

Крамарев С.А., Закордонец Л.В.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Kramarev S., Zakordonets L.
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Перспективы и важность применения L-карнитина в педиатрии*

Prospects and Importance of Using L-Carnitine in Pediatrics

Резюме

В статье представлен обзор данных литературы о роли L-карнитина для живых организмов. Описаны проявления первичной и вторичной недостаточности карнитина, показания для назначения препаратов, содержащих L-карнитин, детям разных возрастных групп. Представлены результаты клинических и экспериментальных данных использования L-карнитина при инфекционных заболеваниях. Основанием для введения препаратов L-карнитина является их прямое воздействие на метаболические процессы, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие на клеточный и гуморальный иммунитет, антигипоксическая и дезинтоксикационная активность.

Ключевые слова: L-карнитин, недостаточность карнитина, дети, иммунитет, картан.

Abstract

The article provides an overview of literature data about the role of L-carnitine for living organisms. There are described the manifestations of primary and secondary carnitine deficiency, indications for prescribing preparations that contain L-carnitine in children of different age groups. The results of clinical and experimental data on the use of L-carnitine for treatment of infectious diseases are presented. The basis for the administration of L-carnitine preparations is their direct effect on metabolic processes, anti-inflammatory and immunomodulatory effects on cellular and humoral immunity, antihypoxic and detoxifying activity.

Keywords: L-carnitine, carnitine deficiency, children, immunity, cartan.

Последние годы все больший интерес привлекает использование препаратов, содержащих производное аминокислотной кислоты – L-карнитин, или левокарнитин (бутират 3-гидрокси-4-N-триметиламмония).

L-карнитин – это природное вещество, родственное витаминам группы В, которое присутствует как натуральный компонент в тканях животных, в микроорганизмах и растениях. Это низкомолекулярное

*На правах рекламы.

соединение, которое принимает активное участие в энергообеспечении организма, обладает дезинтоксикационным, антигипоксическим и антиоксидантным эффектами. Около 10–20% необходимого количества карнитина синтезируется в печени и почках, остальные потребности покрываются за счет всасывания в кишечнике или реабсорбции в почечных канальцах [1]. По данным литературы, стандартное меню взрослого человека способно обеспечить только 1/3 потребностей в карнитине. Наибольшее количество карнитина содержат мясомолочные и рыбные продукты. Потребность в карнитине усиливается при стрессовых ситуациях, инфекционных заболеваниях, нарушении функции почечных канальцев, патологии печени, кишечника [2].

L-карнитин – главный регулятор метаболизма жирных кислот в организме и единственный переносчик длинноцепочечных жирных кислот через мембрану митохондрий в матрикс [3]. Внутри митохондрий жирные кислоты подвергаются β -окислению до ацетил-КоА, являющегося субстратом для образования АТФ в цикле Кребса [4]. Ацетил-КоА используется для обеспечения процессов глюконеогенеза, образования кетонных тел, синтеза холина и его эфиров. Кроме этого, кетонные тела являются дополнительным источником энергии для периферических тканей и головного мозга.

В условиях повышенного катаболизма (например, при инфекционных заболеваниях, усиленных физических или эмоциональных нагрузках) после истощения запасов углеводов липиды становятся главным источником синтеза АТФ в организме.

Таким образом, левокарнитин прямо или косвенно участвует в большинстве энергетических процессов, его наличие обязательно для окисления жирных кислот, аминокислот, углеводов и кетонных тел. Наибольшая концентрация левокарнитина определяется в мышечной ткани, миокарде и печени. Левокарнитин играет важную роль в сердечном метаболизме, поскольку окисление жирных кислот зависит от наличия достаточного количества данного вещества. Экспериментальные исследования показали, что при некоторых условиях, таких как стресс, острая ишемия, миокардит и т. п., возможно снижение уровня левокарнитина в миокардиальной ткани.

