованием АТФ. Установлено, что карнитин регулирует интенсивность митохондриального энергообмена путем конъюгации ацильного радикала и высвобождения КоА. Доказано значение карнитина для связывания высокореакционных органических кислот — промежуточных продуктов

окислительных процессов. Указанные токсичные соединения в виде эфиров карнитина выводятся из тканей почками [1, 2].

В организме человека и животных присутствует только *L*-карнитин, именно он является биологически эффективным. *D*-изомер карнитина имеет синтетическое происхождение. Обращают внимание результаты экспериментальных исследований с рацемическим *DL*-карнитином и с чистыми изомерами *D*- и *L*-карнитина, которые показали, что *D*-карнитин — не просто неэффективное или биологически инертное вещество, но представляет собой потенциально токсичную примесь, негативно влияющую на метаболизм путем конкурентного ингибирования процессов усвоения *L*-карнитина и нарушающую его проникновение в клетки [3—5]. В связи с этим Управление по контролю лекарств и пищевых продуктов (ФДА) США еще в 1984 г. запретило импорт данного продукта в США [6]. В настоящее время в большинстве стран мира используют только препараты на основе *L*-карнитина.

Недостаточность карнитина может быть вызвана различными 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 [2].

Вторичный дефицит карнитина встречается гораздо чаще [7—14]. Он 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 желудочно-кишечном тракте, его потерей через почечный 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, энцефалогепатопатии Рейе (после приема салицилатов), у больных с эпилептическими синдромами на фоне лечения препаратами вальпроевой кислоты;
- высокой потребностью в карнитине, вследствие большой значимости β -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.).

В последние годы была продемонстрирована недостаточность карнитина 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 указывают высокий уровень молочной и пировиноградной кислот в крови при высоком соотношении лактат/пируват, увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов 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 [15—17]. Причины низкого уровня карнитина в крови у детей, страдающих указанными заболеваниями, остаются неясными. Однако очевидно, что больные нуждаются в назначении препаратов карнитина.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения препаратов карнитина для медикаментозной коррекции недостаточности карнитина у детей, страдающих моногенными заболеваниями соединительной ткани, — синдромами Марфана и Элерса-Данло.

Характеристика детей и методы исследования

В отделе врожденных и наследственных заболеваний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии были обследованы 18 детей (6 девочек и 12 мальчиков) с моногенной патологией соединительной ткани, в том числе 4 ребенка с синдромом Марфана, 14 — с синдромом Элерса-Данло I-II типов. Возраст больных колебался от 4 до 16 лет, средний возраст составил 11,3 года. Основные жалобы при поступлении в клинику — быстрая утомляемость, мышечная слабость, головная боль.

Генеалогический анализ позволил установить, что у всех детей заболевание унаследовано от одного из родителей.

Клиническое обследование больных включало оценку физического и нервно-психического развития, состояния нервной, сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, органов зрения и слуха. Использовались функциональные методы исследования: электро-, эхокардиография.

В комплекс лабораторного обследования входили следующие методы:

- определение равновесия кислот-оснований крови по методу Андерсена на аппарате «Микро-Аstrup»;

- определение уровня молочной и пировиноградной кислот в крови с помощью энзиматического метода Rollinghoff (1967) натоцак и на фоне стандартного глюкозотолерантного теста (из расчета 1,75 г на 1 кг массы тела, но не более 50 г) на 60-й и 180-й минутах;

- исследование активности ферментов клеточного энергообмена — сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (ГФДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в лимфоцитах цитохимическим методом с определением балльной оценки качественных характеристик гранул ферментов и их соотношений (ГФДГ/СДГ, ГДГ/СДГ, ГФДГ/ГДГ);

- определение содержания общего *L*-карнитина в крови до и после лечения препаратами карнитина энзиматическим методом с использованием коммерческих наборов (Roche, Germany); для контроля была использована сыворотка крови 10 детей, проходивших обследование в стационаре и не имевших клинических признаков недостаточности карнитина.

Для лечения больных с установленной недостаточностью *L*-карнитина были использованы элькар и карнитина хлорид — препараты карнитина для перорального применения.

Элькар представляет собой 20% раствор *L*-карнитина.

Карнитина хлорид — 20% раствор *D, L*-карнитина хлорида.

