

Медикаментозная коррекция нарушений клеточной биоэнергетики у детей с наследственными неэндокринными синдромами, сопровождающимися задержкой роста

М.И.Яблонская, П.В.Новиков, В.С.Сухоруков, Е.А.Николаева

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

Установлены клинические, биохимические и цитохимические признаки митохондриальной недостаточности у 61 ребенка с различными наследственными заболеваниями, сопровождающимися задержкой роста. Разработано 2 комплекса метаболической терапии, влияющей на отдельные звенья биоэнергетического обмена. Показана особая значимость исследования цитохимического статуса лимфоцитов периферической крови в оценке нарушения функции митохондрий и выбора комплекса лекарственных препаратов, улучшающих биоэнергетический обмен. Представлены результаты дифференцированной комплексной медикаментозной коррекции митохондриальной недостаточности у 52 больных с различными генетически детерминированными синдромами, сопровождающимися задержкой роста. Получены значительная положительная динамика клинических, биохимических и цитохимических показателей под влиянием комплексной энерготропной терапии у обследованных детей.

Ключевые слова: дети, митохондрии, задержка роста, энерготропная терапия

Drug correction of cell bioenergy impairment in children with hereditary non-endocrine syndromes followed on growth inhibition

M.I.Yablonskaya, P.V.Novikov, V.S.Sukhorukov, E.A.Nikolaeva

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

Clinical, biochemical and cytochemical features of mitochondrial insufficiency have been determined in 61 child with various hereditary diseases followed on growth inhibition. Two complexes of metabolic therapy affecting separate parts of bioenergetic metabolism have been developed. Particular significance of peripheral blood leukocyte cytochemical status in estimation of mitochondrial function impairment and selection of drug complex improving bioenergetic metabolism has been shown. Given are the results of differential complex drug correction of mitochondrial insufficiency in 52 patients with various genetically determined syndromes, followed on growth inhibition. Serious positive dynamics of clinical, biochemical and cytochemical indexes have been observed in examined children under the influence of complex energetic therapy.

Key words: children, mitochondria, growth inhibition, energetic therapy

Нарушение физического развития, особенно задержка роста у детей, является одной из актуальных проблем педиатрии. Отставание физического развития нередко служит основой для формирования хронических инвалидизирующих расстройств у детей, ведет к снижению их социальной адаптации [1, 2]. Среди нарушений роста, не связанных с первичной эндокринной патологией (гипофизарный нанизм, гипотиреоз), существенное место занимают генетически детерминированные заболевания, при которых задержка роста яв-

ляется основным клиническим проявлением [3–5]. Несмотря на то что каждое из этих состояний редко встречается в популяции, их общее количество достаточно велико: описано около 500 нозологических форм [6], что обуславливает высокий удельный вес 24% наследственных синдромов низкого роста в генетической клинике [2].

До настоящего времени остаются нерешенными вопросы лечения детей с наследственными формами низкорослости. Ряд авторов [2, 4, 7, 8], используя генно-инженерные формы человеческого гормона роста, получили некоторые положительные сдвиги в темпах физического развития низкорослых детей. Однако, несмотря на огромную значимость проблемы, до настоящего времени недостаточно изученными остаются патогенетические механизмы подавляющего большинства наследственных форм низкого роста, что препятствует внедрению в клиническую практику способов и методов патогенетически оправданной терапии.

Для корреспонденции:

Новиков Петр Владимирович, доктор медицинских наук, руководитель отдела врожденных и наследственных заболеваний у детей с нарушением психики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

Адрес: 125412, Москва, Талдомская, 2

Телефон (095) 483-2757

Статья поступила 20.06.2003 г., принята к печати 06.08.2003 г

Наследственная патология, сопровождающаяся задержкой роста, характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом. Вместе с тем обращает на себя внимание то, что при ряде генных синдромов в клинической картине на первый план, помимо низкого роста, выступают мышечная слабость и гипотония, которые могут служить проявлением нарушения процессов клеточной биоэнергетики. Немногочисленные исследования [2, 9–13] позволили установить биохимические и морфологические признаки митохондриальной недостаточности при некоторых заболеваниях, сопровождающихся низким ростом (синдромы Лоу, Сильвера–Рассела, Вильямса, ахондроплазия). Полученные результаты дают основание предположить значительную патогенетическую роль нарушений процессов клеточной биоэнергетики при ряде наследственных синдромов низкого роста и обосновывают целесообразность дальнейшего изучения биоэнергетического обмена у этих детей.

