



ФГБУ  
«Московский  
НИИ педиатрии  
и детской  
хирургии»  
Минздрава России

# Актуальные вопросы лечения митохондриальных нарушений

Д.м.н., проф. В.С. СУХОРУКОВ

*В последнее время активно развивается учение о полисистемных нарушениях клеточного энергообмена. Ядро этой области медицины составляют сравнительно редкие наследственные заболевания, в основе которых лежат мутации генов, ответственных за митохондриальные белки (синдромы Кернса – Сейра, MELAS, MERRF, Пирсона, Барта и др.). Однако умеренные нарушения клеточной энергетики встречаются и при таких состояниях и болезнях, как синдром хронической усталости, мигрени, кардиомиопатии, гликогенозы, заболевания соединительной ткани, диабет, рахит, тубулопатии, панцитопения, гипопаратиреоз, печеночная недостаточность и др. В статье обсуждаются вопросы, актуальные с точки зрения разработки концепции рационального применения энерготропных препаратов. Опираясь на данные зарубежных и отечественных исследований, в том числе собственных, автор приводит примеры решения задач энерготропной коррекции.*

Среди ярких событий современной медицинской науки одно из значимых мест занимает появление области, которую все чаще называют «митохондриальной медициной». Она интересна со многих точек зрения. Во-первых, как и полагается новому систематическому объединению, она знаменует собой выделение новых патологичес-

ких процессов и нозологических форм. Во-вторых, ее безусловное прикладное значение определяется наличием специфической, так называемой энерготропной, терапии.

## **Первичные и вторичные митохондриальные нарушения**

Ключевая область этого раздела медицины – наследственные син-

дромы, в основе которых лежат мутации генов, ответственных за митохондриальные белки (синдромы Кернса – Сейра, MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes), MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers), Пирсона, Барта и др.). Однако класс состояний, характеризующихся митохондриальной недостаточностью, отнюдь не ограничивается этими «первичными» митохондриальными заболеваниями. Огромное количество болезней включает в себя нарушения клеточного энергообмена в качестве «вторичных» звеньев патогенеза: синдром хронической усталости, мигрени, кардиомиопатии, гликогенозы, заболевания соединительной ткани, диабет, рахит, тубулопатии, панцитопения, гипопаратиреоз, печеночная недостаточность и др. Особое значение для практической медицины имеет изучение указанных нарушений в связи с разработкой в этой области эффективных методов терапевтической коррекции. К настоящему времени наиболее изучены дефекты, связанные с де-



фицитом различных комплексов дыхательной цепи и некоторых ферментов матрикса. Появляются клинические описания дефекта и других ферментов, например, наружной митохондриальной мембраны [1], так что до полного представления о тонких механизмах митохондриальной дисфункции еще далеко, и часто речь идет о недостаточности митохондриальной функции в целом.

Ткани и органы зависят от митохондриальной активности в различной степени [2–5]. В их ряду на первом месте стоят нервные элементы, затем сердечная и скелетная мышечная ткани, почки, эндокринные железы и печень. Увеличение количества митохондрий и их структурные нарушения широко определяются в эндотелиальных клетках, гладких миоцитах и перичитах различных сосудов [6].

К болезням, причиной которых являются мутации митохондриальных генов, относятся синдромы Кернса – Сейра (нарушения со стороны глаз, атаксия, мышечная слабость, нарушения сердечной проводимости и другие симптомы), Пирсона (вялость, нарушения со стороны крови, кишечника, поджелудочной железы), MELAS (энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды), оптическая нейропатия Лебера и многие другие. Причем описание таких синдромов продолжается и сейчас – так, в XXI веке уже опубликованы описания нескольких новых заболеваний.

Поскольку все митохондрии достаются новому организму только от цитоплазмы яйцеклетки, многие митохондриальные заболевания являются или спорадическими, или наследуются с нарушением законов Менделя – «внеядерное» или «цитоплазматическое» наследование по материнской линии. Распространенность этих болезней плохо изучена, но ясно, что они относятся к сравнительно редким наследственным заболеваниям. Отсюда и малый интерес широкого круга медиков к митохондриальной патологии.

