

К числу наиболее радикальных методов ортопедического лечения следует отнести различные хирургические операции. В частности, наш опыт включает более 57 успешных операций по поводу различных деформаций стоп, которые были выполнены у 28 больных.

Ниже в качестве примера приведено несколько случаев из нашей практики успешного проведения хирургического лечения больных с различными формами ННМЗ

Больная П., возраст 15 лет, диагноз: Миодистрофия Эрба-Рота. При обследовании - значительное нарушение походки в связи с эквинусными контрактурами стоп, выраженным гиперлордозом поясничного отдела позвоночника. Произведена операция - подкожная ахиллотомия на обеих конечностях. В результате оперативного лечения: устранена эквинусная контрактура стоп, достигнута правильная опора на стопы, уменьшился лордоз поясничного отдела позвоночника, улучшился баланс при вертикальной стойке и при передвижении.

Больной К., возраст 22 года, диагноз: Миодистрофия Дюшенна. При обследовании в 1997 г.: правосторонний грудно-поясничный сколиоз 4 степени, деформация грудной клетки, контрактуры в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах, дилатационная кардиомиопатия, больному было трудно находиться в инвалидной коляске. В том же 1997 году в Австралии произведена операция на позвоночнике и сухожильно-мышечная пластика на суставах нижних конечностей. В результате устранена деформация позвоночника и суставов нижних конечностей. Появилась возможность самостоятельно сидеть в правильной позе, улучшилась дыхательная функция. При наблюдении за больным в течении 4-х лет отмечена стабилизация его состояния.

Больная К., возраст 8 лет, диагноз: Спинальная амиотрофия, дистальная форма. При обследовании: эквино-поло-варусная деформация стоп, отсутствие опорности на стопы, резко затруднено самостоятельного хождения. Произведена операция сухожильно-мышечной пластики на голено-стопных суставах. В результате устранены деформации стоп, улучшился баланс тела в вертикальном положении, появилась возможность самостоятельно ходить.

Больной М., возраст 16 лет, диагноз: Мото-сенсорная невропатия. При обследовании: эквино-поло-варусная деформация стоп, из-за отсутствия опорности на стопы значительное нарушение равновесия при стоянии и ходьбе. Проведена операция сухожильно-мышечной пластики на голено-стопных суставах в сочетании с тройным артродезом левой стопы. В результате: устранены деформации стоп, появилась правильная опороспособность конечностей, что дало значительное улучшение мышечного баланса при стоянии и ходьбе.

Приведенные данные позволяют сделать заключение, что при наличии показаний и при применении специальных методик ортопедическое лечение больных ННМЗ может быть весьма эффективным, протекать без существенных осложнений и способствовать значительному улучшению качества жизни пациентов, а иногда и обеспечивать увеличение продолжительности их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л.О. Детская неврология. Из-во "Медицина", М., 1984, 571с.
2. McKusick V.A. Mendelian Inheritance in Man (10-th ed.) - The Johns Hopkins University Press. - Baltimore & London, 1992, Vol.1,2.
3. Emery A.E.H. Duchenne muscular dystrophy. //2nd Ed. Oxford Univ/ Press. - Oxford. - 1993.
4. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Молекулярные основы прогрессирующих мышечных дистрофий. // Журн. невропатол. и психиатр. - 1998. - № 10. - С.55-62.
5. Наследственные болезни нервной системы. (Руководство для врачей) Под ред. Ю.Е. Вельтищева и П.А. Темина. Из-во "Медицина". 1998, 235-345.
6. Руденская Г.Е. Наследственные болезни нервной системы в Российских и среднеазиатских популяциях: клинико-эпидемиологическое исследование. // Дисс. док. мед. наук. - М. - 1998. - 312с.
7. Шишкин С.С. Наследственные нервно-мышечные болезни. Изд-во ВИНТИ, - М., - 1997. - 130с.
8. Poortman Y.S. in: "Respiratory insufficiency in Neuromuscular Diseases" ed. by Berghauser H.G., van Kesteren R.G., Rutgers M.R. - Arnhem. (Netherlands) -1990. - P.9-11.
9. Emery A.E.H. Diagnostic Criteria for Neuromuscular Disorders. - European Neuromuscular Centre, The Netherlands, -1994.
10. Kaplan J.C., Fontaine B. Neuromuscular disorders: gene location. // Neuromusc. Disord. - 1999. - Vol.9. - P.I-XIV.
11. Гаусманова-Петрусевич И. Мышечные заболевания. (пер. с польск.) / Варшава. Польск. мед. из-во. - 1971. - 440с.
12. Репин В.С., Сухих Т.Г. Медицинская клеточная биология. / Из-во "БЭБиМ". - 1998. - 200с.
13. Евграфов О.В. Картирование и изучение тонкой структуры некоторых генов человека и разработка на этой основе ДНК-диагностики наследственных заболеваний. // Автореф. докт. дисс. - М. - 1992. - 35с.
14. Баранов В.С. // Междунар. мед. обзоры. - 1994. - т.2. - С.236-243.
15. Granata C., Merlini L. // Neuromusc. Disorders - 1998. - Vol.8. - P.264.
16. Forst R., Forst J., Heller K.D. // Neuromusc. Disorders - 1998. - Vol.8. - P.266.