Результаты и обсуждение

При обследовании у всех больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани была выявлена типичная для этой патологии клиническая симптоматика: у детей с синдромом марфана отмечались высокорослость, астеническое телосложение, низкая масса тела, арахнодактилия, воронкообразная деформация грудной клетки, аневризма аорты, пролапс митрального клапана, подвывих хрусталиков; у пациентов с синдромом Элерса-Данло наблюдались повышенная растяжимость кожи, келоидные и «папиросные» рубцы, изменения опорно-двигательного аппарата (кифосколиозы, деформации грудной клетки, плоскостопие, гиперподвижность суставов), сердечно-сосудистые нарушения (пролапс митрального и трикуспидального клапанов, расширение полостей сердца, аритмии) и миопия.

Обращало внимание, что у всех больных отмечались клинические проявления, свидетельствующие о недостаточности клеточной биоэнергетики: низкая толерантность к физиче-

ским нагрузкам, мышечная гипотония и гипотрофия, снижение мышечной силы, мигреноподобная головная боль.

Лабораторное обследование детей позволило выявить основные биохимические признаки митохондриальной дисфункции. Содержание молочной и пировиноградной кислот в крови как натощак, так и после нагрузки глюкозой было достоверно увеличено. Отмечалось повышение соотношения лактат/пируват натощак и через 3 ч после нагрузки, снижение активности ГФДГ и ГДГ в лимфоцитах (табл. 1). Уровень общего *L*-карнитина в крови у всех больных был снижен до 8,8—32,7 мкмоль/л ($M \pm m$ 19,2 \pm 2,26 мкмоль/л). У 10 детей контрольной группы, не имевших клинических признаков уровень *L*-карнитина колебался от 41,1 до 148,9 мкмоль/л и в среднем был равен 72,8 \pm 11,7 мкмоль/л. Изученные лабораторные показатели у больных с синдромами Марфана и Элерса-Данло не различались.

Всем больным с установленной недостаточностью *L*-карнитина была осуществлена коррекция выявленных нарушений, для чего были использованы два различных лекарственных препарата. В 1-ю группу вошли 9 детей (2 ребенка с синдромом Марфана и 7 — с синдромом Элерса-Данло), которые для коррекции уровня карнитина в крови получили элькар в дозе 20 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 14 дней, Во 2-ю группу — также 9 детей (2 ребенка с синдромом Марфана и 7 — с синдромом Элерса-Данло), которым для ликвидации недостаточности *L*-карнитина был назначен карнитина хлорид в дозе 20 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 14 дней. По возрасту, тяжести основного заболевания, начальному содержанию общего карнитина в крови, уровню молочной кислоты в крови и показателям активности ферментов клеточной биоэнергетики в лимфоцитах пациенты двух групп не различались (табл. 2). У детей 1-й группы отмечались более высокие показатели отношения лактат/пируват в крови через 1 ч после нагрузки ($p < 0,03$) и тенденция к увеличению этого показателя натощак и через 3 ч после нагрузки, у детей 2-й группы наблюдалось более высокое содержание пировиноградной кислоты в крови натощак ($p < 0,01$) и тенденция к его повышению после нагрузки глюкозой. В обеих группах препараты карнитина применялись в качестве монотерапии, других лекарственных средств больные не получали.

За время 14-дневного приема препаратов карнитина не наблюдалось каких-либо побочных клинических эффектов их воздействия. Напротив, через 4—7 дней от начала лечения у больных отмечалось улучшение самочувствия, снижение утомляемости, улучшение концентрации внимания. Через 2 нед после назначения препаратов был осуществлен контроль за изменением уровня *L*-карнитина в крови и показателями активности ферментов клеточного энергообмена в лимфоцитах.

У всех детей 1-й группы уровень общего *L*-карнитина в крови повысился. В результате его среднее содержание достоверно увеличилось с $16,4 \pm 3,31$ до $40,8 \pm 7,70$ мкмоль/л ($p < 0,008$). Во 2-й группе уровень общего *L*-карнитина в крови повысился у 8 из 9 детей. В то же время у одного ребенка 6 лет с синдромом Элерса-Данло содержание *L*-карнитина значительно снизилось (с 25,7 до 9,7 мкмоль/л). В среднем в этой группе детей уровень карнитина повысился с $21,8 \pm 2,86$ до $45,2 \pm 11,11$ мкмоль/л, однако различия не вышли на уровень достоверности ($p = 0,07$).