Однако эти заболевания, хотя и создали ядро «митохондриальной медицины», отнюдь не составляют всего ее спектра. В последние годы внимание медиков начал все больше приковывать следующий факт: несмотря на наличие в митохондриях собственной ДНК, кодируются ею всего около 2% белков, используемых в митохондриях. Иными словами, 98% наследственной информации о митохондриальных белках заложено в ядре, а значит, количество наследственных митохондриальных нарушений, связанных с ядерными мутациями, должно быть несоизмеримо больше тех, о которых упоминалось выше. А известно их на сегодняшний день не так много (среди них различные формы младенческих миопатий, болезни Альперса, Лея, Барта, Менкеса, синдромы недостаточности карнитина, некоторых ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи), что понятно – маленькую митохондриальную ДНК гораздо легче изучать, чем гигантский ядерный геном. Таким образом, значительное число таких состояний сейчас можно предсказать только гипотетически.

Интенсивное изучение признаков болезней клеточной энергетики приводит к еще более важному выводу: распространенность состояний, связанных с митохондриальной недостаточностью, не ограничивается наследственными синдромами, вызываемыми мутациями генов, непосредственно ответственных за митохондриальные белки. Умеренные нарушения клеточной энергетики могут не проявляться в виде самостоятельного заболевания, однако сказываются на характере течения других болезней. Широчайший круг других заболеваний включает в себя те или иные нарушения клеточной энергетики как вторичные звенья патогенеза. Проведенные недавно в нашем институте исследования группы из 100 детей, поступивших в генетическую клинику с недифференцированными нарушениями физического

и нервно-психического развития, показали, что у 49 из них отмечены нарушения клеточного энергообмена. Кроме того, нами выявлено влияние митохондриальной недостаточности на характер послежогового рубцевания у детей, течение тонзиллитов, некоторых кардиологических, наследственных соединительнотканых, урологических и других заболеваний. Изучение этих патологических состояний и распространение информации о важности анализа энергетических дисфункций тем более актуально, что в настоящее время существуют действенные методы коррекции митохондриальной недостаточности, которые помогают в лечении перечисленных выше, не всегда истинно «митохондриальных» заболеваний. Многие факторы окружающей среды и лекарственные препараты, вероятно, представляют собой существенную причину патологических изменений митохондрий. К этим факторам относится действие алкилирующих агентов (например, нитрозамины из окружающей среды), гидроксильных радикалов, высоких доз ультрафиолетового и ионизирующего излучений, лекарственных препаратов (бриостатин, азидотимидин), других химических агентов (аллоксан, цианиды, моноокись углерода и др.). Причиной митохондриального повреждения может быть и недостаточность некоторых микроэлементов, например селена. Во многих случаях чувствительность митохондриальной ДНК к действию повреждающих факторов окружающей среды в несколько раз выше по сравнению с чувствительностью ядерного генома.

В целом область патогенетического целесообразного использования препаратов, воздействующих на митохондрии, включает в себя:

✓ **Лечение:**

- митохондриальных болезней;
- «вторичных» (эндогенных и экзогенных) митохондриальных нарушений при других заболеваниях и состояниях.

недиагностируемая



- ✓ **Профилактика:**
  - возможных осложнений различных заболеваний у пациентов с энергодифицитным диатезом;
  - преждевременных патологических нарушений, связанных с пожилым возрастом.
- ✓ **Реабилитационные мероприятия** при различных хронических заболеваниях.

Кроме того, целесообразно применение энерготропных препаратов в качестве стимуляторов адаптационных процессов при заболеваниях, не несущих митохондриальной дисфункции в качестве патогенетической составляющей. Эта область наименее изучена, однако, по нашим данным, повышенная митохондриальная пролиферация может обладать важным адаптационным потенциалом, компенсирующим функциональный дефект при некоторых заболеваниях (например, при врожденных структурных миопатиях).

**Общая характеристика энерготропных препаратов**

Потенциальные возможности лечения митохондриальных болезней распределяются по трем основным направлениям [7]:

1. Применение фармакологических препаратов и биологически активных добавок.
2. Модификация макронутриентной поддержки, диетотерапия.

3. Использование реабилитационных методов лечебной физкультуры.

Терапевтические подходы к лечению митохондриальных болезней подразделяются на семь категорий [8]:

- 1) паллиативная терапия;
- 2) удаление вредных метаболитов;
- 3) применение искусственных акцепторов электронов;
- 4) применение метаболитов и кофакторов;
- 5) применение поглотителей кислородных радикалов;
- 6) генная терапия;
- 7) генетическое консультирование.