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ МИОПАТИИ В СОЧЕТАНИИ С КАРДИОМИОПАТИЕЙ. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ О.С.Страхова, Ю.М.Белозеров, В.С.Перминов, В.В.Давыдкин

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

Митохондриальные болезни - гетерогенная группа заболеваний, обусловленных генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий, нарушением тканевого дыхания и сопровождающаяся сниженной продукцией энергоемких соединений в митохондриях (Benson LN, Freedom RM., 1992).

Причиной возникновения митохондриальных миопатий и кардиомиопатий у детей являются множественные делеции митохондриальной ДНК, единичные или множественные дефекты в комплексе ферментов

дыхательной цепи, мутации генов, ответственных за структурные компоненты митохондрий, а также мутации митохондриальной транспортной РНК (Davies MJ, McKenna WJ., 1994; Wallace DC et al., 1996).

Поскольку митохондриальная ДНК очень высокомутабельна из-за особой восприимчивости к делециям, до сих пор неясно, являются ли делеции митохондриальной ДНК первичным фактором, определяющим развитие кардиомиопатического и миопатического процесса или делеция митохондриальной ДНК – это вторичный процесс, возникший на фоне нарушения функции сердечной и скелетной мышцы, вызванной действием других факторов (Wallace DC., 1995).

В классификации кардиомиопатий, принятой в 1995 году Всемирной организацией здравоохранения, митохондриальным кардиомиопатиям отведено место в специфических кардиомиопатиях (т.е. в кардиомиопатиях с известной этиологией).

Данная статья имеет целью осветить вопросы терапии митохондриальной патологии миокарда и скелетных мышц у детей в целом, вне зависимости от конкретной нозологии, конкретных делеций и вне рамок вопросов первичности и вторичности митохондриальных нарушений. В дальнейшем термином митохондриальная кардиомиопатия и миопатия мы будем обозначать любую кардиомиопатию и миопатию, протекающую на фоне выраженных нарушений функции митохондрий, выявляемых на основании исследования активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах, в биоптате скелетной мышцы (и обнаружении в биоптате феномена RRF в большом проценте волокон), а также повышения уровня лактата и пирувата в сыворотке крови.

Все мышцы, включая миокард, получают подавляющее большинство энергии, необходимой для работы, путем окислительного фосфорилирования жирных кислот в митохондриях (Carter LF, Rubin S., 1994). Это комплексный процесс, включающий захват жирных кислот, их транспорт в митохондрию через карнитиновый цикл, бета оксидацию, цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование (Roe CR, Coates PM., 1995). У больных, имеющих дефект в данном процессе, клиническая картина представлена миопатическим синдромом и кардиомиопатией, которые могут быть выражены в легкой или тяжелой форме. Какие бы другие органы не вовлекались в патологический процесс, поражение сердца и скелетных мышц как правило доминирует (Schwartz ML et al., 1996). Поражение миокарда играет определяющую роль в летальном исходе заболевания.