Сравнительный анализ показал, что у пациентов 1-й группы содержание общего *L*-карнитина в крови после лечения элькаром достигло $280,7 \pm 49,39\%$ от исходного, а повышение уровня *L*-карнитина составило $180,7 \pm 49,39\%$ к начальному уровню. У детей 2-й группы эти показатели были ниже — $223,1 \pm 60,42$ и $123,1 \pm 60,42\%$ соответственно (различия между группами недостоверны).

На фоне терапии препаратами карнитина у детей обеих групп отмечалось улучшение цитохимических параметров: достоверное повышение активности ГФДГ и ГДГ, улучшение качественных характеристик гранул (достоверное снижение балльной оценки), достоверное снижение отношения ГФДГ/СДГ, свидетельствующее об интенсификации аэробных процессов. Улучшились количественные и качественные показатели СДГ и ЛДГ, однако их динамика не достигла уровня достоверности (табл. 3).

Сравнительный анализ параметров активности изученных ферментов после лечения не выявил различий между группами детей, получивших различные препараты карнитина. Также не установлено различий в динамике клинического состояния больных.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало несомненную эффективность применения элькара для коррекции недостаточности *L*-карнитина и улучшения процессов клеточного энергообмена у детей с моногенными болезнями соединительной ткани. В то время как использование для этой цели карнитина хлорида не доказало его эффективного воздействия на содержание общего *L*-карнитина в крови в связи с отрицательной реакцией у одного из обследованных больных. У других детей этой группы установлено положительное влияние карнитина хлорида на процессы клеточной биоэнергетики, что обусловлено, по-видимому, присутствием в рацемическом препарате 50% *L*-изомера. Очевидно, необходимо продолжить изучение сравнительной эффективности лекарственных средств для выработки оптимальной тактики ведения больных с недостаточностью *L*-карнитина. Однако имеющиеся в литературе данные и результаты настоящего исследования дают основания рекомендовать при дефиците *L*-карнитина использование препаратов, содержащих только природный изомер.

Таблица 1. Результаты лабораторного обследования детей с моногенными болезнями соединительной ткани

Показатель	Больные с моногенной патологией соединительной ткани (n=18)	Дети контрольной группы (n=10)	<i>p</i>
Уровень общего карнитина в крови до лечения, мкмоль/л	19,2±2,26	72,8±11,7	<0,001
Содержание лактата в крови, ммоль/л:			
натощак,	2,3±0,12	1,2±0,04	<0,001
через 1 ч после нагрузки	2,9±0,19	1,7±0,05	<0,001
через 3 ч после нагрузки	2,9±0,21	1,2±0,04	<0,001
Содержание пирувата в крови, ммоль/л:			
натощак	0,16±0,018	0,09±0,004	<0,002
через 1 ч после нагрузки, ммоль/л	0,20±0,020	0,11±0,006	<0,002
через 3 ч после нагрузки, ммоль/л	0,17±0,016	0,09±0,003	<0,001
Отношение лактат/пируват в крови, ммоль/л:			
натощак	20,0±3,46	13,5±0,49	<0,05
через 1 ч после нагрузки	19,7±2,59	19,4±4,71	>0,05
через 3 ч после нагрузки	21,4±3,05	13,6±0,12	<0,005
Активность ферментов в лимфоцитах, Е:			
СДГ	18,1±1,24	20,2±0,52	>0,05
ГФДГ	9,7±0,77	12,6±0,37	<0,03
ГДГ	7,9±0,67	12,4±0,57	<0,002
ЛДГ	13,2±0,72	14,3±0,75	>0,05

Таблица 2. Сравнительная характеристика обследованных групп детей

Показатель	Дети, получившие Элькар (n=9)	Дети, получившие карнитина хлорид (n=9)	<i>p</i>

Возраст, годы	10,8±1,27	11,7±1,07	>0,05
Уровень общего карнитина в крови до лечения, мкмоль/л	16,4±3,31	21,8±2,86	>0,05
Содержание лактата в крови, ммоль/л:			
натощак	2,2±0,19	2,3±0,19	>0,05
через 1 ч после нагрузки	3,1±0,27	2,7±0,35	>0,05
через 3 ч после нагрузки	3,2±0,29	2,4±0,25	>0,05
Содержание пирувата в крови, ммоль/л:			
натощак	0,11±0,019	0,22±0,024	<0,01
через 1 ч после нагрузки	0,16±0,036	0,24±0,024	>0,05
через 3 ч после нагрузки	0,14±0,022	0,21±0,027	>0,05
Соотношение лактат/пируват в крови, ммоль/л:			
натощак	27,0±5,56	10,1±1,27	<0,05
через 1 ч после нагрузки	25,4±3,58	11,7±1,55	<0,03
через 3 ч после нагрузки	27,3±4,44	13,1±2,30	>0,05
Активность ферментов в лимфоцитах, Е:			
СДГ	19,4±0,75	16,4±2,81	>0,05
ГФДГ	10,3±0,77	8,5±1,93	>0,05
ГДГ	7,2±0,48	9,3±1,78	>0,05
ЛДГ	12,7±0,35	14,1±2,13	>0,05

