

Медикаментозная коррекция нарушений клеточной биоэнергетики у больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса–Данлоса)

А.Н.Семячкина, Е.А.Николаева, С.В.Семячкина, В.С.Сухоруков, О.Н.Сафронова, П.В.Новиков

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

Представлены новые, научно обоснованные методы лечения нарушений клеточной биоэнергетики у больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани – синдромами Марфана и Элерса–Данлоса. Результаты анализа клинико-биохимических показателей свидетельствуют о высокой эффективности использования комплекса энерготропных и антиоксидантных препаратов в терапии детей с этой патологией.

Ключевые слова: дети, Марфана синдром, Элерса–Данлоса синдром, митохондрии, лечение

Medicamentous correction of cellular bioenergy disorders in patients with monogenic connective-tissue diseases (Marfan's syndrome and Ehlers-Danlos syndrome)

A.N.Semyachkina, E.A.Nikolaeva, S.V.Semyachkina, V.S.Sukhorukov, O.N.Safronova, P.V.Novikov

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

The authors present new, scientifically substantiated methods of treatment for cellular bioenergy disorders in patients with monogenic connective tissue diseases - Marfan's syndrome and Ehlers-Danlos syndrome. The findings of the carried out analysis of the clinical and biochemical indices are indicative of high efficacy of a combined use of energotropic and antioxidant preparations in therapy of children with this type of pathology.

Key words: children, Marfan's syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, mitochondria, treatment

Наследственные моногенные заболевания соединительной ткани составляют довольно высокий удельный вес среди генетически детерминированных болезней детского возраста. Синдром Элерса–Данлоса является, по видимому, одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний, его частота в общей популяции, по мнению ряда исследователей, достигает 1 : 5000 [1]. Частота синдрома Марфана в популяции существенно меньше – 4 : 100 000 [2]. Наследственные болезни соединительной ткани характеризуются прогрессирующей течением, поражением ведущих органов и систем организма, приводящим к инвалидизации детей [3].

Синдром Марфана наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ген патологии картирован на длинном плече 15-й хромосомы, в локусе *q21.1*. В основе болезни лежит недос-

таточность гликопротеина внеклеточного матрикса – фибриллина [4].

Клиническая картина синдрома Марфана характеризуется вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата (долихопластический морфотип, килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки, кифосколиоз, арахнодактилия кистей и стоп, узкий лицевой скелет, плоскостопие), сердечно-сосудистой системы (аневризма аорты, пролапс митрального клапана) и органа зрения (вывих и подвывих хрусталиков, миопия или гиперметропия высокой степени) [3].

Синдром Элерса–Данлоса, согласно современным представлениям, разделяется на 6 генетически гетерогенных типов, в основе которых лежат разные наследственные дефекты коллагена. До 90% всех случаев заболевания составляют больные с классическим и гипермобильными типами, которые наследуются аутосомно-доминантно. Предполагают, что классический вариант обусловлен мутациями в генах коллагена V и I типов (*Col5A1*, *Col5A2*, *Col1A1*), в то время как гипермобильный – связан с мутациями в генах *Col3A1* и *Col1A1* [5].

Кардинальными признаками этих двух типов болезни являются изменения опорно-двигательного аппарата (гиперподвижность суставов с наличием вывихов и подвывихов, де-

Для корреспонденции:

Николаева Е.А., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела врожденных и наследственных заболеваний у детей с нарушением психики, доктор медицинских наук НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

Телефон (095) 483-2757

E-mail: enikolaeva@pedklin.ru

Статья поступила 14.10.2002 г., принята к печати 20.12.2002 г.

формация грудной клетки, кифосколиоз, плоскостопие), кожи (повышенная растяжимость, легкая ранимость с последующим формированием папиросных или келоидных рубцов и псевдоопухолей). Наиболее типичные изменения сердца – расширение его полостей, пролапс митрального клапана, различные нарушения ритма.