В клинических и экспериментальных условиях доказано, что L-карнитин оказывает иммуномодулирующее действие на гуморальный и клеточный иммунитет. Добавление L-карнитина восстанавливает ферментные системы макрофагов и лимфоцитов, нормализует показатели фагоцитарной активности нейтрофилов. Продemonстрировано участие L-карнитина в синтезе лимфоцитами внутриклеточного ацетилхолина, который способен ингибировать фактор некроза опухоли-альфа, отвечающий за развитие системного воспалительного ответа [5].

В высоких дозах L-карнитин способен активировать альфа-глюкокортикоидные рецепторы, проявляя торможение высвобождения TNF-альфа и IL-12 из моноцитов, стимулируя эритропоэз [6].

Добавление L-карнитина в рацион цыплят усиливало выработку иммуноглобулина G (Ig G) после вакцинации [7]. Это может иметь практическое значение для повышения защитного иммунитета при вакцинации у детей и взрослых. При добавлении новорожденным цыплятам

L-карнитина в течение 4 недель повышался относительный вес тимуса и усиливался гуморальный ответ на митоген [8].

У свиней при добавлении к рациону L-карнитина в дозе 250 мг/кг корма в течение 10 недель повышалась концентрация лейкоцитов и лимфоцитов в крови [9]. Введение L-карнитина значительно улучшало функцию нейтрофилов, усиливало их хемотаксическую и фагоцитарную активность, восстанавливало реакцию гиперчувствительности замедленного типа, концентрацию Ig A и G, снижало продукцию супероксид-аниона у старых крыс [10]. Также у них восстанавливался пролиферативный ответ лимфоцитов и литическая активность макрофагов [11].

Карнитин способен регулировать иммунный ответ при воспалительных заболеваниях. Например, у грызунов добавление карнитина значительно подавляло индуцированную липополисахаридами продукцию цитокинов, улучшая их выживаемость во время кахексии и септического шока [12]. Введение L-карнитина в дозе 200 мг/кг массы тела внутрибрюшинно улучшало иммунный ответ у мышей, подвергшихся воздействию низкочастотного магнитного поля высокой интенсивности [13].

L-карнитин ингибирует апоптоз лейкоцитов [14], CD4+ и CD8+ клеток [15]. Кроме этого, было выявлено, что добавление карнитин-содержащей формулы (альфа-токоферол, альфа-липоевая кислота, кофермент Q(10), карнитин и селенометионин) здоровым людям модулирует процесс апоптоза [16]. L-карнитин и его производные уменьшают апоптоз через митохондриальный путь [17], и это, по-видимому, связано с подавлением трансдукции проапоптотического сигнала Fas и подавлением генерации церамида, который является эндогенным медиатором апоптоза [18]. Этот антиапоптотический эффект карнитина наблюдали в различных тканях и клетках: в нейронах, кардиомиоцитах, гепатоцитах, клетках костного мозга, спинного мозга и митохондриях, в клетках почечных канальцев [19].

Было показано, что дефицит карнитина приводит к гиперактивации CD4+ T-клеток и усилению продукции Th1, IFN- γ [20], усилению апоптоза эритроцитов, атрофии ворсинок слизистой оболочки кишечника, воспалению и повреждению кишечника [21]. У мышей с дефицитом переносчика карнитина (OCTN2) развивается спонтанная атрофия эпителиальных клеток кишечника и воспаление толстой кишки [22]. Обработка тканей L-карнитином значительно подавляла функцию CD4+ T-клеток, что оценивалось синтезом маркеров активации, пролиферации и продукции цитокинов [20]. L-карнитин оказывает защитное действие на слизистую кишечника, предотвращая продукцию свободных радикалов [19].

Также L-карнитин предотвращает повреждение ДНК и повышение неферментативных и ферментативных уровней антиоксидантов [19].

L-карнитин связывает продукты перекисного окисления липидов, уксусную и другие органические кислоты [23]. Антиоксидантное действие вещества способствует детоксикации ксенобиотиков, имея особое значение при интоксикации организма и нарушении функции печени и/или почек. L-карнитин играет важную роль в стабилизации клеточных мембран [24].

