

Клинико-генетическая гетерогенность хондродистрофической миотонии

Н.А. Шнайдер

Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер NASHnaider@yandex.ru

Хондродистрофическая миотония характеризуется генерализованной миотонической миопатией, маскообразным лицом, скелетной дисплазией, контрактурами суставов, задержкой роста и созревания костной ткани. Идентифицировано два типа заболевания в зависимости от возраста дебюта: тяжелая неонатальная форма, которую иногда называют 2 типом (синдром Стува–Видеманна), и классическая форма (синдром Шварца–Джампела) с дебютом в младенческом или детском возрасте.

Ключевые слова: хондродистрофическая миотония, синдром Шварца–Джампела, генетика, клиника

Clinico-genetic heterogeneity of chondrodystrophic myotonia

N.A. Shnayder

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Vojno-Yasenetsky

Chondrodystrophic myotonia characterized by generalized myotonic myopathy, masklike face, skeletal dysplasia, contracture of joints, growth retardation and bone maturation delay. Two types have been defined by the age of manifestation of the symptoms: the severe neonatal form, sometimes called type 2 (Stuve–Wiedemann syndrome), and the classical form (Schwartz–Jampel syndrome) with late infantile or childhood manifestation. Therapy targets electrical stabilization of the muscle membrane. Successful therapies include anticonvulsants and antiarrhythmic drugs.

Key words: chondrodystrophic myotonia, Schwartz–Jampel syndrome, genetics, clinics

Введение

29 февраля 2008 г. в Европе впервые проведен День редких (орфанных) болезней (European Rare Disease Day). Этот день отмечается по инициативе Европейской организации по изучению редких болезней — EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases). Дата (29 февраля) выбрана не случайно: это день, который бывает 1 раз в 4 года. Это «особый день для особенных людей». 29 февраля 2012 г. (4 года спустя) вновь состоялся День редких болезней. В этот день организации, занимающиеся редкими заболеваниями, провели общественные акции во всех странах Евросоюза. Обучающий семинар для врачей и студентов старших курсов был проведен и на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Еще в 80-е годы XX столетия некоторые страны обратили внимание на проблему людей с редкими заболеваниями. Сейчас в Австралии, Тайване, Сингапуре, США, Японии, в странах Евросоюза приняты специальные законы, стимулирующие науку и бизнес разрабатывать препараты для лечения редких заболеваний. В последние годы аналогичные законодательные акты принимаются и в Российской Федерации. В странах Европы сегодня насчитывается около 300 тыс. человек, страдающих одной из так называемых редких болезней. Некоторые паци-

енты ждут по 25–30 лет, прежде чем им будет поставлен правильный диагноз. К редким заболеваниям принято относить такие, которые встречаются не чаще, чем в 1 случае на 2 тыс. человек. По оценкам экспертов, в мире существует до 7 тыс. опасных для жизни человека редких болезней, 80 % этих заболеваний являются следствием генетических дефектов. Одним из редких болезней можно считать и хондродистрофическую миотонию (ХДМ).

EURORDIS подчеркивает, что повысить эффективность диагностики и терапии редких болезней можно лишь в рамках широкого международного сотрудничества и регулярного обмена информацией.

Миотония — это класс наследственных болезней, в основе которых лежит мембранный дефект (каналопатия), проявляющийся в отсроченном расслаблении мышц, спазме их на несколько секунд, возникающем после произвольного сокращения или механического (электрического) возбуждения [1, 2]. ХДМ (син.: синдром Шварца–Джампела, синдром Аберфельда, синдром Шварца–Джампела–Аберфельда, спондилоэпиметафизальная дисплазия с миотонией, остеохондромускулярная дистрофия) впервые описана в начале XX в. американскими врачами — нейроофтальмологом Robert Steven Jampel и педиатром Oscar Schwartz, которые в 1962 г. в журнале «Archives of Ophthalmology» опубликовали статью «Врожденный блефарофимоз с уникальной генерализованной миопатией». В этой статье авторы

представили клиническое наблюдение наследственного нейромышечного заболевания у 2 детей (6-летнего мальчика и 3-летней девочки) из одной семьи, сделав акцент на следующих симптомах: врожденном блефарофимозе (уменьшении глазных щелей при нормальном развитии век), двойном ряде ресниц, необычном («наморщенном») выражении лица, дефиците мышечной массы в сочетании с костными деформациями и незначительным повышением уровня альдолазы в сыворотке крови. Электромиография не проводилась. Авторы высказали предположение, что заболевание обусловлено генерализованным поражением мышц и сухожилий в период младенчества. Позже невролог Donald Aberfeld (1965) повторно описал этих детей, сконцентрировав внимание на неврологической симптоматике, в частности на прогрессирующем характере миотонического синдрома. Автор отметил, что для этого заболевания характерны миопатическая миотония с врожденным блефарофимозом и характерным выражением лица, костная дисплазия и мышечные контрактуры [3, 4]. В связи с вкладом автора в описание новой самостоятельной нозологической формы нейромышечной патологии ХДМ в зарубежной литературе известна также как синдром Аберфельда или синдром Шварца—Джампела—Аберфельда.