Таблица 3. Цитохимические показатели (в лимфоцитах) у детей с моногенными болезнями соединительной ткани до и после лечения препаратами карнитина ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения
СДГ, Е	18,1±1,2	18,75±0,7
ГФДГ, Е	9,7±0,8*	11,04±0,1**
ГДГ, Е	7,9±0,7*	10,2±0,15**
ЛДГ, Е	13,2±0,7	12,88±0,05
Качественная оценка, баллы	1,0±0,7*	0,1±0,015**
ГФДГ/СДГ	0,67±0,5*	0,55±0,01**
ГДГ/СДГ	0,7±0,15	0,7±0,02

ГФДГ/ГДГ	1,0±0,2	0,85±0,1
----------	---------	----------

Примечание.

Достоверные отличия ($p < 0,05$): * — с контролем; ** — с результатами до лечения.

Литература

1. *Eaton S., Bartlett K., Pourfarzam M.* Mammalian mitochondrial β -oxidation. *Biochem J* 1996; 320: 345—357.
2. *Bartlett K., Pourfarzam M.* Inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation. *Curr Pediat* 1997; 7: 118—122.
3. *Borum R., Fisher K.D.* Health Effects of Dietary Carnitine. Life Science Research Office Federation of American Societies for Experimental Biologó. Bethesda, Maryland 1983; 58.
4. *Meier J.* D-Carnitin, harmlos? In R. Gitzelmann, K. Baerlocher, B. Steinmann (eds.). *Carnitin in der Medizin.* Schattauer, Stuttgart 1987; 101—104.
5. *Shennan D.B., Grant A., Ramsay R.R. et al.* Characteristics of L-carnitine transport by lactating rat mammary tissue. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1393: 49—56.
6. FDA Regulatory procedures Manual: Automatic Detention of Carnitine, part 9. 1984; 9—79.
7. *Mandel H., Africk D., Blitzer M., Shapira E.* The importance of recognizing secondary carnitine deficiency in organic acidemias: case report in glutaric acidemia type II. *J Inherit Metab Dis* 1988; 11: 4: 397—402.
8. *Stanley C.A., Berry G.T., Bennett M.J. et al.* Renal handling of carnitine in secondary carnitine deficiency disorders. *Pediat Res* 1993; 34: 89—97.
9. *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—104.
10. *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—255.
11. *Plochl E., Sperl W., Wermuth B., Colombo J.P.* Carnitine deficiency and carnitine therapy in a patient with Rett syndrome. *Klin Padiat* 1996; 208: 3: 129—134.
12. *Pons R., Roig M., Riudor E. et al.* The clinical spectrum of long-chain-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediat Neurol* 1996; 14: 3: 236—243.
13. *Леонтьева И.В.* Роль L-карнитина в метаболизме миокарда и возможности его применения для лечения заболеваний сердца. *Научный обзор. М* 2002; 31.
14. *Брин И.Л.* Элькар в педиатрии. *Научный обзор. М* 2004; 28.

15. *Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Новиков П.В. и др.* Нарушения процессов клеточной биоэнергетики у детей с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данло) и методы их терапевтической коррекции. Мед генетика 2002; 4: 186—190.

16. *Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Семячкина С.В. и др.* Медикаментозная коррекция нарушений клеточной биоэнергетики у больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данло). Педиатр фармакол 2003; 1: 41—44.

17. *Харабадзе М.Н., Улас В.Ю., Добрынина Э.В. и др.* Фармакологическая коррекция митохондриальных нарушений при синдроме Ретта у детей. Педиатр фармакол 2003; 1: 45—49.

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

Адрес для корреспонденции:

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

Тел. (095) 483-2557

E-mail: enikolaeva@pedklin.ru

© Коллектив авторов, 2005