

Эффективность терапии преднизолоном у больных прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера

О.С. Грознова, Н.И. Шаховская, С.Б. Артемьева, М.С. Тренева

Efficiency of prednisolone therapy in patients with Duchenne/Becker progressive muscular dystrophy

O.S. Groznova, N.I. Shakhovskaya, S.B. Artemyeva, M.S. Treneva

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Московская областная психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики

Приводится статистический анализ проспективного исследования, проведенного в отделе патологии сердечно-сосудистой системы Московского НИИ педиатрии и детской хирургии в 1994–2011 г., в которое были включены 342 больных прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера. Установлено, что преднизолонотерапия в низких дозах дробным курсом у данной категории больных дает положительный эффект в виде увеличения продолжительности самостоятельной ходьбы.

Ключевые слова: дети, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера, кардиомиопатия, преднизолон, лечение.

The paper gives a statistical analysis of a prospective study conducted at the Department of Cardiovascular System Pathology, Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, in 1994 to 2011, which has enrolled 342 patients with Duchenne/Becker progressive muscular dystrophy. Split-course therapy with low-dose prednisolone in this category of patients has been found to exert a positive effect as longer walk unaided.

Key words: children, Duchenne/Becker progressive muscular dystrophy, cardiomyopathy, prednisolone, treatment.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера — генетически детерминированное заболевание, основным клиническим проявлением которого служит нарастающая мышечная слабость. Это наиболее часто встречающаяся форма миодистрофии у детей. Болезнь дебютирует в раннем детском возрасте. Потеря способности к самостоятельной ходьбе чаще всего происходит к 8–10 годам.

Интерес исследователей к кортикостероидной терапии больных прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера появился в 70-х годах прошлого века, когда были проведены первые клинические испытания эффективности преднизолонотерапии.

для коррекции мышечных расстройств у этих пациентов. Первоначально использовались высокие дозы преднизолонотерапии — до 5 мг/кг в сутки [1]. Эффект в виде увеличения мышечной силы был кратковременным и нестабильным, а побочные эффекты кортикостероидов значительно выражены. Практически сразу было предложено уменьшить дозу до 1,5–2 мг/кг в сутки, что привело к улучшению результатов лечения и пролонгированию эффекта [2]. В дальнейшем доза преднизолонотерапии претерпела дальнейшее снижение вплоть до 0,65 мг/кг и даже 0,35 мг/кг в сутки, при этом положительный эффект действия на мышечную силу сохранялся [3]. В настоящее время применение преднизолонотерапии у больных прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера рекомендуется большинством неврологов для коррекции мышечной слабости, однако этот вопрос, а также дозы и схема приема препарата остаются открытыми [4].

В 80-х годах XX века было обращено внимание на поражение сердечно-сосудистой системы у больных прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера. Это произошло после того, как на первое место в структуре смертности пациентов вышли кардиальные причины. В дальнейшем было доказано первичное поражение сердечной мышцы вследствие отсутствия белка дистрофина,

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 3:46–48

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — к.м.н., ст.н.с. отделения патологии сердечно-сосудистой системы МНИИ педиатрии и детской хирургии

Тренева Марина Сергеевна — к.м.н., ст.н.с. отделения аллергологии и клинической иммунологии того же института
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Шаховская Надежда Ивановна — к.м.н. зам. гл. врача по лечебной работе Московской областной психоневрологической больницы для детей с поражением ЦНС с нарушением психики

Артемьева Светлана Брониславовна — к.м.н. зав. вторым психоневрологическим отделением той же больницы
127486 Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 1

приводящее к развитию кардиомиопатии у этих больных.

Среди схем с низкими дозами преднизолона наибольшее распространение получили схемы с дробным приемом (через день и т.п.). В основном рассматриваются дозы от 0,5 до 0,75 мг на 1 кг массы тела в сутки. Низкие дозы позволяют достичь более пролонгированного эффекта и избежать осложнений кортикостероидной терапии. В идеале необходимо для каждого пациента подбирать индивидуальную схему и дозу препарата, титруя ее по уровню активности ферментов цитолиза — креатинкиназы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы (их активность должна снижаться при назначении препарата). Однако на практике в настоящее время добиться реализации такого подбора терапии весьма сложно.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное исследование, проведенное в отделе патологии сердечно-сосудистой системы Московского НИИ педиатрии и детской хирургии в течение 17 лет (1994—2011), включены 342 больных прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера. Критериями включения в исследование были: типичные клинические признаки мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера, первично-мышечный характер поражения по результатам накожной и/или игольчатой электромиографии и повышение активности цитолитических ферментов крови (креатинкиназы, аланинамино- и аспаратаминотрансферазы).