Большая группа лекарственных препаратов, которые принято называть метаболическими, пользуется чрезвычайной популярностью у широкого круга врачей. Можно без преувеличения сказать, что лекарства и нелекарственные средства, в разных количествах и соотношениях содержащие аминокислоты и пептиды, витамины и витаминоподобные вещества, коферменты и микроэлементы, применяются во всех областях медицины и по любому поводу. Такая популярность, очевидно, может объясняться как их эффективностью при лечении разнообразных патологических состояний, так и относительной безвредностью. Это сочетание факторов приводит к тому, что врачу легче назначить тот или иной препарат «на всякий

случай», чем разбираться в целесообразности такого назначения. В результате из-за бездумного применения, из-за отсутствия методологической базы страдает эффективность лечения, что, в свою очередь, часто порождает сомнения в его принципиальной результативности. Все это диктует необходимость создания рациональной концепции применения лекарственных средств, относимых к метаболическим [9].

Важная группа таких препаратов представлена так называемыми энерготропными средствами, то есть средствами, усиливающими интенсивность обмена энергии на клеточном уровне. Наибольшее значение в контексте настоящей статьи имеют препараты (в таблице представлены некоторые из них), воздействующие на процессы, происходящие в универсальных клеточных органеллах – митохондриях. Митохондрии выполняют много функций, однако их основная задача – образование молекул аденозинтрифосфата (АТФ) в биохимических циклах клеточного дыхания. Накопленная энергия в последующем используется в других участках клетки. Нарушения функций митохондрий относятся к важнейшим (часто ранним) этапам повреждения клеток. Эти нарушения ведут к недостаточности энергообеспечения клеток, к нарушению многих других важных обменных процессов,

Таблица. Основные группы средств, перспективных для применения при нарушениях клеточного энергообмена

<b>Антиоксиданты</b>	Тролокс, витамин Е, витамин С
<b>Митохондриотропы</b>	Антиоксиданты в соединении с трифенилфосфониевым катионом (TPP): <ul style="list-style-type: none"> <li>■ митохинон (MitoQ), MitoVitE, MitoTEMPOL,</li> <li>■ MitoPBN, смесь Sk (SKQs)</li> </ul>
	SS-пептиды
<b>Уменьшающие степень лактат-ацидоза</b>	Дихлорацетат, димефосфон
<b>Участники дыхательной цепи</b>	Витамины K <sub>1</sub> и K <sub>3</sub> , коэнзим Q <sub>10</sub> , янтарная кислота, цитохром С, биофлавоноиды
<b>Кофакторы энергообмена</b>	L-карнитин, витамины PP, B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , липоевая кислота, биотин
<b>Стимуляторы биогенеза митохондрий</b>	PPAR-гамма, ресвератрол
<b>Стабилизаторы дыхательных комплексов</b>	Кардиолипин



к дальнейшему развитию клеточного повреждения, вплоть до гибели клетки. Для клинициста оценка степени митохондриальной дисфункции имеет существенное значение как для формирования представлений о сути и степени происходящих на тканевом уровне процессов, так и для разработки плана терапевтической коррекции патологического состояния. Степень выраженности патологического процесса в том или ином органе связана со степенью зависимости его тканевых элементов от эффективности аэробного окисления.

Несмотря на то что в основе митохондриальных заболеваний могут быть сотни первичных биохимических дефектов, основные изученные звенья патогенеза, на которых и основаны современные подходы к коррекции митохондриальной недостаточности, связаны с нарушением реакций окисления пирувата до ацетил-КоА с помощью пируватдегидрогеназного комплекса; окисления ацетил-КоА до углекислого газа и образования восстановленных носителей электронов NADH и FADH<sub>2</sub>; реокисления восстановленного коэнзима Q ферментами электронно-транспортной цепи внутренней митохондриальной мембраны; транспорта свободных жирных кислот через мембрану митохондрии в виде эфиров карнитина; окислительного дезаминирования аминокислот с последующим поступлением их углеродного скелета в цикл Кребса; перекисного окисления и образования свободных радикалов.

Оценка достоверной эффективности энерготропных препаратов при митохондриальных болезнях сложна по многим причинам [7]. Вариативность комплексных фенотипов затрудняет сравнение даже двух отдельно взятых больных с одним и тем же заболеванием. Поражение различных органов усложняет сравнительную оценку эффективности результатов в целом. Большой проблемой является отсутствие четких критериев оценки динамики заболевания, наиболее выраженные признаки

которого – это такие спорадические события, как инсультоподобные эпизоды или судороги.