Пациенты и методы

Комплексное клинико-лабораторное обследование проведено у 61 ребенка в возрасте от 1 года 9 мес до 15,5 лет с различными генетически детерминированными синдромами, сопровождающимися задержкой роста. Основными показаниями для исследования биоэнергетического обмена у данных пациентов, помимо низкорослости, служили мышечная слабость и гипотония, снижение переносимости физических нагрузок, повышенная утомляемость. Все дети были разделены на три группы в зависимости от формы патологии: 1-ю группу составили 15 больных (6 мальчиков и 9 девочек) с наследственными остеохондродисплазиями; во 2-ю группу вошли 9 детей с хромосомной патологией – девочки с синдромом Шерешевского–Тернера; в 3-й группе было 37 больных (27 мальчиков и 10 девочек) с «редкими» наследственными синдромами. В группе детей с наследственными остеохондродисплазиями наблюдались 8 больных со спондилоэпиметафизарными дисплазиями, 4 – с гипохондроплазией и по 1 ребенку с метафизарной дисплазией, ахондроплазией и псевдоахондроплазией. Группу больных с «редкими» наследственными синдромами составили дети со следующими нозологическими формами: синдромом Аарска – 9 больных, синдромом Сильвера – Рассела – 5, синдромом Рубинштейна–Тейби – 5, синдромом Вильямса – 5, синдромом Нунан – 2, с синдромами Ушера, Смита–Маженис, Крузона, Коффина–Сируса, Ленца, Блума, Секкеля, Лоу, Гольденхара, Кокейна и гидротической эктодермальной дисплазией с глухотой – по 1 ребенку.

Использовали комплекс клинико-генетических, функциональных, биохимических и цитохимических методов исследования.

В связи с тем, что наиболее энергоемкими органами и системами детского организма являются нервная и мышечная системы, нами было обращено особое внимание на клиническую оценку состояния центральной нервной системы, выявление миопатического синдрома и снижения толерантности к физическим нагрузкам. При оценке функционального состояния центральной нервной системы учитывалось наличие таких проявлений, как эмоциональная неустойчивость, нарушение концентрации внимания, утомляемость на фоне школьной нагрузки, головная боль, снижение школьной успеваемости. Для количественного анализа выраженности таких клиниче-

ских признаков как миопатический синдром, непереносимость физических нагрузок и функциональные изменения со стороны центральной нервной системы, с целью объективной оценки тяжести состояния детей и эффективности комплексной терапии были адаптированы применительно к изучаемой патологии критерии балльной оценки, разработанные для больных с митохондриальной недостаточностью [9]. Тяжесть клинических проявлений оценивалась по 4-балльной системе, в которой 0 означал отсутствие нарушений, 1 балл – легкую, 2 балла – умеренную и 3 балла – выраженную степень выявленных нарушений.

Изучение биохимических признаков нарушения процессов клеточной биоэнергетики у детей с наследственными синдромами, сопровождающимися задержкой роста, проводили на основе комплекса методов, включавших определение уровня молочной и пировиноградной кислот в крови натощак и на фоне стандартного глюкозотолерантного теста; оценку состояния процессов перекисного окисления липидов по содержанию малонового диальдегида и гидроперекисей в плазме крови и общей антиокислительной активности плазмы крови; определение состава органических кислот в моче.

Исследование состояния биоэнергетического обмена в динамике базировалось на цитохимическом анализе ферментного статуса лимфоцитов периферической крови по методу Э.Пирса (1957) в модификации Р.П.Нарциссова. Исследование включало определение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), -глицерофосфатдегидрогеназы (ГФДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (число гранул формазана) в 30 лимфоцитах периферической крови в исходном состоянии и через 6 мес после лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные клинические, биохимические и цитохимические данные

Анализ степени задержки роста показал, что у большей части пробандов (у 46 из 61 ребенка) параметры роста соответствовали 3-му перцентилю или были значительно ниже, у 13 больных рост был в пределах 5–10-го перцентилей, у 2 детей – в пределах 10–25-го перцентилей к моменту поступления в клинику.