Легочная патология может проявляться эмфиземой, спонтанным пневмотораксом, трахеобронхомегалией [6]. Изменения органа зрения характеризуются нарушением рефракции, которая обычно выражена в легкой или средней степени.

Общими клиническими признаками синдромов Марфана и Элерса–Данлоса служат низкая толерантность к физическим нагрузкам, быстрая утомляемость, мышечная гипотония, снижение мышечной массы. Основными биохимическими критериями этих заболеваний являются повышение почечной экскреции метаболитов соединительной ткани (гликозаминогликанов и оксипролина), нарушения репаративной способности ДНК лимфоцитов [3].

Лечение моногенных заболеваний соединительной ткани окончательно не разработано и, как правило, носит симптоматический характер.

Пациенты и методы

Под нашим наблюдением находилось 40 больных с синдромами Марфана и Элерса–Данлоса (12 и 28 детей соответственно). У всех детей с синдромом Элерса–Данлоса диагностирован классический (у 5) и гипермобильный (у 23) типы. Возраст больных колебался от 2 до 14 лет; соотношение мальчиков и девочек составляло 1: 1,4.

Генеалогический анализ позволил установить, что у 31 ребенка (у 10 – с синдромом Марфана и у 21 – с синдромом Элерса–Данлоса) заболевание было унаследовано от одного из родителей, у 9 – патология возникла вследствие первичной мутации патологического гена.

Клиническое обследование детей включало оценку физического, нервно-психического развития больных и состояния различных органов и систем организма.

Биохимическое обследование основывалось на определении в сыворотке крови содержания молочной и пировиноградной кислот, продуктов перекисного окисления липидов (гидроперекисей, малонового диальдегида), антиокислительной активности плазмы, уровня макроэргических соединений (аденозинтрифосфата, аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата).

В работе использовались морфологические методы – световая и электронная микроскопия биоптатов четырехгла-

вой мышцы бедра и гистохимическое определение митохондриальных ферментов (сукцинатдегидрогеназы, цитохром-С-оксидазы). Морфологический анализ проведен у 27 больных с синдромами Марфана и Элерса–Данлоса (у 7 и 20 детей соответственно).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех 40 обследованных больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани выявлены типичные для этой патологии изменения сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана, аневризма аорты, расширение полостей сердца, аритмии), опорно-двигательного аппарата (кифосколиозы, деформации грудной клетки, плоскостопие, гиперподвижность суставов) и органа зрения (подвывих хрусталиков, миопия). Наряду с этим, у всех детей отмечались низкая толерантность к физическим нагрузкам, мигреноподобная головная боль, мышечная гипотония и слабость, снижение мышечной массы. Совокупность перечисленных клинических признаков свидетельствовала о возможном нарушении биоэнергетического обмена у больных с синдромами Марфана и Элерса–Данлоса.

Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие состояние клеточной биоэнергетики у детей с данными заболеваниями, суммированы в таблице.

Как следует из таблицы, у детей с синдромами Марфана и Элерса–Данлоса были установлены следующие метаболические нарушения, указывающие на митохондриальную дисфункцию: повышение уровня молочной и пировиноградной кислот в сыворотке крови, снижение содержания макроэргических соединений, нарушения процессов перекисного окисления липидов (увеличение показателей малонового диальдегида и гидроперекисей), снижение антиокислительной активности плазмы. Обращало внимание, что более выраженные биохимические изменения были отмечены у детей с синдромом Элерса–Данлоса.