Все это во многом объясняет тот факт, что, проанализировав в огромной работе 1335 источников о лечении митохондриальных болезней, Джералд Пфеффер (G. Pfeffer) и соавт. [7] смогли отобрать только 12 исследований, строго соответствующих критериям рандомизированного клинического исследования, причем в большинстве случаев они касались воздействия на нервнo-мышечные проявления митохондриальных заболеваний с возможностью долговременной оценки таких признаков, как мышечная сила.

### Проблема выбора дозы энерготропных препаратов

Сложность проблемы определяется, в частности, двумя факторами: во-первых, бытующим требовательным ожиданием заместительного эффекта при терапии митохондриальных болезней, а во-вторых, недоверием многих клинических биохимиков и фармакологов к возможности легкого введения тех или иных органических молекул внутрь митохондрии. Исходя исключительно из подобных теоретических соображений, ставятся, например, под сомнение как обоснованность применения янтарной кислоты, одного из ключевых метаболитов митохондрий, так и достоверность наблюдаемых позитивных эффектов этого препарата. Однако недавними исследованиями М.Н. Кондрашовой и сотрудников ее школы показано, что терапевтический эффект янтарной кислоты основан не на заместительном принципе, а на сигнальном. Таким образом, чтобы получить эффект, совершенно не нужно заполнять все митохондрии во всех клетках организма янтарной кислотой путем искусственного введения в больших количествах, достаточно назначить микродозы (5–10 мг/кг/сут). В нашей работе, используя новые диагностические приемы с применением транскутанного мониторинга рО<sub>2</sub> и рСО<sub>2</sub>, мы выявили наличие подобного эффекта

у L-карнитина. Вполне вероятно, что подобный же принцип может быть применен и к другим лекарственным веществам, используемым в терапии полисистемных нарушений цитоэнергетики.

Кроме того, в настоящий момент недоверие к возможности введения тех или иных молекул в митохондрию значительно поколеблено благодаря открытию большого и сложного комплекса транспортных систем, обслуживающих эти органеллы [10].

Нельзя не упомянуть о работах, показывающих эффективность применения энерготропных препаратов в достаточно высоких дозах. Так, в работе Р. Боулса [11] описана эффективность применения больших доз коэнзима Q<sub>10</sub> (10 мг/кг/сут, но не более 200 мг в сутки) и L-карнитина (100 мг/кг/сут, но не более 2 г в сутки) в лечении синдрома циклической рвоты и других состояний, предположительно связанных с митохондриальными дисфункциями, – мигренозной головной боли, миалгии и синдрома множественных локальных болей.

В настоящее время нет единого понимания, какая длительность курса может быть оптимальной при энерготропной терапии. Естественно, во многих случаях (например, при лечении хронических заболеваний) необходимо достаточно длительное лечение, особенно если принимать во внимание вероятность заместительного механизма действия. Однако, исходя из практического опыта многих клиницистов и с учетом рекомендаций патофизиологов, длительное постоянное применение энерготропных препаратов (во всяком случае некоторых) не нужно. Целесообразнее применять схемы с периодическими назначениями (1–3 месяца) и отменной (примерно на такой же или несколько больший период).

Таким образом, совершенно актуально использование как высокодозовых и длительных, так и низкодозовых кратковременных схем применения энерготропных препаратов. Поскольку выявление

недуга



сигнальных и заместительных составляющих эффекта для большинства энерготропных препаратов – дело будущего, выбор схемы применения до сих пор зависит от искусства врача.

## Коэнзим Q<sub>10</sub>

Коэнзим Q (коэнзим Q<sub>10</sub>, убинон, витамин Q<sub>10</sub>) – небольшая жирорастворимая молекула, непосредственно участвующая в транспорте электронов по дыхательной цепи митохондрий. Она свободно диффундирует в мембранном бислое и помимо электронов передает ферментному комплексу III также и протоны, которые захватывает из водной среды. Убинону свойственны витаминоподобные функции. Будучи введенным в организм, он оказывает значительный антиоксидантный эффект, повышает продукцию АТФ и стабилизирует состояние кальциевых каналов.

Коэнзим Q – один из наиболее распространенных и эффективных энерготропных препаратов [12, 13]. В суточных дозах 300–1500 мг он эффективен при дефиците убинона, дефектах второго и третьего ферментных комплексов дыхательной цепи, клинически выражающихся в синдроме MILS (maternally inherited Leigh syndrome), синдромах MERRF, MELAS и Кернса – Сейра. Его высокая клиническая эффективность в лечении атаксии Фридрейха и других нейродегенеративных заболеваний показана в нескольких работах [14].