Больные, у которых проводилась ДНК-диагностика и выявлена мутация гена дистрофина ($n=68$), составили анализируемую выборку детей с генетически подтвержденным диагнозом прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера. Длительность катамнестического наблюдения составила от 5 до 17 лет. К 2011 г. в анализируемой выборке 16 больных умерли, 38 — живы, но утратили способность к самостоятельной ходьбе, 14 — живы и способны к самостоятельной ходьбе.

Статистическая обработка проведена с использованием программы статистической обработки данных «Statistica 8.0». Использовали методы непараметрического анализа: тест Манна — Уитни (Mann — Whitney U-test) и определение относительных частот признаков (q) с оценкой границ их 95% доверительных интервалов (CI 95%). Различия между группами считали достоверными при вероятности альфа-ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Статистический анализ № 1 проводился в группе умерших больных. За период с 1994 по 2011 г. в анали-

зируемой выборке умерли 16 больных (частота 0,24). Умершие больные были разделены на две группы: получавшие лечение преднизолоном и не получавшие лечение преднизолоном (без уточнения конкретной схемы и длительности приема препарата). В группе умерших, принимавших преднизолон (10 детей), возраст прекращения самостоятельной ходьбы составил 9, 10, 8, 11, 9, 10, 9, 9, 11, 11 лет. В группе умерших, не получавших лечение преднизолоном (6 детей), возраст прекращения самостоятельной ходьбы составил 7, 8, 8, 7, 9, 10 лет.

Сопоставление двух групп умерших больных (получавших и не получавших лечение преднизолоном) выявило достоверные различия возраста прекращения самостоятельной ходьбы ($p=0,0109$). Данный показатель у умерших больных, получавших лечение преднизолоном, был больше и составил $9,7 \pm 1,06$ года (среднее значение и стандартное отклонение по выборке). Не получавшие лечение преднизолоном больные прекратили самостоятельно ходить в возрасте $8,0 \pm 0,89$ года.

Возраст наступления летального исхода в группе с преднизолонотерапией составил $21,10 \pm 2,13$ года, в группе без лечения преднизолоном — $18,83 \pm 1,17$ года. Сопоставление возрастов наступления смерти методом непараметрической статистики (Манна—Уитни U-тест) показало отсутствие достоверных различий ($p=0,057$). Однако полученные цифры позволяют предположить, что при большем объеме выборки различия могут быть достоверными.

Статистический анализ № 2 проводился среди самостоятельно ходящих детей 6–9 лет. Из анализируемой выборки были отобраны следующие группы: 1-я группа — 32 больных в возрасте от 6 до 9 лет, не утративших способность к самостоятельной ходьбе, получавших лечение кортикостероидами (преднизолон в таблетках) в течение 24 мес. Преднизолон назначался по двум различным схемам: 17 больных принимали его в дозе 0,55 мг на 1 кг массы тела в сутки через день (3 мес — прием препарата, 3 мес — перерыв и так в течение 24 мес); 15 больных — в дозе 0,75 мг на 1 кг массы тела в сутки (каждое 1, 3, 5, 7, 9-е число месяца в течение 24 мес).

Во 2-ю группу вошли 14 самостоятельно ходящих больных в возрасте 6–9 лет, которые лечения кортикостероидами не получали.

Среди больных 1-й группы ($n=32$) к окончанию срока лечения ходили самостоятельно 26 детей, утратили способность к ходьбе 6 пациентов. Среди больных 2-й группы ($n=14$) на момент окончания срока наблюдения (24 мес) ходили самостоятельно 5 больных, утратили способность к ходьбе 9 больных.