Если ребенку ставится диагноз миопатии и кардиомиопатии с митохондриальными нарушениями, это однозначно подразумевает наличие метаболических расстройств, поэтому пристальное внимание должно уделяться обеспечению кислотно-основного и ионного баланса, а также контролю за биохимическими показателями. С каких же патогенетических позиций можно подходить к лечению миопатий и кардиомиопатий, протекающих на фоне выраженного нарушения функции митохондрий у детей?

Энергетический обмен зависит от двух основных факторов. Первый из них – генетически детерминированное состояние митохондрий, включая активность ферментов и кофакторов (Wallace DC., 1993). Второй – факторы внешней среды, а именно характер питания и адекватное поступление кислорода. Т.о. именно воздействие на ферментные системы митохондрий, на питание и оксигенацию миокарда может оказать лечебный эффект при митохондриальной патологии у детей.

В настоящее время большое внимание в лечении митохондриальных расстройств уделяется терапии L-карнитином (Campos Y et al., 1993; Winter S et al., 1995). L-карнитин участвует в транспортировке жирных кислот через мембрану митохондрий. По данным мультицентровых исследований дефицит L-карнитина определяется практически при всех кардиомиопатиях и миопатиях детского возраста (Pierpont ME., 1993; Kothari SS, Sharma M., 1998).

Десятью кардиологическими центрами Америки было проведено и в 2000 году опубликованы результаты двойного слепого исследования эффективности L-карнитина для коррекции кардиомиопатических и гемодинамических расстройств у детей при кардиомиопатиях, сопровождающихся митохондриальной дисфункцией. L-карнитин назначался сроком более 2 недель в средней дозе 100 мг/кг/сутки. Дети при этом получали стандартную поддерживающую терапию инотропными препаратами, диуретиками и по показаниям антиаритмическую терапию. Группа сравнения получала только поддерживающую терапию. Результаты лечения приведены в таблице 1.

Таблица 1. Исходы митохондриальных кардиомиопатий на фоне лечения L-карнитином (221 больной; по Edward Helton et al., 2000)

Исход	Лечение L-карнитином (76 больных)	Контроль (145 больных)	Всего	P
Умерло	20%	23%	22%	<0,05
Живы	71%	63%	66%	<0,05
Трансплантация сердца	9%	14%	12%	<0,05

Подобное двойное слепое исследование было проведено в других двух детских кардиологических клиниках США (в Мадере и Портленде). Доза препарата, сроки лечения и полученные результаты приблизительно те же. (Susan C. Winter, Neil R.M. Buist, 2000).

Исходя из вышеприведенных данных, по материалам публикаций, а также исходя из собственных наблюдений, мы рекомендуем применять L-карнитин при всех формах кардиомиопатий в сочетании с миопатией в детском возрасте. Дозы препарата могут варьировать от 15 мг/кг/сутки у подростков и детей с большой массой тела до 100-400 мг/кг/сутки у детей первого года жизни и детей с низкой массой тела.

Терапия L-карнитином оказывает позитивное влияние как на систолические, так и на диастолические показатели миокарда. Поэтому препарат может применяться как при дилатационной, так и при гипертрофической кардиомиопатии у детей (Visioli O et al., 1992).

Применение капотена и других ингибиторов АПФ при кардиомиопатиях с митохондриальной дисфункцией у детей до сих пор активно дискутируется. Препарат имеет долгий стаж применения и его положительное влияние выявлено при некоторых идиопатических и специфических кардиомиопатиях. По иному делу обстоит при митохондриальных кардиомиопатиях. Проведенные длительные мультицентровые двойные слепые исследования показывают, что применение капотена у детей с кардиомиопатией и митохондриальной дисфункцией достоверно ухудшает прогноз заболевания. Применение L-карнитина и капотена одновременно также показывает худший прогноз у больных, получающих капотен (таблица 2).