Эффект высоких доз коэнзима Q<sub>10</sub> (600 мг 2 раза в день перорально в течение двух месяцев) у больных с синдромом MELAS, прогрессирующей наружной офтальмоплегией и некоторыми другими формами митохондриальных болезней был изучен в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [7, 15]. Было показано, что на фоне увеличения концентраций коэнзима Q<sub>10</sub> в крови снижался уровень лактата при кратковременной, но не при долгосрочной нагрузке. Достоверных изменений других биохимических показателей отмечено не было.

Так же как и для многих других энерготропных препаратов, примеры эффективного применения коэнзима Q<sub>10</sub> часто можно обнаружить в работах, посвященных терапии состояний, связанных с различными вторичными проявлениями тканевой гипоксии. Так, Д.М. Ароновым и соавт. [16] было проведено рандомизированное проспективное исследование коэнзима Q<sub>10</sub> (препарат Кудевита®) в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью II–III функционального класса. Пациенты основной группы принимали препарат в дозе 150 мг/сут: по 2 капсулы (60 мг) утром и 3 капсулы (90 мг) вечером. Одновременно пациенты основной и контрольной групп получали стандартную терапию, показанную при данном заболевании. В процессе исследования не назначали препараты, влияющие на метаболизм миокарда, кар-

диопротекторы и антиоксиданты (триметазидин, мельдоний, оксиметилэтилпиридина сукцинат, инозин, аденозинтрифосфат, кокарбоксилаза, витаминные и иные метаболические средства). Длительность наблюдения составила 3 месяца.

В результате было показано, что лечение больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и перенесенного инфаркта миокарда, находящихся на поликлиническом наблюдении, оказало за относительно небольшой отрезок времени существенное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. При этом препарат способствовал снижению диастолического артериального давления, достоверному улучшению физической работоспособности, сократительной функции сердца и гемодинамики по данным ультразвукового исследования (УЗИ), улучшению картины электрокардиограммы (ЭКГ), указывающей на положительные сдвиги в метаболизме миокарда, липидного профиля плазмы крови. Клинически отмечалось уменьшение количества и выраженности приступов боли в груди; уменьшалась частота приема нитроглицерина. Препараты, содержащие коэнзим Q<sub>10</sub>, хорошо знакомы врачам разных специальностей, но до недавнего времени они не могли широко применяться в лечебной практике, так как были представлены в России в виде БАД. Кудевита® в настоящее время является единственным зарегистрированным в России безрецептурным лекарственным препаратом с активным действующим веществом убидекаренон (коэнзим Q<sub>10</sub>) и, несомненно, поможет более успешно лечить различные заболевания у детей.

## L-карнитин

Карнитин – низкомолекулярное соединение, производное аминокислоты. В тканях млекопитающих присутствует только L-стереоизомер (левокарнитин), именно он биологически эффективен. Карнитин принимает непосредственное участие в катаболиз-

# NB

## Кудевита® – безрецептурный лекарственный препарат коэнзима Q<sub>10</sub>

Учитывая высокую потребность в безопасных и высокоэффективных препаратах при лечении различных заболеваний у детей, компания ПИК-ФАРМА, производитель известных лекарственных препаратов Элькар® и Пантогам®, в апреле 2012 г. выпустила новый лекарственный препарат на основе коэнзима Q<sub>10</sub> – Кудевита® (МНН: убидекаренон) капсулы 30 мг № 60.

Лекарственный препарат Кудевита® рекомендуется для профилактики и устранения недостаточности коэнзима Q<sub>10</sub>, улучшения адаптации к повышенным физическим нагрузкам; для профилактики и в составе комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В составе комплексной терапии Кудевита® назначается детям старше 12 лет в дозировке 30–90 мг (1–3 капсулы) в сутки после еды, с целью профилактики – по 30 мг (1 капсула) в сутки.

Препарат имеется в наличии в аптеках, отпускается без рецепта.