Проведенный сравнительный анализ клинических проявлений у обследованных детей позволил выявить определенные межгрупповые различия. Так, больным 1-й группы (наследственные остеохондродисплазии) были свойственны следующие характеристики: отсутствие пренатальной гипоплазии, высокие показатели массоростового индекса Дю Ранга–Лайнера, свидетельствующие об избытке массы тела по отношению к росту, скелетные диспропорции, нормальные показатели психоречевого развития, зрения, слуха, повышенное число малых аномалий сердца. Для детей 2-й группы (синдром Шерешевского–Тернера) были характерны выраженная задержка роста, склонность к нарушению толерантности к глюкозе. У отдельных больных встречались врожденные пороки сердца и почек, умеренная задержка психического развития, снижение слуха, нарушение зрения.

Для 3-й группы («редкие» наследственные синдромы) характерным был выраженный клинический полиморфизм. Наряду с малыми аномалиями со стороны сердечно-сосудистой

системы приблизительно у $\frac{1}{5}$ части детей этой группы были выявлены врожденные пороки сердца; для половины больных была характерна задержка психоречевого развития от легкой до выраженной; часто отмечались нарушения зрения, слуха, аномалии со стороны мочевыделительной системы. В группе детей с «редкими» наследственными синдромами встречались больные как с пропорциональным телосложением, так и с непропорциональной низкорослостью. В отличие от детей 1-й и 2-й групп у части больных наблюдался дефицит массы тела по отношению к росту. Более разнообразным, чем в других группах, был спектр эндокринных расстройств, представленных субклиническим гипотиреозом, парциальной соматотропной недостаточностью и нарушением толерантности к глюкозе. В отличие от больных 1-й и 2-й групп у 5 детей 3-й группы наблюдался прогрессирующий характер течения патологии.

Клиническое обследование показало, что поражение нервной и нервно-мышечной систем встречалось у большинства детей всех групп. Вместе с тем, несмотря на высокую распространенность признаков поражения нервно-мышечной системы у всех обследованных детей, тяжесть миопатического синдрома была выражена в большей степени ($p < 0,05$) при остеохондродисплазиях (1-я группа). Более высокая степень ($p < 0,05$) нарушения переносимости физических нагрузок и функциональных изменений со стороны нервной системы наблюдалась у детей 1-й и 3-й групп (остеохондродисплазии и «редкие» наследственные синдромы) по сравнению с девочками с синдромом Шерешевского–Тернера. Функциональные нарушения со стороны центральной нервной системы чаще отмечались у детей с наследственными остеохондродисплазиями и у девочек с синдромом Шерешевского–Тернера.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что, несмотря на выраженный клинический полиморфизм у обследованных детей с наследственными синдромами, сопровождающимися низким ростом, в клинической картине наблюдались такие свойственные митохондриальным болезням проявления как мышечная гипотония, снижение переносимости физических нагрузок, функциональные нарушения со стороны центральной нервной системы. Это свидетельствовало о необходимости проведения более углубленных биохимических и цитохимических обследований у детей для определения состояния митохондрий.

Поиск общепринятых биохимических маркеров нарушений биоэнергетического обмена у детей обусловил в первую очередь исследование содержания молочной и пировиноградной кислот в крови на фоне стандартного глюкозотолерантного теста. Результаты исследования показали, что исходный уровень молочной кислоты в крови натощак и после нагрузки глюкозой был достоверно выше по сравнению с нормой ($p < 0,05$) у больных во всех трех группах наблюдения. Средние показатели лактатацидемии после нагрузки глюкозой составили в 1-й группе $2,4 \pm 0,19$ ммоль/л, во 2-й группе – $2,14 \pm 0,18$ ммоль/л, в 3-й группе – $2,24 \pm 0,09$ ммоль/л, в норме – $1,69 \pm 0,06$ ммоль/л.

У детей с наследственными остеохондродисплазиями наряду с наличием лактатацидоза установлено достоверное в сравнении с нормой ($p < 0,05$) повышение содержания в крови пировиноградной кислоты натощак (до $0,15 \pm 0,02$ ммоль/л) и после нагрузки глюкозой – до $0,19 \pm 0,06$ ммоль/л через 1 ч и $0,16 \pm 0,01$ ммоль/л через 3 ч, в норме $0,09 \pm 0,01$; $0,11 \pm 0,01$

и $0,09 \pm 0,02$ соответственно. У больных с «редкими» наследственными синдромами отмечено достоверное по сравнению с контролем ($p < 0,05$) повышение соотношения молочной и пировиноградной кислот в крови натощак до $22,3 \pm 2,77$ и нарастание этого показателя до $30,6 \pm 3,92$ через 3 ч после нагрузки глюкозой (в норме $17,2 \pm 1,6$ и $13,5 \pm 1,3$ соответственно). Таким образом, повышение в крови уровня молочной кислоты для больных всех трех исследуемых групп, гиперпироватацидемия для детей с наследственными остеохондродисплазиями и повышенное соотношение лактат/пироват для детей с «редкими» наследственными синдромами явились значимыми биохимическими маркерами нарушения биоэнергетического обмена.