Таблица 2. Исходы кардиомиопатий с митохондриальными нарушениями у детей на фоне лечения L-карнитином и ингибитором АПФ (по Susan C. Winter MD, Neil R. M. Buist MD., 2000)

Лечение	Лечение ингибитором АПФ		Без ингибитора АПФ		Всего (213больных)
	L-карнитин (36 больных)	Контроль (49 больных)	L-карнитин (37 больных)	Контроль (91 больной)	
Умерло от КМП	11%	24%	2,5%	14%	14%
Умерло от др. причин	8%	2%	11%	2%	5%
Живы	64%	41%	84%	78%	68%
Трансплантация сердца	17%	33%	2,5%	6%	13%
	P<0,05		P<0,05		

В среднем доза карнитина составила 96 мг/кг/сутки

Еще один важный аспект лечения митохондриальной дисфункции связан с осуществлением адекватной оксигенации миокарда и скелетных мышц и осуществлением адекватного тканевого дыхания. Не секрет, что у больных кардиомиопатией снижен сердечный выброс и насыщение крови кислородом. Слабость дыхательных мышц усугубляет гипоксемию. В условиях недостатка кислорода аэробный гликолиз сменяется анаэробным, происходит закисление среды, снижается количество глюкозы в сыворотке крови и уменьшается выработка АТФ. Улучшить доставку кислорода тканям можно используя альтернативные переносчики кислорода. В клинической практике находят применение такие препараты, как цитохром-С (цито-мак) и оксиген (оксизон).

По данным наших клинических наблюдений, оба препарата оказывают действие на диастолические показатели миокарда, улучшая диастолическое расслабление сердечной мышцы, и опосредованно улучшают систолические показатели. Цитохром-С вводится внутривенно, что позволяет применять его короткими курсами (обычно 10 внутривенных введений каждый квартал) только в стационаре. Оксизон и оксиген – это пероральные препараты (капли 8-15 капель 3 раза в день или 1 таблетка 1-3 раза в день). Они могут использоваться в качестве поддерживающей терапии на дому.

Хороший эффект показывает назначение наряду с альтернативными переносчиками кислорода дихлорацетата. Препарат назначается в дозе до 25 мг/кг/сут (желатиновые капсулы) на 1,5 месяца. Дихлорацетат способствует как бы «принудительному» завершению цикла Кребса и переходу пирувата в лактат, поскольку блокирует фермент препятствующий этому (Whitehouse S et al., 1974; Jahoor F et al., 1994). Препарат позволяет на 20% повысить толерантность к физической нагрузке, препятствует закислению среды и способствует выработке АТФ (Stacpoole PW., 1984). Наилучший эффект достигается в комбинированном лечении больных с митохондриальной миопатией и кардиомиопатией дихлорацетатом, альтернативными переносчиками кислорода и дозированной физической нагрузкой (De Stefano N et al., 1995). Это позволяет до 10 раз увеличить толерантность к физической нагрузке.

Благотворно действует на тканевое дыхание и способствует транспорту электронов в дыхательной цепи митохондрий коэнзимQ10. Препарат находит широкое применение при различных нервно-мышечных заболеваниях. Больным митохондриальной миопатией в сочетании с кардиомиопатией коэнзимQ10 назначается в дозе от 2 мг/кг/сутки повторными курсами длительностью 1-3 месяца (Bresolin N et al., 1990).

