

Генетические аспекты возникновения жизнеугрожаемых состояний у больных с миопатией

О.С. Грознова, М.С. Тренева

Genetic aspects of the occurrence of life-threatening conditions in patients with myopathy

O.S. Groznova, M.S. Treneva

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

При сходных проявлениях поражения скелетно-мышечной системы X-сцепленная и аутосомно-доминантная формы миопатии Эмери—Дрейфуса сопровождаются различными сердечно-сосудистыми нарушениями. Приведены результаты статистического анализа частоты и тяжести сердечно-сосудистых и миопатических нарушений у 11 больных с аутосомно-доминантной формой и 9 — с X-сцепленной формой прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса. При X-сцепленной форме основной фактор риска жизнеугрожаемых состояний — паузы ритма сердца (по показаниям необходима имплантация электрокардиостимулятора); при аутосомно-доминантной форме — клинически асимптоматичные тахикардии (необходимо проведение антиаритмической терапии). Частота встречаемости миопатии Эмери—Дрейфуса, по нашим наблюдениям, составила 2:1000 больных с нервно-мышечными заболеваниями.

Ключевые слова: дети, прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса, X-сцепленное наследование, аутосомно-доминантное наследование, сердечно-сосудистая система, жизнеугрожаемые состояния, статистический анализ.

With the similar manifestations of musculoskeletal system involvement, the X-linked and autosomal dominant forms of Emery-Dreifuss myopathy are accompanied by various cardiovascular impairments. The paper gives the results of a statistical analysis of the rates and severity of cardiovascular and myopathic disorders in 11 patients with the autosomal dominant form of Emery-Dreifuss muscular dystrophy and 9 with its X-linked form. The major risk factor of life-threatening conditions in the presence of the X-linked form is a heart rhythm pause (pacemaker implantation is required if indicated) and that in the presence of the autosomal dominant form is clinically asymptomatic tachyarrhythmias (antiarrhythmic therapy is needed). According to the authors' observations, the frequency of Emery-Dreifuss myopathy was 2 per 1000 patients with neuromuscular diseases.

Key words: children, Emery-Dreifuss muscular dystrophy, X-linked inheritance, autosomal dominant inheritance, cardiovascular system, life-threatening conditions, statistical analysis.

Разнообразие клинических проявлений миопатий затрудняет точную постановку диагноза больному на основании одних только клинических симптомов. В некоторых случаях сопутствующее вовлечение в процесс других органов и систем может облегчить дифференциальный диагноз. Так, при прогрессирующих мышечных дистрофиях сердечно-сосудистые нарушения нередко являются манифестирующим и жизнелимитирующим клиническим симптомом [1—3]. В настоящее время нельзя ограничиваться установлением клинического диагноза, поскольку лишь генетические аспекты (даже в рамках одной формы миопатии) могут помочь определить тактику ведения, лечения пациента и уберечь его от жизнеугрожаемых

состояний [4, 5]. Ярким подтверждением этого положения служат результаты наблюдения за группой больных с миопатией Эмери — Дрейфуса [6, 7].

Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери — Дрейфуса — редкое генетически детерминированное заболевание, характеризующееся мышечной слабостью, атрофией мышц и развитием контрактур [8]. Типичным паттерном, отличающим миопатию Эмери — Дрейфуса от других форм прогрессирующих мышечных дистрофий, являются контрактуры локтевых суставов, синдром «ригидной» спины, ретракция ахилловых сухожилий и сердечно-сосудистые нарушения в отсутствие выраженных псевдогипертрофий и умственной отсталости [9].

В настоящее время выделено несколько вариантов наследования миопатии Эмери — Дрейфуса [10], в том числе:

X-сцепленные

EDMD1 (ген эмерин) — OMIM № 310300;

EDMD6 (ген FHL1) — OMIM № 300696;

аутосомно-доминантные

EDMD2 (ген LMNA) — OMIM № 181350;

© О.С. Грознова, М.С. Тренева, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 5:38–41

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

Тренева Марина Сергеевна — к.м.н., ст.н.с. отдела аллергологии и клинической иммунологии того же института

125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

EDMD4 (ген SYNE1) — OMIM № 612998;

EDMD5 (ген SYNE2) — OMIM № 612999;

аутосомно-рецессивный

EDMD3 (возможно ген LMNA) — OMIM № 181350.

В настоящее время имеются только единичные клинические наблюдения случаев миопатии Эмери — Дрейфуса 3—6-го типа. Накоплен клинический опыт в отношении миопатии 1-го и 2-го типов, известно разнообразие возможных мутаций генов, ответственных за развитие заболевания, спектр клинических проявлений и возможные исходы болезни. В представленной работе проведен анализ сердечно-сосудистых и миопатических изменений и факторов риска жизнеугрожаемых состояний у 20 больных прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери — Дрейфуса 1-го и 2-го типов.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период более чем 16 лет в отделении патологии сердечно-сосудистой системы наблюдалось 978 больных с нервно-мышечными заболеваниями (больные самостоятельно обращались за медицинской помощью или были направлены из медицинских учреждений). Из них 703 пациента страдали прогрессирующими мышечными дистрофиями (более половины — прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера). Только у 20 из 703 больных была диагностирована миопатия Эмери — Дрейфуса 1-го и 2-го типов. Таким образом, в нашей выборке частота встречаемости миопатии Эмери — Дрейфуса составила приблизительно 2:1000 больных с нервно-мышечными заболеваниями.