Проведенный анализ состояния процессов перекисного окисления липидов у детей с наследственными синдромами, сопровождающимися задержкой роста, выявил достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с нормой повышение содержания гидроперекисей в плазме крови в среднем до $2,08 \pm 0,15$ отн. ед./мл лишь у детей с «редкими» наследственными синдромами (в норме $1,56 \pm 0,2$ отн. ед./мл). У девочек с синдромом Шерешевского–Тернера не было получено статистически достоверных отличий среднего уровня гидроперекисей, малонового диальдегида и антиокислительной активности плазмы крови от нормальных показателей, вероятно, из-за относительно малого числа наблюдений и большого разброса индивидуальных значений. Однако высокий процент детей 2-й группы с отклонениями данных показателей от нормальных значений требует дальнейшего изучения процессов перекисного окисления липидов у большего числа больных с синдромом Шерешевского–Тернера. Обращало также внимание то, что у всех детей с наследственными остеохондродисплазиями показатели содержания продуктов перекисного окисления и антиокислительной активности плазмы крови не выходили за рамки нормальных значений. Таким образом, повышение уровня гидроперекисей в крови, указывающее на нарушение процессов перекисидации липидов, могло иметь патогенетическую значимость в развитии митохондриальной недостаточности у части больных с «редкими» наследственными синдромами.

Определение почечной экскреции органических кислот с мочой показало, что органическая ацидурия обнаружена почти у половины (у 8 из 17) больных с «редкими» наследственными синдромами и только у 1 из 5 обследованных девочек с синдромом Шерешевского–Тернера. Среди экскретируемых веществ были отмечены ди- и монокрбонные жирные кислоты, метаболиты цикла Кребса, производные ароматических аминокислот, конъюгаты глицина, кетонные тела. В этой связи представляет интерес упоминание в литературе сведений о выявлении дикарбонной ацидурии и присутствии кетонных тел в моче у 2 детей с синдромом Сильвера–Рассела [14]. Найденные изменения могут указывать на наличие митохондриальной недостаточности у обследованных детей, а дикарбонная ацидурия, обнаруженная нами у 5 детей с «редкими» наследственными синдромами, с большой вероятностью может свидетельствовать о расстройствах процессов нормального -окисления жирных кислот в митохондриях клеток.

Для определения характера и глубины митохондриальной дисфункции у детей с наследственными синдромами, сопровождающимися задержкой роста, у 61 ребенка проведен анализ цитохимического статуса лимфоцитов перифериче-

ской крови. В 3-й группе («редкие» наследственные синдромы) по сравнению с 1-й и 2-й группами отмечался самый большой процент детей со снижением показателей активности ферментов СДГ, -ГФДГ и ГДГ.

В 1-й группе (наследственные остеохондродисплазии) снижение активности СДГ более чем на 2 стандартных отклонения выявлено только у 2 детей из 15. У всех девочек с синдромом Шерешевского–Тернера активность СДГ была в пределах нормы. В 1-й и 2-й группах приблизительно одинаковое число детей имели низкие показатели активности -ГФДГ (8 из 15 больных в 1-й группе и 5 из 9 детей во 2-й группе) и ГДГ (4 из 15 больных в 1-й группе, 3 из 9 больных во 2-й группе). Обращало внимание преобладание детей с повышением показателей активности ЛДГ среди девочек с синдромом Шерешевского–Тернера по сравнению с 1-й и 3-й группами. Таким образом, результаты исследования цитохимического статуса лимфоцитов периферической крови свидетельствовали о том, что у большинства детей с наследственными синдромами, сопровождающимися задержкой роста, имелись нарушения биоэнергетического обмена, выявленные по изменению активности основных митохондриальных ферментов. Необходимо также отметить, что ни у одного из обследованных больных не наблюдалось нормальной активности всех четырех ферментов в лимфоцитах периферической крови. Наиболее выраженные изменения установлены у детей с «редкими» наследственными синдромами (3-я группа) по сравнению с детьми с наследственными остеохондродисплазиями (1-я группа) и синдромом Шерешевского–Тернера (2-я группа).