Таким образом, карнитин способен защищать клетки от опосредованного окислителями воспаления и повреждения благодаря своей способности активировать антиоксидантную защиту и оптимизировать передачу сигналов окислительно-восстановительного потенциала [25]. L-карнитин обладает выраженными противовоспалительными свойствами за счет подавления TNF-α и ингибирования NF-κB. Это имеет важное значение при лечении инфекционных и воспалительных заболеваний [25].

Получены хорошие результаты при добавлении L-карнитина пациентам с вирусными миокардитами, сердечной недостаточностью и другими поражениями миокарда. При добавлении к лечению 60 детей с тяжелой формой энтеровирусной инфекции (HFMD) L-карнитина уже к 3-му дню лечения достоверно снижались уровни натрийуретического пептида головного мозга и N-концевого натрийуретического пептида в сыворотке крови ($p < 0,05$), улучшалась сердечная функция, что способствовало снижению тяжести заболевания и улучшало его исход [26].

При лечении детей с поражением миокарда на фоне энтеровирусной инфекции, вызванной вирусом Коксаки A16, добавление L-карнитина достоверно приводило к снижению показателей зимограммы миокарда, малонового диальдегида (MDA) и факторов апоптоза sFas и sFasL, при этом значительно увеличивались уровни супероксиддисмутазы (SOD) ($p < 0,05$) [27]. При этом уровень SOD обратно пропорционально коррелировал с уровнем аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы (LDH), CK и креатинкиназы-MB (CK-MB) ($r = -0,437, -0,364, -0,397$ и $-0,519$ соответственно; $p < 0,05$). Таким образом, L-карнитин оказывает хороший защитный эффект на миокард у детей с HFMD, вызванным вирусом Коксаки A16, возможно, за счет удаления свободных радикалов кислорода и ингибирования апоптоза кардиомиоцитов.

При дефиците карнитина в крови накапливается большое количество жирных кислот, окисление которых сопровождается образованием в организме токсичных соединений и свободных радикалов. При этом усиливается потребление глюкозы, что может привести к развитию гипогликемии и гипоксии из-за высокой потребности в кислороде при аэробном окислении глюкозы.

В условиях гипоксии карнитин выводит токсические метаболиты жирных кислот из митохондрий, переводя метаболизм клетки на окисление глюкозы, проявляя таким образом антигипоксическое действие.

Левокарнитин также повышает работоспособность, аппетит, ускоряет рост, уменьшает выраженность симптомов физического и психического перенапряжения, оказывает нейро-, гепато- и кардиопротекторное действие [28].

Главными органами-мишенями при недостаточности карнитина служат скелетные мышцы и миокард, также поражаются клетки головного мозга, печень и почки.

Левокарнитин всасывается клетками слизистой оболочки тонкого кишечника и относительно медленно входит в кровяное русло, что, вероятно, связано с активным транслюминальным механизмом.

Биодоступность левокарнитина (0,5–6 г) составляет 14–18% от дозы, а неабсорбированный L-карнитин разлагается микроорганизмами в толстом кишечнике. L-карнитин и его короткоцепочечные

эфирные не связываются с белками плазмы, и, хотя клетки крови содержат L-карнитин, скорость распределения между эритроцитами и плазмой чрезвычайно низкая в цельной крови. После внутривенного введения начальный объем распределения L-карнитина обычно составляет около 0,2–0,3 л/кг, что соответствует объему внеклеточной жидкости. После внутривенного введения однократной дозы (0,5 г) ацетил-L-карнитин быстро, но не полностью гидролизует, и концентрации ацетил-L-карнитина и L-карнитина возвращаются к исходному уровню в течение 12 часов [29].

Левокарнитин выводится главным образом с мочой. Скорость выведения прямо пропорциональна концентрации карнитина в крови [29].