Четвертый аспект лечения митохондриальных расстройств при миопатиях и кардиомиопатиях (субкомпенсированная и компенсированная формы) у детей связан с лечением дозированной физической нагрузкой (Arnold DL et al., 1984; Skinner JS et al., 1987; Dandurand RJ et al., 1995). Лечение на первый взгляд парадоксальное, поскольку обычно доктора советуют больным с кардиомиопатией и миопатией ограничивать физическую нагрузку. Однако Американской ассоциацией мышечных дистрофий и двумя клиниками Канады было проведено контролируемое исследование о влиянии физической нагрузки на больных с митохондриальной патологией (митохондриальная миопатия и субкомпенсированная кардиомиопатия). В исследованиях было доказано, что дозированная физическая нагрузка сеансами по 20-30 минут 3-5 раз в неделю в течение 8 недель, которая проводится на беговой дорожке под контролем ЭКГ позволяет на 50% снизить уровень лактата крови, на 71% увеличить насыщение крови кислородом и более чем в 2,7 раза повысить уровень метабоически активного АДФ (T. Taivassalo et al., 1995).

Т.о. терапия митохондриальных нарушений при кардиомиопатиях и миопатиях у детей позволяет существенно улучшить качество жизни, толерантность к физической нагрузке и срок жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arnold DL, Matthews PM, Radda GK. Metabolic recovery after exercise and the assessment of mitochondrial function in vivo in human skeletal muscle by means of ³¹P NMR. Magn Reson Med 1984;1:307-315.

2. Benson LN, Freedom RM. Classification of cardiomyopathies of childhood. *Prog Pediatr Cardiol.* 1992;1:4-7
3. Bresolin N, Doriguzzi C, Ponzetto C, et al. Ubidecarenone in the treatment of mitochondrial myopathies: a multi-center double-blind trial. *J Neurol Sci* 1990;100:70-80.
4. Campos Y, Huertas R, Lorenzo G, et al. Plasma carnitine insufficiency and effectiveness of L-carnitine therapy in patients with mitochondrial myopathy. *Muscle Nerve.* 1993;16:150-153
5. Carter LF, Rubin SA. The molecular and cellular biology of heart failure. *Curr Sci.* 1994;9:264-271
6. Dandurand RJ, Matthews PM, Arnold DL, Eidelman DH. Mitochondrial disease: pulmonary function, exercise performance, and blood lactate levels. *Chest* 1995;108:182-189.
7. Davies MJ, McKenna WJ. Dilated cardiomyopathy: an introduction to pathology and pathogenesis. *Br Heart J.* 1994;72(suppl):S24
8. De Stefano N, Matthews PM, Ford B, Genge A, Karpati G, Arnold DL. Short-term dichloroacetate treatment improves indices of aerobic metabolism in patients with mitochondrial disorders. *Neurology* 1995;45:1193-1198.
9. Jahoor F, Zhang X, Frazer E. Mechanism by which dichloroacetate lowers lactic acid levels: the kinetic interrelationships between lactate, pyruvate, alanine, and glucose. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205:44-51.
10. Kothari SS, Sharma M. L-carnitine in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J* 1998;50:59-61.
11. Pierpont ME. Carnitine membrane transport defect: resolution of cardiac failure and preservation of cardiac function by L-carnitine. *Proceedings of the Role of L-Carnitine in Cardiomyopathies of Infancy meeting*; June 21-25, 1993; Paris, France.
12. Roe CR, Coates PM. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, vol 1. New York: McGraw Hill; 1995. p. 1501-33.
13. Schwartz ML, Cox GF, Lin AE, et al. Clinical approach to genetic cardiomyopathy in children. *Circulation.* 1996;94:2021-2038
14. Sherwood G, eds. *L- Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy.* San Francisco, CA: Academic Press; 1992:243
15. Skinner JS. Exercise testing and exercise prescription for special cases. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987.
16. Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate [review]. *Metabolism* 1989;38:1124-1144.
17. Taivassalo T, P.M. Matthews, N. De Stefano et al. Combined aerobic training and dichloroacetate improve exercise capacity and indices of aerobic metabolism in muscle cytochrome oxidase deficiency. *MD Consult L.L.C* 1995; 12.
18. Visioli O, Pasini E, de Giuli F, Ferrari R. Molecular mechanism of action of L-carnitine in treatment of myocardial disorders at the experimental level. In: Ferrari R, Dimauro S,
19. Wallace DC. Mitochondrial DNA variation in human evolution, degenerative disease, and aging. *Am J Hum Genet* 1995;57: 201-23.
20. Wallace DC, Brown MD, Lott MT. Mitochondrial genetics. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Emery AEH, editors. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics.* London: Churchill Livingstone; 1996. p. 277-332.
21. Wallace DC. Mitochondrial diseases: genotype versus phenotype. *Trends Genet* 1993;9:128-33.
22. Whitehouse S, Cooper RH, Randle PJ. Mechanism of activation of pyruvate dehydrogenase by dichloroacetate and other halogenated carboxylic acids. *Biochem J* 1974;141:761-774.
23. Winter S, Jue K, Prochazka J, Francis P, Hamilton W, Linn L, et al. The role of L-carnitine in pediatric cardiomyopathy. *J Child Neurol* 1995;10(suppl 2):S45-51.