Как показали многочисленные эксперименты, окисление янтарной кислоты (сукцината), по скорости аккумуляции энергии превышает окисление всех остальных субстратов цикла Кребса вместе взятых. Митохондриальный фермент СДГ осуществляет передачу электронов от янтарной кислоты на дыхательную цепь и является одним из ключевых ферментов, обеспечивающих энергетический метаболизм за счет аэробных процессов [15–17]. Большая значимость состояния активности СДГ в патогенезе митохондриальных нарушений позволила выбрать этот фермент в качестве основного показателя для сравнительной оценки выявленных изменений в цитохимическом статусе лимфоцитов периферической крови. Разделение всех больных на две подгруппы в зависимости от исходного состояния активности СДГ позволило установить более выраженные признаки митохондриальной недостаточности у детей с низкими показателями активности СДГ (более 2 стандартных отклонений). У больных младшего возраста (1–4 года) отмечалось достоверное снижение активности -ГФДГ, ГДГ и ЛДГ по сравнению с нормальными значениями ($p < 0,05$). В возрасте от 5 до 12 лет для детей с низкими показателями активности СДГ был характерен более низкий уровень активности -ГФДГ и ЛДГ по сравнению с детьми, имевшими нормальные значения активности СДГ ($p < 0,05$). У обследованных нами 13 больных старше 12 лет активность СДГ в лимфоцитах периферической крови была в пределах нормы.

Сравнительный анализ содержания молочной и пировиноградной кислот в крови и соотношения лактат/пировинат выявил достоверно меньшую степень лактат-ацидоза у детей, имевших низкие показатели активности СДГ в лимфоцитах периферической крови ($p < 0,05$) по сравнению с больными, у которых активность данного фермента не отличалась от

нормы. Это указывало на тот факт, что у некоторых больных, несмотря на невысокие показатели содержания молочной кислоты в крови, активность митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови может быть значительно снижена.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что цитохимический анализ лимфоцитов периферической крови наиболее достоверно отражает степень выраженности митохондриальной недостаточности у детей с наследственными синдромами, сопровождающимися задержкой роста, мышечной слабостью и гипотонией.

Несмотря на наличие клинических, биохимических и цитохимических признаков нарушения процессов клеточной биоэнергетики, причины развития митохондриальной недостаточности у детей с наследственными синдромами, сопровождающимися задержкой роста, остаются невыясненными. Основываясь на немногочисленных литературных сведениях [10–12], можно высказать предположение о том, что при некоторых наследственных заболеваниях, сопровождающихся низким ростом, важное значение в развитии митохондриальной недостаточности могут иметь такие нарушения, как снижение уровня карнитина и нарушение процессов -окисления жирных кислот в митохондриях, снижение активности ферментов дыхательной цепи. В свою очередь недостаточность функции митохондрий по выработке энергии, по-видимому, может вызывать тканевую гипоксию, что, усугубляя митохондриальную недостаточность, может приводить к формированию порочного круга.

Комплексное лечение и анализ эффективности терапии детей с наследственными синдромами, сопровождающимися задержкой роста

На основании анализа клинических проявлений и обменных нарушений, обнаруженных у детей с различными генетически детерминированными заболеваниями, сопровождающимися задержкой роста, была разработана схема лечения, направленная на повышение эффективности биологических процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования по высвобождению энергии органических соединений и продукции АТФ в организме. Учитывая трудности достижения терапевтического эффекта при нарушениях клеточной биоэнергетики, мы использовали сочетанное назначение медикаментов, влияющих на разные уровни энергетического обмена: кофакторов энзимных реакций энергетического обмена, препаратов, осуществляющих перенос электронов в дыхательной цепи, антиоксидантов [9, 18, 19].

Принципы лечебной тактики включали назначение препаратов, способных осуществить активацию обмена жирных кислот (карнитин); функцию переноса электронов в дыхательной цепи (коэнзим Q_{10} , янтарная кислота); дополнительное введение кофакторов, участвующих в энзимных реакциях энергетического обмена (никотинамид, рибофлавин, тиамин, липоевая кислота, биотин); предупреждение кислородно-радикального повреждения митохондриальных мембран (витамин Е).