Последующий анализ морфологических исследований позволил выявить у больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани морфологические признаки митохондриальной недостаточности. Среди них наиболее значимыми следует считать повышение количества «рваных» красных мышечных волокон (*RRF*) – до 15–54% (норма до 5%), увеличение митохондриального индекса (до 3, норма 0–1,5), ультраструктурные изменения митохондрий, повышенное субсарколеммальное отложение гликогена, липидов и кальция в мышечных волокнах. При этом следует отметить, что у больных с синдромом Марфана морфологические изменения,

Таблица. Биохимические показатели сыворотки крови, отражающие состояние клеточной биоэнергетики, до и после лечения больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани (n = 40)

Показатель	Контроль	Синдром Марфана (n=12)		Синдром Элерса–Данлоса (n=28)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Молочная кислота, ммоль/л	1,3 ± 0,04	1,98 ± 0,21	1,9 ± 0,23	2,44 ± 0,13	2,09 ± 0,13
Пировиноградная кислота, ммоль/л	0,1 ± 0,05	0,14 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,24 ± 0,03	0,16 ± 0,01*
Малоновый диальдегид, нмоль на 1 мл плазмы	3,4 ± 0,1	4,0 ± 0,2	3,73 ± 0,09	4,16 ± 0,33	3,19 ± 0,2*
Гидроперекиси, отн.ед на 1 мл плазмы	1,62 ± 0,3	1,8 ± 0,15	1,75 ± 0,06	2,51 ± 0,14	1,84 ± 0,08*
Антиокислительная активность плазмы, %	36,6 ± 0,51	29,63 ± 0,72	32,38 ± 0,24*	29,33 ± 0,48	32,0 ± 0,42*
Аденозинтрифосфорная кислота, мкмоль/л	708,89 ± 59,41	467,01 ± 88,63	620,71 ± 98,69	383,12 ± 49,72	663,64 ± 59,36*
Аденозиндифосфорная кислота, мкмоль/л	125,22 ± 13,11	109,53 ± 44,74	158,56 ± 31,44	116,19 ± 12,51	92,11 ± 11,77*
Аденозинмонофосфорная кислота, мкмоль/л	31,9 ± 1,72	14,17 ± 2,39	168,2 ± 5,92	13,01 ± 1,82	10,34 ± 1,87

* Достоверные различия показателей до и после лечения, p < 0,05

как правило, были более выраженными. Напротив, у детей с наиболее тяжелым, классическим типом синдрома Элерса–Данлоса феномен *RRF* отсутствовал, что подтверждает его компенсаторный характер, отражающий степень мобилизации энергетических ресурсов клетки.

Полученные данные свидетельствовали о снижении процессов клеточной биоэнергетики у больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани. Эти результаты обосновали необходимость расширения базисной терапии указанных состояний за счет введения в комплекс лечебной программы энерготропных и антиоксидантных препаратов: *L*-карнитина, цитохрома *C*, димефосфона, рибоксина, коэнзима *Q10*, лимонтара, витаминов *B₁*, *B₂*, *C* и *E*.

Назначение карнитина больным с синдромами Марфана и Элерса–Данлоса было основано на его способности активизировать энергетический метаболизм посредством регуляции отношения ацилкоэнзим *A*/свободный коэнзим *A* внутри митохондрий. Предпочтение отдавалось *L*-формам карнитина, в частности элькару, доза которого зависела от возраста ребенка и тяжести заболевания и составляла, как правило, 15–20 мг/кг в сутки. Препарат назначали 2 раза в день в течение 3 мес с периодичностью не менее 3 курсов в год.

Применение фосфорорганического соединения – димефосфона – было связано с его способностью усиливать тканевое дыхание, стабилизировать состояние клеточных мембран и предотвращать образование избытка свободных радикалов путем повышения активности антиоксидантных ферментов. Препарат активизирует пируваткарбоксилазу, за счет чего снижается равновесие между лактатом и пируватом в сторону последнего, и улучшает утилизацию пирувата в цикле Кребса. Димефосфон назначался 2–3 раза в день в суточной дозе 30 мг/кг в течение 1 мес. Курсы повторяли 3–4 раза в год.