Выделяют первичный и вторичный дефицит карнитина. Первичный дефицит обусловлен генетически детерминированным аутосомно-рецессивным дефектом транспорта карнитина в клетки и ткани. Системная форма болезни проявляется резкой мышечной слабостью и гипотонией, тяжелой кардиомиопатией, жировой дистрофией печени и почек. При мышечной форме у пациентов преимущественно наблюдаются признаки миопатии. Морфологическое исследование выявляет накопление липидов в мышечной ткани [30]. Вторичный дефицит карнитина может быть вызван недостаточным поступлением карнитина с пищей, нарушением его всасывания и усвоения, истощением запасов при инфекционных и стрессовых ситуациях. Особенно быстро недостаточность карнитина формируется у детей раннего возраста. Биосинтез карнитина у детей резко снижен в связи с небольшой мышечной массой, а поступление карнитина с обычными пищевыми продуктами не способно поддержать достаточный его уровень в крови и тканях. Вторичный дефицит карнитина часто встречается у пациентов на гемодиализе при хронической почечной недостаточности, после резекции кишечника, при тяжелых инфекционных заболеваниях, болезнях печени. Поэтому таким группам пациентов оправдано дополнительное введение левокарнитина.

Основные причины дефицита карнитина в детском организме:

- наследственные заболевания обмена веществ;
 - искусственное и смешанное вскармливание;
 - отсутствие мяса и мясных продуктов в пищевом рационе в первый год жизни;
 - длительная безбелковая диета;
 - отсутствие развитой ферментной системы, участвующей в биосинтезе карнитина;
 - потеря карнитина при поносе, избыточном диурезе;
 - наследственная патология почек;
 - выраженные ожоги, сепсис, обширные хирургические операции на органах пищеварительного тракта;
 - инфекционные заболевания.
- Дефицит карнитина вызывает:
- нарушение энергетического обмена в сердце;
 - снижение сократительной способности миокарда;
 - уменьшение устойчивости к ишемии;
 - нарушение сердечной деятельности;
 - отложение липидов в сосудах, липидоз сердца;

- мышечную слабость;
- гипотонию;
- быструю физическую и умственную утомляемость;
- торможение функции ферментных систем;
- задержку роста и массы тела;
- задержку психомоторных функций.

Значение левокарнитина в педиатрии

В периоде новорожденности левокарнитин устраняет дефицит веса и роста, улучшает адаптацию к окружающей среде, укрепляет условные и безусловные рефлексы, повышает устойчивость тканей к гипоксии. Рекомендуется назначать при:

- гипотрофии и гипоксии новорожденных, последствиях родовой травмы и асфиксии;
- респираторном дистресс-синдроме;
- слабости пищевого рефлекса;
- выхаживании недоношенных детей, находящихся на парентеральном питании.

В грудном периоде левокарнитин ускоряет метаболизм жиров, предотвращает потерю белков и углеводов, повышает запасы энергии, улучшает нервную проводимость, повышает мышечный тонус при рахите, анемии, отставании в физическом и умственном развитии.

В дошкольном и школьном периодах левокарнитин помогает быстрой адаптации после инфекционных и соматических заболеваний, укрепляет иммунитет, выступая в качестве адаптогена, повышая мышечную массу, улучшая двигательную активность. Также регулирует психомоторные и сенсорные функции, улучшает память, повышает аппетит, снижает избыточную массу тела и устраняет липидоз клеток, нормализует повышенный основной обмен, являясь частичным антагонистом тироксина. Показан при:

- дефиците массы тела у детей и подростков до 16 лет, физическом истощении;
- быстрой умственной и физической утомляемости, хронической усталости;
- отставании психического развития;
- анорексии, потери аппетита;
- гипогликемической и гипокетоновой энцефалопатии, ожирении;
- легкой форме тиреотоксикоза у детей;
- инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной природы.

Одним из препаратов левокарнитина, представленных на рынке Украины, для лечения первичной и вторичной карнитиновой недостаточности у взрослых и детей является КАРТАН (Греция). Препарат представлен в двух формах: ампулы для внутривенного введения (в 1 мл 200 мг левокарнитина) и раствор для орального применения по 10 мл. Препарат можно применять у детей с первых дней жизни, в том числе и у недоношенных малышей. Опыт использования препарата в клинической практике показал высокий профиль безопасности и эффективности [31].