Нами было предложено два варианта комплексной коррекции выявленных митохондриальных нарушений у детей с наследственными синдромами, сопровождающимися задержкой роста. Первый комплекс включал препарат карнитина, коэнзим Q_{10} ,

Таблица 1. Первый комплекс препаратов, использованных для коррекции митохондриальной недостаточности у детей с нормальными показателями активности СДГ

Препарат	Доза	Курс лечения
Карнитин, 20% р-р	20 мг/кг в сутки, не более 600 мг	2 мес
Коэнзим Q10	15–30 мг/сут	1 мес
Рибофлавин	20 мг/сут	1 мес
Никотинамид	15–20 мг/сут	1 мес
Витамин Е	20–50 мг/сут	3 нед

рибофлавин, никотинамид, витамин Е (табл. 1). Во втором комплексе дополнительно использовались препараты янтарной кислоты, липоевая кислота, тиамин и биотин (табл. 2).

Общий курс лечения составлял 2 мес. После 2-месячного перерыва курс повторяли. Оценка динамики клинко-лабораторных показателей проводилась через 6 мес от начала терапии.

Первый комплекс получали дети, имевшие нормальный показатель активности СДГ в лимфоцитах периферической крови. Детям, у которых показатели активности этого фермента в лимфоцитах крови были ниже 2 стандартных отклонений, а также больным с прогрессирующим течением основного заболевания, назначался второй комплекс метаболической терапии.

На фоне лечения наблюдались 52 ребенка с наследственными синдромами, сопровождающимися задержкой роста. Первый комплекс получали 37 детей: 11 больных с остеохондродисплазиями, 9 детей с синдромом Шерешевского–Тернера и 17 больных с «редкими» наследственными синдромами. Второй комплекс метаболических препаратов был назначен 16 больным (2 детей из 1-й группы и 14 – из 3-й).

В процессе динамического наблюдения за детьми были отработаны клинические, биохимические и цитохимические критерии эффективности лечения.

Клиническими критериями служили улучшение показателей роста, улучшение переносимости физических нагрузок, снижение утомляемости, уменьшение функциональных изменений со стороны центральной нервной системы (исчезновение головной боли, улучшение настроения, концентрации внимания, памяти, школьной работоспособности и общего самочувствия), улучшение показателей психоречевого развития. Биохимическими и цитохимическими критериями эффективности терапии служили снижение уровня молочной и пировиноградной кислот в крови, исчезновение органической ацидурии, нормализация показателей цитохимического статуса лимфоцитов периферической крови.

Количественный анализ клинических проявлений показал, что через 6 мес после начала комплексной терапии достовер-

ное ($p < 0,05$) снижение выраженности всех клинических показателей, выбранных в качестве критериев эффективности (миопатического синдрома, непереносимости физических нагрузок, функциональных изменений со стороны центральной нервной системы), произошло у детей 1-й группы ($p < 0,05$). В 3-й группе больных имело место достоверное уменьшение выраженности миопатического синдрома и функциональных изменений со стороны центральной нервной системы. У девочек с синдромом Шерешевского–Тернера на фоне комплексной терапии произошло достоверное ($p < 0,05$) уменьшение в сравнении с исходными данными функциональных нарушений со стороны центральной нервной системы.

Результаты исследования коэффициента психического развития после лечения показали, что достоверное ($p < 0,05$) улучшение данного параметра наблюдалось у больных как с легкой, так с умеренной и выраженной степенью нарушения психоречевого развития. Положительная динамика отмечалась в таких сферах как улучшение контакта ребенка с окружающими, приобретение навыков самообслуживания, улучшение речевого развития, процессов запоминания, уровня обобщений, сенсорного восприятия, конструктивной деятельности, а также в эмоционально-волевой сфере.

Динамика показателей роста при поступлении в стационар и через 6 мес после приема комплекса энерготропных препаратов была оценена у 52 детей. В связи с малыми сроками наблюдения мы сочли некорректным проведение статистической оценки динамики роста на фоне проведенной терапии, а ограничились выявлением тенденций параметров роста детей. Как показали результаты исследования, максимальная скорость роста наблюдалась у детей 3-й группы («редкие» наследственные синдромы), в среднем данный показатель составил $3,71 \pm 0,14$ см в течение 6 мес. Значительная положительная динамика темпов роста отмечалась также у девочек с синдромом Шерешевского–Тернера (2-я группа), среднее значение данного показателя составило $3,06 \pm 0,28$ см за 6 мес наблюдения. У детей с наследственными остеохондродисплазиями темпы роста на фоне проводимой комплексной терапии оставались низкими и существенно не отличались от исходных; среднее значение данного показателя равнялось $1,71 \pm 0,14$ см через 6 мес после начала терапии.