ме липидов, обеспечивая перенос длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров (ацилкарнитин) из цитоплазмы через наружную и внутреннюю митохондриальные мембраны в матрикс митохондрий. Внутри митохондрий транспортированные жирные кислоты подвергаются бета-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 ацетильных групп митохондриального ацетил-КоА через митохондриальную мембрану в цитоплазму. Помимо перечисленного, карнитин регулирует отношение «ацил-КоА/свободный КоА» в митохондриях. Связывая ацильный радикал, он высвобождает КоА и тем самым активирует интенсивность энергетического метаболизма в тканях. Исключительное значение карнитина становится очевидным в условиях высокого расходования энергетических ресурсов – при заболеваниях, усиленных физических или эмоциональных нагрузках, а также при недостаточном питании. После истощения запасов углеводов липиды становятся главным источником синтеза АТФ в организме. Другая важная функция карнитина заключается в его способности образовывать соединения с различными органическими кислотами, являющимися промежуточными продуктами окислительных процессов. Данные вещества, накапливаясь в митохондриях и цитоплазме клеток, оказывают мембранотоксическое действие и ингибируют активность ряда ферментов. Выведение этих токсичных органических соединений из организма происходит через

почки в виде ацилкарнитин. Левокарнитин высокоэффективен при лечении как первичных форм дефицита карнитина, так и широкого круга заболеваний, связанных со вторичным снижением его содержания в организме. Кроме того, занимая уникальное положение относительно митохондрии и стимулируя приток в нее энергосубстратов, карнитин является универсальным стимулятором тканевого энергообмена, что актуально не только в отношении компенсации энергодефицита, но и в отношении компенсаторной адаптации практически к любым структурно-функциональным дефектам.

Данные об эффективности применения препаратов L-карнитина у больных митохондриальными заболеваниями достаточно многочисленны [13, 17], хотя чаще описывают их применение в комплексе с другими энерготропными средствами (см. ниже).

Отдельно следует упомянуть о важности применения L-карнитина при формах его наследственной недостаточности. В качестве примера упомянем работу Е.А. Николаевой и соавт. [18], в которой была показана эффективность применения препарата Элькар® в дозе 800 мг/сут с двухлетнего возраста у больного с *первичным системным дефицитом карнитина*. Динамическое наблюдение в течение 2 лет показало выраженное улучшение самочувствия и состояния мальчика на фоне терапии Элькаром. Ребенок и его родители не предъявляли жалоб, связанных с лечением препаратом, физическое развитие в возрасте 4 лет было средним (вырос на 19 см), мышечный тонус физиологическим. В результате лечения отмечены положительные изменения со стороны сердца, улучшились биохимические показатели крови.

### Креатин

Моногидрат креатина представляет собой дополнительный источник энергии. В отличие от нестабильных форм – чистого креатина и фосфата креатина, – моногидрат креатина прекрасно всасывается

и с успехом применяется в спортивной медицине. Отмечена его эффективность в лечении различных митохондриальных болезней: синдромов Лея, Кернса – Сейра, MELAS и др. [14, 19–21]. Однако существуют и противоположные данные, не подтверждающие его эффективность при митохондриальных болезнях [12].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [7, 22, 23] эффективности моногидрата креатина, применяемого в течение трех недель (4–10 г в сутки) у больных синдромом MELAS и митохондриальной миопатией, отмечено достоверное увеличение мышечной силы и снижение уровня лактата после нагрузки. В двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях у больных с прогрессирующей наружной офтальмоплегией и митохондриальной миопатией [24] (20 г в сутки в течение месяца) и у больных с хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегией и с синдромом Кернса – Сейра [25] (150 мг/кг в течение 6 недель) клиническая

NB

### Элькар® (МНН: левокарнитин): лечение и профилактика энергодефицитных состояний

- ✓ Элькар® является эффективным средством коррекции карнитиновой недостаточности и улучшения процессов клеточного энергообмена.
- ✓ Препарат прошел многочисленные научно-практические исследования в ведущих медицинских НИИ, вузах и педиатрических клиниках России.
- ✓ Эффективность и безопасность препарата Элькар® подтверждены многолетним опытом клинического применения, в том числе у новорожденных и детей первого года жизни.



эффективность моногидрата креатина не выявлена.

### **Дихлорацетат**

Дихлорацетат – активатор пируватдегидрогеназы – уже значительное время активно изучается в качестве возможного средства исправления митохондриальных функций [12]. В ряде работ показана его эффективность при лечении синдрома MELAS [26, 27], дефицита пируватдегидрогеназного комплекса [28], а также при исправлении митохондриальных функций в опухолевых клетках, ведущем к позитивному эффекту при лечении рака. Некоторые исследователи столь высоко оценивают его лечебный потенциал, что назначают этот препарат несмотря на то, что применение дихлорацетата (в частности в суточных дозах 25 мг/кг) может вызывать развитие периферических полиневропатий [29].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности дихлорацетата у больных с различными митохондриальными заболеваниями [7, 30] (50 мг/кг в сутки в течение недели двумя курсами с интервалом три месяца) было отмечено значительное снижение концентрации лактата, пирувата и аланина в крови (в покое и после нагрузки), а в мозге – значительное снижение соотношения «лактат/креатин» и повышение соотношений «холин/креатин» и «ацетиласпартат/креатин». В других подобных работах [28, 31, 32] была также отмечена нормализация уровня лактата (а в первых двух из этих работ – и пирувата) после приема дихлорацетата.