ЛИТЕРАТУРА

- Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Il'ina A.A. (1998) Klinicheskie proyavleniya narushenij kletochного energoobmena pri somaticheskikh zabolevaniyah u detej [Clinical manifestations of violations of cellular energy exchange in somatic diseases in children]. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*, no 2, pp. 27–33.
- Caregorodcev A.D., Suhorukov V.S. (2012) Mitochondrial'naya medicina – problemy i zadachi [Mitochondrial medicine – problems and tasks]. *Ros. Vestn. Perinatol. i pediatrii*, no 57(4/2), pp. 4–13.
- Mancinelli et al. (2007) Urinary excretion of L-carnitine and its short-chain acetyl-L-carnitine in undergoing carboplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol.*, vol. 60(1), pp. 19–26.
- Hoppel Ch. (2003) The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis.*, vol. 41, pp. 4–12.
- Fujii T., Takada-Takatori Y., Kawashima K. (2008) 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.*, vol. 106, pp. 186–192.
- Alesci S., De Martino M.U., Kino T., Ilias I. (2004) L-Carnitine is a modulator of the glucocorticoid receptor alpha. *Ann N Y Acad Sci.*, vol. 1024, pp. 147–152.
- Sezen O., Ertekin M.V., Demircan B., Karslioglu I., Erdogan F. (2008) Vitamin E and L-carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced brain and retinal damages. *Neurosurg Rev.*, vol. 31, pp. 205–213.
- Naziroglu M., Gumral N. (2009) Modulator effects of L-carnitine and selenium on wireless devices (2.45 GHz)-induced oxidative stress and electroencephalography records in brain of rat. *Int J Radiat Biol.*, vol. 85, pp. 680–689.
- De Sotomayor M., Bueno R., Pérez-Guerrero C., Herrera M.D. (2007) Effect of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on endothelial function of small mesenteric arteries from SHR. *J Vasc Res.*, vol. 44, pp. 354–364.
- De Sotomayor M.A., Mingorance C., Rodriguez-Rodriguez R., Marhuenda E., Herrera M.D. (2007) L-carnitine and its propionate: improvement of endothelial function in SHR through superoxide dismutase-dependent mechanisms. *Free Radic Res.*, vol. 41, pp. 884–891.
- Pingitore A., Lima G.P., Mastorci F., Quinones A., Iervasi G. (2015) Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition*, vol. 31, pp. 916–922.
- Pandareesh M.D., Anand T. (2013) Ergogenic effect of dietary L-carnitine and fat supplementation against exercise induced physical fatigue in Wistar rats. *J Physiol Biochem.*, vol. 69, pp. 799–809.
- Bucoli S.A., De Abreu L.C., Valenti V.E., Vannucchi H. (2012) Carnitine supplementation effects on nonenzymatic antioxidants in young rats submitted to exhaustive exercise stress. *J Strength Cond Res.*, vol. 26, pp. 1695–1700.
- Boyacioglu M., Turgut H., Akgullu C., Eryilmaz U., Kum C. (2014) The effect of L-carnitine on oxidative stress responses of experimental contrast-induced nephropathy in rats. *J Vet Med Sci.*, vol. 76, pp. 1–8.
- Aydogdu N., Atmaca G., Yalcin O., Taskiran R., Tastekin E. (2006) Protective effects of L-carnitine on myoglobinuric acute renal failure in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, vol. 33, pp. 119–124.
- Sayed-Ahmed M.M., Darweesh A.Q., Fatani A.J. (2010) Carnitine deficiency and oxidative stress provoke cardiotoxicity in an ifosfamide-induced Fanconi syndrome rat mode. *Oxid Med Cell Longev.*, vol. 3, pp. 266–274.
- Briehl M.M. (2015) Oxygen in human health from life to death – An approach to teaching redox biology and signaling to graduate and medical students. *Redox Biol.*, vol. 5, pp. 124–139.