С целью стимуляции окислительно-восстановительных процессов, повышения активности ферментов цикла Кребса и улучшения обменных процессов в миокарде широко использовался рибоксин по 0,2 г (1 таблетка) 2 раза в день в течение 1 мес (3–4 курса в год).

Цитохром *c* (цито-Мак) ввели в терапевтический комплекс как одну из ключевых субстанций дыхательной цепи митохондрий. Препарат использовался внутримышечно или внутривенно по 4 мл ежедневно в течение 10 дней. Число таких курсов обычно составляло не менее 4 в год.

Широкий спектр терапевтических воздействий коэнзима *Q10* (повышение компенсаторных возможностей организма путем влияния на дыхательную цепь митохондрий, кардиопротекторное действие, улучшение показателей функции внешнего дыхания, уменьшение мышечной дистрофии, антиоксидантный эффект) обусловил необходимость его назначения в лечении наследственных болезней соединительной ткани, сопровождающихся недостаточностью функции митохондрий [7]. Коэнзим *Q10* назначался больным с синдромами Марфана и Элерса–Данлоса по 30–90 мг в сутки (в зависимости от возраста ребенка и тяжести его состояния) в течение 3 мес (2–3 курса в год).

С целью снижения содержания молочной и пировиноградной кислот в сыворотке крови и улучшения переносимости физической нагрузки использовались витамины *B₁* и *B₂* в до-

зах 20–50 мг в сутки в течение 3 мес. Включение в терапию витаминов *C* и *E* (по 100 мг в сут в течение 30 дней, 3–4 курса в год) обусловлено их антиоксидантным действием.

Использование препаратов янтарной кислоты (Лимонтар) базировалось на активации ими окислительной функции митохондрий и выраженном антиоксидантном эффекте [7]. Лимонтар назначали из расчета 5 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 3–4 дней с последующим 3–4-дневным перерывом. Продолжительность курса 4–6 нед. Курсы повторяли 3–4 раза в год.

Наряду с энерготропными и антиоксидантными препаратами дети с синдромом Марфана получали β -адреноблокаторы (Обзидан, Атенолол). Использование этих медикаментозных средств основано на их гипотензивном действии, способствующем уменьшению давления крови на стенку аорты и препятствующем тем самым расширению и расслоению последней [8]. β -адреноблокаторы назначали больным в небольшой дозировке: 10 мг/сут за 2 приема в течение 6–12 мес и более.

Для повышения энергетического обмена клеток головного мозга, стимуляции их потенциальных нейрофизиологических возможностей и улучшения ассоциативных функций больным с моногенными заболеваниями соединительной ткани назначался Пирацетам по 1 капсуле (400 мг) 2 раза в день в течение 30 дней (3–4 курса в год).

Под воздействием комплексной терапии в течение 1 года у всех 40 детей с синдромами Марфана и Элерса–Данлоса отмечалось улучшение или стабилизация основного патологического процесса. Критериями эффективности терапии служили улучшение общего состояния ребенка, повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение частоты и интенсивности головной боли, увеличение мышечной силы и тонуса, уменьшение диссоциации показателей физического развития (нарастание массы тела, замедление темпов роста – у больных с синдромом Марфана), уменьшение числа спонтанных вывихов суставов (при синдроме Элерса–Данлоса), прекращение прогрессирования сколиоза.

Положительная динамика результатов функциональных методов исследования характеризовалась стабилизацией диаметра аорты (у детей с синдромом Марфана) и степени пролабирования клапанов сердца, увеличением сократительной способности миокарда, нормализацией сердечного ритма (по данным электро-, эхокардиографии), улучшением показателей функции внешнего дыхания – неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, дыхательных объемов при провокациях медикаментами и физической нагрузкой. Биохимическое обследование детей с синдромом Элерса–Данлоса выявило достоверное снижение уровня пирувата в крови, увеличение содержания макроэргических соединений, преимущественно за счет АТФ, нормализацию процессов перекисного окисления липидов и увеличение показателей (см. таблицу). У больных с синдромом Марфана отмечено достоверное улучшение антиокислительной активности плазмы.