Анализ динамики биохимических показателей установил, что применение комплексного лечения энерготропными препаратами позволило добиться достоверного ($p < 0,05$) снижения гиперлактатацидемии у большинства детей с остеохондродисплазиями ($с 2,4 \pm 0,15$ до $1,69 \pm 0,11$ ммоль/л) и «редкими» наследственными синдромами ($с 2,24 \pm 0,09$ до $1,97 \pm 0,08$ ммоль/л), а у больных с остеохондродисплазиями достоверно снизился также уровень пировиноградной кислоты в крови ($с 0,19 \pm 0,02$ до $0,11 \pm 0,01$ ммоль/л).

Существенное улучшение было отмечено при исследовании степени органической ацидурии. У 9 из 10 детей, имевших повышение почечной экскреции органических кислот, на фоне проведенной комплексной терапии произошла нормализация данного биохимического показателя.

Оценка динамики параметров цитохимического статуса лимфоцитов периферической крови на фоне комплексной метаболической терапии показала, что лечение способствовало достоверному снижению высокой активности ЛДГ у детей в возрасте 1–4 лет и старше 15 лет ($p < 0,05$), получавших

Таблица 2. Второй комплекс препаратов, использованных для коррекции митохондриальной недостаточности у детей со сниженными показателями активности СДГ

Препарат	Доза	Курс лечения
Карнитин, 20% р-р	20 мг/кг в сутки, не более 600 мг	2 мес
Коэнзим Q10	15–30 мг/сут	1 мес
Рибофлавин	20 мг/сут	1 мес
Никотинамид	15–20 мг/сут	1 мес
Витамин Е	20–50 мг/сут	3 нед
Янтарная кислота	2 мг/кг/сут	1,5 мес, по схеме: 3 дня приема, 4 дня – перерыв
Тиамин	20 мг/сут	1 мес
Липоевая кислота	50 мг/сут	1 мес
Биотин	1 мг/сут	1 мес

первый комплекс лечения, а у пробандов 5–12 лет достоверно увеличивалась активность γ -ГФДГ и ГДГ ($p < 0,05$). В группе больных, получавших второй комплекс метаболической терапии, имелось достоверное повышение исходно низкой активности СДГ, γ -ГФДГ и ЛДГ у детей в возрасте от 1 года до 12 лет ($p < 0,05$).

Таким образом, применение дифференцированного комплексного лечения митохондриальных нарушений энерготропными средствами оказало положительное влияние на ряд клинических параметров: улучшило психоречевое развитие, способствовало уменьшению мышечной гипотонии и повышению толерантности к физическим нагрузкам, улучшению школьной успеваемости, уменьшению головной боли у детей с наследственными синдромами, сопровождающимися задержкой роста; способствовало улучшению темпов роста у детей с «редкими» наследственными синдромами и синдромом Шерешевского–Тернера. На фоне приема комплексной терапии, направленной на коррекцию митохондриальной недостаточности, отмечено улучшение биохимических показателей: уменьшилось содержание молочной кислоты в крови у детей 1-й и 3-й групп наблюдения, у больных с наследственными остеохондродисплазиями снизился уровень пировиноградной кислоты; значительно уменьшилась повышенная экскреция органических кислот у детей с наследственными синдромами, сопровождающимися задержкой роста. Применение дифференцированных комплексов энерготропной терапии благоприятно отразилось на изменении цитохимических показателей.

Выводы

1. При наследственных синдромах, сопровождающихся задержкой роста, выявляются выраженные нарушения функции митохондрий. Клиническими признаками этих нарушений являются мышечная слабость и гипотония, снижение переносимости физических нагрузок, функциональные изменения со стороны центральной нервной системы.

2. У детей с наследственными синдромами задержки роста, сопровождающимися мышечной слабостью и гипотонией, выявляются биохимические признаки митохондриальных нарушений: гиперлактат- и гиперпируватацидемия, признаки активации перекисного окисления липидов, повышение экскреции органических кислот с мочой, изменения цитохимического статуса лимфоцитов периферической крови (снижение активности СДГ, γ -ГФДГ, ГДГ, повышение активности ЛДГ).

3. Клинические и биохимические признаки митохондриальных нарушений наиболее выражены у детей, низкорослость которых обусловлена наследственными остеохондродисплазиями, моногенными синдромами и, в меньшей степени, синдромом Шерешевского–Тернера.