Сначала все 20 больных были объединены в одну группу из-за глобальной схожести клинических проявлений, однако после проведения генетического анализа (исследование гена LMNA и гена эмерина) стало ясно, что группу следует разделить на две подгруппы: первая включала 11 детей с аутосомно-доминантной формой миопатии Эмери — Дрейфуса (2-й тип), во вторую вошли 9 детей с X-сцепленной формой миопатии Эмери — Дрейфуса (1-й тип). В 1-й группе у всех больных диагноз подтвержден обнаружением мутации гена LMNA или наличием родственников с генетически подтвержденным диагнозом. Во 2-й группе диагноз генетически был подтвержден у 2 больных и у 1 ребенка доказан в семье (остальным исследование не проводилось). Клинические и анамнестические данные пациентов отражены в табл. 1—4.

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

Сравнение больных 1-й и 2-й подгрупп по тяжести миопатического синдрома выявило достоверно более тяжелые проявления миопатии в группе с аутосомно-доминантной по сравнению с X-сцепленной. Достоверность различий при двустороннем тесте $p = 0,0042$.

Таблица 1. Клинические проявления аутосомно-доминантной формы миопатии Эмери—Дрейфуса (1-я подгруппа)

Пациент	Тяжесть миопатического синдрома	Сердечно-сосудистые нарушения (лечение)	Имплантация кардиостимулятора	Возраст летального исхода, годы
Г.Э.	+++	Нет (пропанорм)	—	—
Ч.Д.	++	Нет (сотегексал)	—	—
Д.Д.	+++	Эпизоды СВТ (пропанорм)	—	—
Ш.А.	++	Нет	Рекомендована	21
К.Е.*	++	»	—	—
К.В.*	++	»	—	27
Кр.А.**	++	Эпизоды СВТ (амиодарон)	—	—
Кр.Т.**	++	Нет	—	—
Кс.А.#	+	ХСН	—	20
Кс.В.#	+	ХСН	—	38
М.С.	+++	Нет	—	25

Примечание. *, **, # — родственники (отец и сын); СВТ — суправентрикулярная тахикардия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; + минимальная выраженность миопатического синдрома (больной способен к самообслуживанию и может переносить физические нагрузки); ++ средняя выраженность миопатического синдрома (больной способен к самообслуживанию, но не может переносить физические нагрузки); +++ выраженный миопатический синдром (больной ограниченно способен к самообслуживанию).

Таблица 2. Клинические проявления Х-сцепленной формы миопатии Эмери—Дрейфуса (2-я подгруппа)

Пациент	Тяжесть миопатического синдрома	Сердечно-сосудистые нарушения (лечение)	Имплантация кардиостимулятора (возраст, годы)	Возраст летального исхода, годы
О.О.	+	Эпизоды тахикардии (атенолол)	17	—
Р.А.	+	Нет	—	—
Т.А.	+	Нет (аллапинин)	14	—
Ц.Д.	+	Нет (верапамил)	—	—
С.А.	+	Нет (пропанорм)	22	24
Ж.М.*	+	Нет	9	—
П.В.*	+	Нет (кордарон)	28	37
А.В.	++	Нет	—	—
А.Н.	+	»	—	—

Примечание. * — Родственники (дядя и племянник).

В имплантации электрокардиостимулятора чаще нуждались больные с Х-сцепленной формой (55%* больных), чем с аутосомно-доминантной (9% больных). Имплантация электрокардиостимулятора провоцировала желудочковые аритмии у 60% больных, что потребовало коррекции программирования кардиостимулятора и назначения антиаритмического препарата. У 2 больных имплантация не предотвратила внезапной сердечной смерти.

Смертность в группе с аутосомно-доминантной формой была выше (45% больных за 16 лет), чем с Х-сцепленной (22% больных за 16 лет). Однако достоверных различий по данному показателю найдено не было ($p=0,41$).

В табл. 3 и 4 дана характеристика сердечно-сосу-

дистых нарушений, выявленных у больных аутосомно-доминантной и Х-сцепленной формами миопатии Эмери — Дрейфуса.

Сопоставление максимальной продолжительности пауз сердечного ритма непараметрическим методом оценки достоверности различий (тест Манна — Уитни; U-test) выявило достоверно большую длительность пауз в группе с Х-сцепленной формой по сравнению с аутосомно-доминантной с вероятностью ошибки $p=0,00423$. При этом клинических проявлений асистолии (синкопэ, пре-синкопэ) не было ни у одного больного из обеих групп.