Дети 1-й группы, получавшие в течение 2 лет терапию преднизолоном, к моменту прекращения лечения сохраняли самостоятельную способность ходить достоверно дольше, чем дети такого же возрас-

ста 2-й группы без терапии преднизолоном (соответственно $q_1=0,81$ CI 95% 0,68 ... 0,95 и $q_2=0,36$ CI 95% 0,11 ... 0,61).

Статистический анализ № 3 проводился для изучения возраста потери способности к самостоятельной ходьбе (в группах живых и умерших). В группе живых к настоящему моменту детей, получавших преднизолон ($n=16$), возраст прекращения самостоятельной ходьбы составил 11, 11, 11, 12, 11, 11, 12, 11, 11, 12, 11, 9, 11, 10, 10, 11 лет. В группе не получавших преднизолон ($n=22$) возраст прекращения самостоятельной ходьбы составил 10, 8, 8, 8, 10, 8, 8, 9, 9, 8, 8, 9, 9, 9, 7, 7, 9, 7, 9, 10, 8, 8 лет.

Оценен возраст прекращения самостоятельной ходьбы у живых и умерших больных ($n=54$), которые были разделены на две группы: 1-я группа ($n=28$) никогда не получала лечение преднизолоном, 2-я группа ($n=26$) получала когда-либо терапию преднизолоном по какой-либо схеме. Выявлены достоверные различия ($p=0,00000001386$) возраста прекращения самостоятельной ходьбы, который в 1-й группе с преднизолонотерапией составил $10,46 \pm 1,07$ года (среднее значение и стандартное отклонение по выборке) и был достоверно больше, чем во 2-й группе больных, — $8,39 \pm 0,96$ года.

Статистический анализ № 4 оценивал частоту развития кардиомиопатии у больных в анализируемой выборке. Среди умерших больных относительная частота развития кардиомиопатии с сердечной недостаточностью как причина летального исхода составила: в группе умерших, получавших лечение преднизолоном (по какой-либо схеме в течение жизни), 0,40; в группе умерших, не получавших преднизолонотерапию, 0,67. Доверительные интервалы указанных

частот не были определены в связи с отсутствием условий для их подсчета вследствие малого объема этой выборки.

Среди больных, потерявших способность к самостоятельной ходьбе, относительная частота развития кардиомиопатии в группе получавших преднизолон составила 0,75 (0,54... 0,96), в группе не получавших преднизолонотерапию — 0,27 (0,09... 0,46). Тем самым достоверно чаще кардиомиопатия была выявлена в группе больных, получавших лечение преднизолоном. Пытаясь объяснить результаты проведенного анализа, мы сопоставили их с данными статистических анализов № 2 и № 3, где доказано, что больные с преднизолонотерапией достоверно дольше сохраняют способность к ходьбе. По нашему предположению, именно длительно персистирующая физическая нагрузка в виде самостоятельной ходьбы создает предпосылки для клинических проявлений кардиомиопатии у данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возраст прекращения самостоятельной ходьбы умерших больных, получавших лечение преднизолоном, был достоверно больше по сравнению с не получавшими данный вид лечения детьми. Терапия преднизолоном достоверно способствовала сохранению способности самостоятельной ходьбы на протяжении более длительного времени.

Таким образом, преднизолонотерапия в низких дозах дробным курсом у больных прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера дает положительный эффект в виде увеличения продолжительности периода самостоятельной ходьбы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel I.M., Miller J.E., Ray R.D. Failure of corticosteroid in treatment of Duchenne (pseudo-hypertrophic) muscular dystrophy. Report of a clinically matched three year double-blind study // *IMJ III Med. J.* 1974. Vol. 145, № 1. P. 32—33.
2. Brooke M.H., Fenichel G.M., Griggs R.C. et al. Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy. Interesting results in a trial of prednisone // *Arch. Neurol.* 1987. Vol. 44, № 8. P. 812—817.
3. Griggs R.C., Moxley R.T. 3rd, Mendell J.R. et al. Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months) // *Neurology.* 1993. Vol. 43, № 3. Pt. 1. P. 520—527.
4. Manzur A.Y., Kuntzer T., Pike M., Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy // *Indian Pediat.* 2008. Vol. 45, № 5. P. 401—402.

Поступила 09.03.11