4. Критериями дифференцированной медикаментозной коррекции выявленных нарушений функции митохондрий у детей с наследственными синдромами, сопровождающимися задержкой роста, могут служить степень снижения активности СДГ в лимфоцитах периферической крови и прогрессирующий характер течения основного заболевания.

5. Дифференцированная комплексная метаболическая терапия позволила улучшить темпы роста детей с моногенными заболеваниями и синдромом Шерешевского–Тернера и не

оказала влияния на данный параметр у больных с остеохондродисплазиями.

6. Под влиянием комплексной энерготропной терапии у детей всех групп независимо от нозологической формы заболевания установлено улучшение функционального состояния центральной нервной системы, положительная динамика в психическом развитии и уменьшение мышечной гипотонии.

Литература

- 1 Вельтищев Ю.Е. Рост ребенка: закономерности, отклонения, патология и превентивная терапия. Приложение к журналу Российский вестник перинатологии и педиатрии. Лекция №12 М., 1994; 80.
- 2 Белова Н.А. Клинические проявления, принципы дифференциальной диагностики и лечения наследственных заболеваний, сопровождающихся задержкой роста у детей. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 2000; 46.
- 3 Albanese A., Stanhope R. Persistent short stature in children with intrauterine growth retardation: use of growth hormone treatment. *Horm Res* 1997; 48(1): 63–6.
- 4 Stanhope R., Albanese A., Azcona C. Growth hormone treatment of Russell–Silver syndrome. *Horm Res* 1998, 49(2): 37–40.
- 5 Boguszewski C.L., Carlson B., Carlsson L.M. Mechanisms of growth failure in non-hormone deficient children of short stature. *Horm Res* 1997; 48(4): 19–22.
- 6 McKusick V.A. Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders. Baltimore. Johns Hopkins University Press, 1998 (12th edition).
- 7 Soliman A.T., Rajab A., el Salabany M. Defective growth hormone (GH) secretion and short-term treatment in Noonan syndrome. *Indian J Pediatr* 1998; 65(5): 741–749.
- 8 Van Vliet G. The treatment with GH in Turner syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1988, 4(2): 105–5.
- 9 Николаева Е.А. Дифференцированная терапия наследственных болезней обмена органических кислот и митохондрий у детей на основе исследования клинического полиморфизма и генетической гетерогенности этих состояний. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 2000, 59.
- 10 Gobernado J.M., Lousa M., Gimeno A., et al. Mitochondrial defects in Lowe's oculocerebrorenal syndrome. *Arch Neurol* 1984, 41(2): 208–9.
- 11 Mackler B., Davis K.A., Grace R. Cytochrome a3 deficiency in human achondroplasia. *Biochim Biophys Acta* 1987, 981(2): 145–9.
- 12 Voit T., Kramer H., Thomas C., et al. Myopathy in Williams–Beuren syndrome. *Eur J Pediatr* 1991, 150(7): 521–6.
- 13 de Boode W.P., Semmercrodt B.A., ter Laak H.J., van-der-Burg C.J. Myopathology in patients with Noonan phenotype. *Acta Neuropathol Berl* 1996, 92(6): 597–602.
- 14 Willems P.J., Dijkstra G., Schierbeek H.N., et al. Activation of fatty acid oxidation in Russell–Silver syndrome and Brachman–de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1988, 30(4): 665–73.
- 15 Васильев С.Ц. Эффективность применения янтарной кислоты в комплексном лечении детей с митохондриальными энцефаломиопатиями и с другими заболеваниями с митохондриальной дисфункцией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002; 29.
- 16 Кондрашова М.Н., Маевский Е.И., Бабаян Г.В. Адаптация к гипоксии посредством переключения метаболизма на превращение янтарной кислоты. Митохондрии. Биохимия и ультраструктура. М., 1973; 112–29.
- 17 Кондрашова М.Н. Механизмы физиологической активности янтарной кислоты и рекомендации к ее применению. Клинические и патогенетические проблемы нарушения клеточной энергетики (митохондриальная патология). М., 1999; 33–4.
- 18 Харабадзе М.Н. Эффективность коррекции нарушений клеточной биоэнергетики у детей с синдромом Ретта. Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. М., 2002, 29.
- 19 Николаева Е.А., Семьякина С.В., Васильев С.Ц. Основные способы медикаментозного лечения детей с митохондриальными заболеваниями. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под ред. А.Д.Царегородцева, В.А.Таболкина. М. Медпрактика; 2002, 32–44.