- Scapagnini G., Ravagna A., Bella R., Colombrita C., Pennisi G. (2002) Long-term ethanol administration enhances age-dependent modulation of redox state in brain and peripheral organs of rat: protection by acetyl carnitine. *Int J Tissue React.*, vol. 24, pp. 89–96.
- Surai P.F. (2015) Carnitine Enigma: From Antioxidant Action to Vitagene Regulation. Part 2. Transcription Factors and Practical Applications. *J. Veter Sci Med.*, vol. 3, pp. 1–14.
- Atalay Guzel N., Erikoglu Orer G., Sezen Bircan F., Coskun Cevher S. (2015) Effects of acute L-carnitine supplementation on nitric oxide production and oxidative stress after exhaustive exercise in young soccer players. *J Sports Med Phys Fitness*, vol. 55, pp. 9–15.
- Mingorance C., Rodriguez-Rodriguez R., Justo M.L., Herrera M.D., de Sotomayor M.A. (2011) Pharmacological effects and clinical applications of propionyl-L-carnitine. *Nutr Rev.*, vol. 69, pp. 279–290.
- Lee B.J., Lin J.S., Lin Y.C., Lin P.T. (2015) Anti-inflammatory effects of L-carnitine supplementation (1000 mg/d) in coronary artery disease patients. *Nutrition*, vol. 31, pp. 475–479.
- Gruber I., Schaffer S., Halliwell B. (2008) The mitochondrial free radical theory of ageing. Where do we stand? *Frontiers in Bioscience*, vol. 13, pp. 6554–79.
- Biolo G., Stulle M., Bianco F., Mengozzi G., Rocco Barazzoni, Alfonso Vasile, Giovanni Panzetta, Gianfranco Guarneri (2008) Insulin action on glucose and protein metabolism during L-carnitine supplementation in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.*, vol. 23(3), pp. 991–7.
- Ames B.N., Liu J. (2004) Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine. *Ann N Y Acad Sci.*, vol. 1033, pp. 108–116.
- Yan-Zhu PAN, Chun-Lan SONG, Yan-Jun GUO, Ling-Ling WANG, Ya-Jie CUI, Yi-Fan REN (2018) Effects of L-carnitine on serum levels of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac function in children with severe hand-foot-mouth disease. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, vol. 20(8), pp. 635–640.
- Ya-Jie Cui, Chun-Lan Song, Fang Chen, Peng Li, Yi-Bing Cheng (2017) Myocardial protective effect of L-carnitine in children with hand, foot and mouth disease caused by Coxsackie A16 virus. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, vol. 19(8), pp. 908–912.
- Yu Cao, Chuan-ji Hao, Chen-jing Wang, Peng-li Li (2013) Urinary excretion of L-carnitine, acetyl-L-carnitine, propionyl-L-carnitine and their antioxidant activities after single dose administration of L-carnitine in healthy subjects. *Braz. J. Pharm. Sci.*, vol. 49, pp. 185–191.
- Ivanova M.D. (2014) Rol' levokarnitina v sistemnoj terapii pacientov razlichnogo profilya i pacientov na hronicheskom gemodialize [Role of L-carnitine in the system therapy of patients of various profile and patients on chronic hemodialysis]. *Pochki*, no 1, pp. 81–84.
- Nikolaeva E.A., Ledyayev M.Ya., Klyuchnikov S.O. (2008) Nedostatochnost' karnitina u detej: prichiny vozniknoveniya, profilaktika i lechenie [Carnitine insufficiency in children: causes, prevention, and treatment]. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*, pp. 3–44.
- Lepesova M.M., Isabekova A.A., Kazakenova A.K., Sagimbekova A.K., Abil'daev S.T. (2011) Nejrometabolicheskaya terapiya pri zabolevaniyah nervnoj sistemy u detej rannego vozrasta [Neurometabolic therapy in diseases of the nervous system in young children]. *Nauka o zhizni i zdorov'e*, pp. 17–19.

Поступила/Received: 04.11.2020
Контакты/Contacts: добавить e-mail.