СИНДРОМ СЁГРЕНА-ЛАРСОНА

Г.Е.Руденская, Н.В.Журкова

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Практическая задача нашей работы - на примере редкого наследственного синдрома Сёгрена-Ларсона (ССЛ) привлечь внимание к наследственным синдромам, имеющим клиническое сходство с ДЦП, а также продемонстрировать современные возможности генетической диагностики.

Приводим собственное наблюдение, являющееся первым в России биохимически и молекулярно-генетически подтвержденным случаем ССЛ.

Больной Ш. впервые обследован в возрасте 4 л. Единственный ребенок здоровых родителей, русских, москвичей, не состоящих в кровном родстве. Семейный анамнез не отягощен. Беременность (1-я) и роды протекали физиологично, МТ при рождении 3300 г, закричал сразу. С рождения имелась выраженная кожная патология: диффузные покраснение, сухость, шелушение, отечность ("был как в панцире"), диагностирована ихтиозиформная эритродермия. Неврологическое состояние в первые дни жизни не было тяжелым. На 1-м месяце жизни был вялым сонливым, позже стал беспокоен. В 9 мес. выявлен спастический тетрапарез. К 1 г. самостоятельно не сидел, хотя ползал, пытался вставать; лепетал, понимал некоторые слова. С 1 г. приостановился в развитии, не появилось ходьбы, речи, навыков опрятности, а после 3 л. отмечена отрицательная динамика в двигательной сфере: перестал ползать, опираться на ноги. Однократно наблюдался фебрильный судорожный припадок на фоне ОРВИ. В 2,5 г. перенес острый пиелонефрит, хронических соматических заболеваний нет. Выраженность кожных изменений со временем уменьшилась. Наблюдался невропатологом с диагнозом ДЦП и дерматологом с диагнозом ихтиозиформной эритродермии, заболевания расценивались как независимые. Нарастание двигательных расстройств и данные проведенной в связи с этим МРТ (см. ниже) вызвали сомнение в диагнозе ДЦП, и семья была направлена в научно-консультативный отдел МГНЦ РАМН.

При осмотре обращают на себя внимание умеренные ихтиозиформные изменения кожи: сухость, чешуйчатое шелушение - генерализованные, больше выраженные в дистальных отделах конечностей и минимальные на лице, пигментация кожи местами обычная, местами легкая эритема; зуда нет, придатки кожи (зубы, волосы и ногти) не изменены; потоотделение не нарушено. В неврологическом статусе: спастический тетрапарез (выраженный нижний парапарез и негрубый верхний парапарез), не ходит, не опирается на ноги. Знает близких, вступает в эмоциональный контакт, проявляет нестойкий интерес к игрушкам, понимает ряд слов и выполняет простейшие инструкции; речи, навыков опрятности и самообслуживания нет, т.е. имеет место оли-