Фибрилляция предсердий чаще наблюдалась в группе с Х-сцепленной формой (77%) по сравнению с аутосомно-доминантной (45%), однако статистически достоверных различий найдено не было.

* Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей <100.

Таблица 3. Сердечно-сосудистые нарушения у больных с аутосомно-доминантной формой миопатии Эмери—Дрейфуса

Пациент	Фибрилляция предсердий	Максимальная пауза ритма, мс	Степень атриовентрикулярной блокады	Градация желудочковой экстрасистолии по Лауну	Суправентрикулярная тахикардия
Г.Э.	—	1766	I—II	IV	+
Ч.Д.	+	2001	II	IV	+
Д.Д.	—	<1500	I	I	+
Ш.А.	+	3100	I—III	III	—
К.Е.*	—	1350	II	I	+
К.В.*	+	?	?	IV	—
Кр.А.**	+	2008	—	I	—
Кр.Т.**	—	1109	—	—	+
Кс.А.#	—	2880	?	II	—
Кс.В.#	+	?	?	IV	—
М.С.	—	<2000	I	III	+

Примечание. *, **, # — родственники (отец и сын).

Таблица 4. Сердечно-сосудистые нарушения у больных X-сцепленной формой миопатии Эмери—Дрейфуса

Пациент	Фибрилляция предсердий	Максимальная пауза ритма, мс	Степень атриовентрикулярной блокады	Градация желудочковой экстрасистолии по Лауну	Суправентрикулярная тахикардия
О.О.	+	6640	I—III	IV	+
Р.А.	+	4300	I—II	III	—
Т.А.	+	7200	—	II	+
Ц.Д.	+	1812	III	IV	—
С.А.	+	4400	I—II	IV	+
Ж.М.*	—	6300	III	III	+
П.В.*	+	>5000	?	?	—
А.В.	+	2005	II	I	—
А.Н.	—	1980	I	III	—

Примечание. * — Родственники (дядя и племянник). Жирным шрифтом выделены паузы сердечного ритма, превышающие нормативные значения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что сходные клинические проявления поражения скелетно-мышечной системы при миопатии Эмери — Дрейфуса могут сопровождаться различными по тяжести сердечно-сосудистыми нарушениями (вплоть до жизнеугрожаемых). Проведение генетического обследования для выявления формы заболевания (X-сцепленная или аутосомно-доминантная) необходимо для определения тактики ведения и лечения больных.

В связи с возможным наличием скрытых (без клинических проявлений) жизнеугрожаемых нарушений ритма больным с миопатией Эмери — Дрейфуса показано обязательное проведение холтеровского мониторингирования с момента постановки диагноза.

При аутосомно-доминантной форме миопатии Эмери — Дрейфуса смертность у асимптоматич-

ных по сердечно-сосудистым нарушениям больных, не получающих лечение антиаритмическими препаратами, очень высока (71% за 16 лет в молодом возрасте). Возможно даже, что асимптоматичным больным с нарушениями ритма сердца необходимо назначение антиаритмической терапии (желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Лауну наблюдалась у 66% больных).

При X-сцепленной форме миопатии Эмери — Дрейфуса продолжительные паузы сердечного ритма (у 66% больных в интервале 4,3–7,2 с), эпизоды выраженной брадикардии (у всех больных) протекают бессимптомно. Таким больным жизненно необходима имплантация кардиостимулятора, после чего следует мониторировать возможные нарушения сердечного ритма (после имплантации электрокардиостимулятора наблюдаются у 60% пациентов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Woźakowska-Kapłon B., Bąkowski D. Atrial paralysis due to progression of cardiac disease in a patient with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Cardiol J* 2011; 18: 2: 189–193.
2. Perrot A., Spuler S., Geier C. et al. Cardiac manifestations of muscular dystrophies. *Z Kardiol* 2005; 94: 5: 312–320.
3. Finsterer J., Stullberger C. Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 1: 9–24.
4. Hermans M.C., Pinto Y.M., Merkies I.S. et al. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 8: 479–492.
5. Грознова О.С., Новиков П.В., Белозеров Ю.М. и др. Диагностика и тактика лечения поражения сердца при аутосомно-доминантной прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса. *Рос вестн перинатол и педиат* 2007; 3: 42–47.
6. Руденская Г.Е., Тверская С.М., Чухрова А.Л. и др. Разнообразии болезней, обусловленных мутациями гена LMNA. *Мед генетика* 2004; 12: 569–576.
7. Грознова О.С., Новиков П.В. Ранняя диагностика поражения сердца при X-сцепленной форме мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2011; 1: 27–32.
8. Astejada M.N., Goto K., Nagano A. et al. Emerinopathy and laminopathy clinical, pathological and molecular features of muscular dystrophy with nuclear envelopathy in Japan. *Acta Myol* 2007; 26: 3: 159–164.
9. Rudenskaya G.E., Polyakov A.V., Tverskaya S.M. et al. Laminopathies in Russian families. *Clin Genet* 2008; 74: 2: 127–133.
10. Puckelwartz M., McNally E.M. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2011; 101: 155–166.

Поступила 02.06.11