Таким образом, патогенетическое расширение комплексной терапии при моногенных заболеваниях соединительной ткани позволило стабилизировать течение основного патологического процесса, уменьшить степень сопутствующих метаболических расстройств и повысить качество жизни

больных. Продолжение комплексного лечения, безусловно, будет способствовать более адекватной интеграции детей в общество.

Литература

1. Steinmann B., Royce P M., Superti-Furga A The Ehlers-Danlos syndrome. In P M Royce, B Steinmann eds Connective tissue and its heritable disorders Molecular, genetic and medical aspects New York Wiley-Liss Inc. 1993, 351–407
2. McKusick V A Mendelian Inheritance in Men. N Y , 1993
3. Семякина А.Н., Семякина С.В., Недашковский О.В., Лечение наследственных заболеваний соединительной ткани у детей (синдромы Марфана и Элерса-Данлоса) Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии Под общей редакцией А.Д.Царегородцева, В.А.Таболкина М., 2002; т 2 «Клиническая генетика», 74–87.
4. Maumence I.H. The Marfan syndrome is caused by a point mutation in the fibrillin gene. Arch Ophthalmol 1992; 110: 4 472–473
5. Курникова М.А., Семякина А.Н., Тверская С.М. и др. Клиническое и молекулярно-генетическое исследование классического типа синдрома Элерса-Данлоса I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва, 16–19 октября 2002 г 126–127
6. Efthymidis M The Ehlers-Danlos syndrome A case of recurrent pneumothorax and large bilateral inguinal herniae. Z Kinderchir 1980; 29: 3: 247–250
7. Николаева Е.А., Семякина С.В., Василев С.Ц. Казанцева Л.З. Комплексная терапия митохондриальных болезней детского возраста. «Материалы 1-ой Всероссийской конференции «Клинические и патогенетические проблемы нарушений клеточной энергетики (митохондриальная патология)». Москва, 17–18 ноября 1999 г.: 45–46.
8. Rossi F R., Roman M J , Rosen S E , et al Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome Am J Cardiol 1999; 83 9: 1364–1368

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

ВТОРОЙ РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»

15–17 октября 2003 года

Конгресс посвящен актуальным проблемам педиатрии и детской хирургии. В рамках Конгресса пройдет ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Клиническая иммунология в педиатрии и детской хирургии».

Форум будет проходить по адресу: Москва, Гостиничный комплекс «Космос», проспект Мира, 150.

На конгрессе соберутся педиатры, неонатологи, детские хирурги и онкологи, которые обсудят проблемы специализированной медицинской помощи детям. Ученые и практикующие врачи получат возможность обменяться мнениями по таким вопросам, как оптимизация диагностики, лечения, профилактики наиболее распространенных заболеваний детского возраста, новые пути решения проблем педиатрии и детской хирургии.

В рамках Конгресса впервые организована Всероссийская конференция «Клиническая иммунология в педиатрии и детской хирургии», которая позволит шире донести до практического врача достижения современной иммунологии и определить пути оптимизации использования иммунотерапии в детской практике.

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ;
- Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина;
- НИИ детской онкологии;
- Российская ассоциация педиатрических центров;
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины.

С научной программой конгресса, порядком регистрации и правилами оформления тезисов можно ознакомиться на сайте Конгресса www.congress2003@pedklin.ru и в оргкомитет конгресса по адресу:

125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ,
Оргкомитет Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».
Телефон: (095) 484-58-02; 483-36-53; 487-05-69;
Факс: (095)-484-58-02; 483-36-53; 487-05-69;
E-mail: congress@pedklin.ru

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА КОНФЕРЕНЦИИ

«Клиническая иммунология в педиатрии и детской хирургии»:

125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ.
Телефон: (095) 487-76-00; факс: (095)-484-58-02; E-mail: vsukhorukov@pedklin.ru