### **Янтарная кислота**

Сукцинат – один из эффективных медиаторов транспорта электронов, успешно использующийся при острых нарушениях тканевого дыхания. В отношении хронических расстройств целесообразность его применения спорна, однако в научной литературе приводятся описания эффективности сукцината при недостаточности I дыхательного комплекса [33]

и при синдроме MELAS (длительная монотерапия суточной дозой 6 г) [34].

### **Фолиевая кислота**

Фолиевая кислота – водорастворимый витамин (B<sub>9</sub>), необходимый в первую очередь при активной репликации ДНК, то есть делении клеток. Однако описан выраженный положительный эффект этого витамина в суточной дозе 1–2,5 мг/кг при синдроме Кернса – Сейра [33].

### **L-аргинин**

L-аргинин – незаменимая для детей аминокислота, снабжающая азотом систему NO-синтаз. В настоящее время растет число указаний [12] на эффективность применения L-аргинина при синдроме MELAS, в частности, в отношении терапии инсультоподобных эпизодов и сердечно-сосудистых нарушений. Так, например, с использованием позитронно-эмиссионной томографии показано, что применение L-аргинина эффективно при лечении кардиомиопатии при синдроме MELAS [35].

### **Другие вещества**

Наряду с вышеперечисленными, к веществам, несомненно позитивно влияющим на клеточный энергообмен, относят витамин E (альфа-токоферол), витамин C (аскорбиновая кислота), липоевую кислоту, глутатион, рибофлавин, тиамин и др. Однако в литературе, посвященной митохондриальным болезням, пока не находится четких доказательств их эффективности (по крайней мере, в моноварианте), хотя эти вещества часто используются в комплексных схемах энерготропной терапии.

В настоящее время в различных, в первую очередь экспериментальных, работах активно исследуются новые вещества, представляющие собой потенциально перспективные препараты для лечения митохондриальных заболеваний – антиоксиданты в соединении с трифенилфосфониевым катионом (митохинон, MitoVitE, MitoTEMPOL, MitoPBN, смесь

Скулачева), тролокс, SS-пептиды (Szeto-Schiller peptides) [14, 36, 37], ресвератрол [38], препараты, влияющие на сборку дыхательных комплексов [39], оптимизирующие обмен кальция [40], активаторы митохондриального биогенеза [41] и др.

### **Комплексная энерготропная терапия**

Спектр потенциальных патологических нарушений клеточного энергообмена чрезвычайно велик (повреждения различных звеньев цикла Кребса, дыхательной цепи, бета-окисления и др.). Хотя перечень энерготропных препаратов также достаточно широк, далеко не всегда имеется возможность выявить конкретное точечное повреждение митохондрий и точно подобрать подходящий лекарственный препарат. В связи с этим наиболее эффективными в широкой клинической практике могут быть комплексы энерготропных препаратов, обладающих способностью воздействовать сразу на несколько ключевых этапов клеточного энергообмена. При этом на первое место по значимости выдвигаются такие препараты, как L-карнитин, коэнзим Q<sub>10</sub>, цитохром C и их комплексы с другими вышеперечисленными лекарственными средствами [42–44]. Схемы лекарственной коррекции цитоэнергетической недостаточности у детей активно разрабатываются в настоящее время в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии и в Российском национальном исследовательском медицинском университете им. Н.И. Пирогова. Так, данные Е.А. Николаевой свидетельствуют о том, что при митохондриальных энцефаломиопатиях комплексная энерготропная терапия позволяет добиться существенного клинического эффекта во всех сферах проявления патологического процесса. Результатом лечения является нарастание массы тела, уменьшение выраженности сердечно-сосудистых нарушений, снижение частоты приступов рвоты, судорог, уменьшение выраженности



ти проявлений энцефалопатии и миопатии, снижение утомляемости. Некоторые примеры свидетельствуют о том, что эффективность правильно подобранной энерготропной терапии даже при тяжелых «первичных» митохондриальных синдромах может быть поразительной. В качестве одного из примеров можно привести историю болезни ребенка с синдромом Барта – одним из таких синдромов, клиническая картина которого характеризуется задержкой роста и психомоторного развития, миопатией, кардиомиопатией, нарушениями со стороны крови. Многолетнее лечение комплексом препаратов, включавшим в себя коэнзим  $Q_{10}$ , цитохром С, L-карнитин (Элькар) и некоторые другие, привело к тому, что в подростковом возрасте главной проблемой этого мальчика с тяжелым наследственным заболеванием стали попытки избежать постановки на воинский учет.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [7, 14, 45] у больных с такими митохондриальными заболеваниями, как синдром Кернса – Сейра, синдром MELAS, хроническая наружная офтальмоплегия, оптическая нейропатия Лебера, митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия, а также с митохондриальными заболеваниями с редкими точковыми мутациями была проведена оценка двухмесячного комплексного применения креатина, коэнзима  $Q_{10}$  и липоевой кислоты. В этой работе выявлено статистически достоверное снижение уровней лактата в плазме крови и 8-изопростана – в моче. У больных с синдромом MELAS отмечено также нарастание массы тела (не за счет жировой ткани). Есть указания [46] на то, что в лечении митохондриальных болезней (как психических, так и соматических нарушений) могут быть эффективны комплексы, содержащие коэнзим  $Q_{10}$  (200–400 мг/сут) и рибофлавин (100–400 мг/сут), в некоторых случаях с добавлением витамина С (1000 мг/сут), витамина Е (400 МЕ/сут), карнитина (2000 мг/сут), креати-

на (5000 мг/сут) и магнезии (250–500 мг/сут).

При заболеваниях, включающих в свой симптомокомплекс «вторичную» митохондриальную недостаточность, также можно добиться улучшения качества жизни больных. Приведем весьма «эффективный» пример: у низкорослых детей с различными неэндокринными наследственными заболеваниями на фоне лечения энерготропными препаратами – L-карнитином (Элькар), коэнзимом  $Q_{10}$  и другими – удается достичь значительной стимуляции роста – до 6–7 см в год. При некоторых заболеваниях благодаря энерготропной терапии впервые была продемонстрирована возможность относительного успеха в лечении (например, при лечении синдрома Ретта и туберозного склероза отмечено улучшение когнитивных и эмоциональных функций).

Существенный позитивный эффект применения энерготропных препаратов наблюдался и в ряде других отделений нашего института: урологическом (при комплексном лечении гидронефроза и гиперактивного мочевого пузыря), ожоговом центре (при реабилитации детей после ожогов), кардиологии (при лечении кардиомиопатий, миокардиодистрофии и нарушений сердечного ритма), пульмонологии (при лечении ряда хронических заболеваний легких) и др.

Применение средств метаболической коррекции позволило оказать существенное влияние на состояние здоровья детей дошкольного возраста с различными вариантами нарушения речевого развития (общее недоразвитие речи, дислалия, задержка психоречевого развития), у детей с соединительнотканной дисплазией и в группе так называемых часто болеющих детей. Эти работы выполнялись нами совместно со специалистами Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова (группа С.О. Ключникова). В лечении этих групп детей были применены комплексы, включающие

У низкорослых детей с различными неэндокринными наследственными заболеваниями на фоне лечения энерготропными препаратами – L-карнитином (Элькар), коэнзимом  $Q_{10}$  и другими – удается достичь значительной стимуляции роста – до 6–7 см в год.

коэнзим  $Q_{10}$ , L-карнитин (Элькар), ряд других энерготропных препаратов. Указанное лечение дети получали, как правило, длительно, в течение 2–3 месяцев, после чего они проходили повторное обследование, позволившее выявить существенную положительную динамику в состоянии здоровья. Отмечались минимизация предъявляемых жалоб, улучшение сна и аппетита, исчезновение или снижение выраженности ряда клинических признаков заболеваний, нормализация лабораторных показателей; возрастала выносливость в отношении физических и интеллектуальных нагрузок.

### Заключение

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости научно-прикладных разработок, направленных на создание современных принципов энерготропного лечения (по отработке состава энерготропных комплексов, тщательному подбору доз активных веществ, определению оптимальных схем назначения, в том числе с учетом хронобиологических ритмов).

Приведенные выше примеры свидетельствуют о необходимости именно комплексного использования таких средств. Однако при каждой нозологической форме должны разрабатываться свои специализированные комплексы, включающие патогенетически наиболее значимые компоненты клеточного энергообмена (например, коэнзим  $Q_{10}$ , L-карнитин, цитохром С, янтарная кислота и др.).

*Литература*  
→ С. 74–75