В 1971 г. Stuve и Wiedemann описали 2 сестер и их двоюродного брата с клинической картиной заболевания, напоминающего синдром Шварца—Джампела—Аберфельда, но имеющего свои особенности: низкий рост, кампилодактилию (сгибательную контрактуру проксимальных межфаланговых суставов пальцев кисти) с ульнарной девиацией, контрактуры локтевых и межфаланговых суставов, укорочение трубчатых костей с увеличением их метафизов. Одна больная умерла на 10-й день жизни от дыхательной недостаточности с развитием апноэ, у ее сестры развился спонтанный эпизод злокачественной гипертермии с повышением температуры тела более 41 °C и летальным исходом на 5-й день жизни. Их двоюродный брат также умер от дыхательной недостаточности в неонатальном периоде. Родители пациентов были родственниками: матери были сестрами, а отцы — братьями. Авторы предположили, что наследственное заболевание было обусловлено необычной родственной связью между родителями пациентов. В 1987 г. Farrell и соавт. описали сходное тяжелое патологическое состояние у новорожденного мальчика, приведшее к его смерти в 12-дневном возрасте. Позже Al-Gazali (1993), Kozlowski и Tenconi (1996), Cormier-Daire (1998) и другие авторы подтвердили, что синдром Стува—Видеманна, имеющий фенотипическое сходство клинической симптоматики с ХДМ 1А и 1В типов, самостоятельное наследственное нейромышечное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Классификация

В настоящее время признано, что 1А (классический) и 1В генетические типы ХДМ связаны с различными по

степени тяжести мутациями гена *HSPG2* (heparan sulfate proteoglycan 2), кодирующего синтез белка перлекана на хромосоме 1p34-p36.1 [5]. В 2006 г. Stum и соавт. идентифицировали 25 различных мутаций гена *HSPG2*, включая 22 новые мутации, распределенные на различных участках гена у 35 пациентов из 23 семей с ХДМ 1 типа. В 2001 г. Arikawa-Hirasawa описал гомозиготную дупликацию гена *HSPG2* в позиции 34 на хромосоме 1p при синдроме Силвермана—Хэндмекера. Эта нулевая мутация приводит к полному выключению синтеза перлекана. Концептуально автором предложено выделить 1С тип ХДМ ввиду схожести клинического течения и генетической природы ХДМ 1 типа и синдрома Силвермана—Хэндмекера. ХДМ 2 типа обусловлена мутацией гена *LIFR* (leukemia inhibitory factor receptor), кодирующего рецептор фактора ингибитора лейкемии на хромосоме 5p13.1 [6]. Генетическая гетерогенность ХДМ легла в основу последних изменений клинической классификации заболевания.

Эпидемиология

Считается, что ХДМ, включая 1 и 2 типы, является редким наследственным нейромышечным заболеванием. Ее эпидемиология в мире изучена недостаточно. В Национальном институте здоровья (НИН — National Institutes of Health) США заболевание внесено в список редких болезней — ORD (Office of Rare Diseases). Термин «заболеваемость ХДМ» отражает число ежегодно вновь зарегистрированных случаев. Однако в случае с ХДМ понятия «заболеваемость» и «распространенность» (накопленная заболеваемость) могут быть относительными величинами, поскольку (ввиду тяжести заболевания и короткой продолжительности жизни пациентов) ХДМ редко диагностируется прижизненно специалистами, не имеющими специальной подготовки в области наследственной нейромышечной патологии. Ряд экспертов считают, что распространенность и заболеваемость ХДМ могут значительно отличаться. К примеру, непродолжительное заболевание, подобно гриппу, может иметь высокую ежегодную заболеваемость, но низкую распространенность, в то же время пожизненное заболевание, подобно сахарному диабету, может иметь низкую ежегодную заболеваемость, но высокую распространенность.

Хотя ХДМ первоначально описана в США и Канаде (позже в Европе — Франции, Португалии, Италии, Югославии и др.), в настоящее время наибольшее число случаев заболевания зарегистрировано на Ближнем Востоке (в Омане, Йемене, Сенегале, Объединенных Арабских Эмиратах, Турции, Израиле и др.), в Южной Африке и на Кавказе, что объясняется высоким уровнем близкородственных браков в этих регионах [7, 8]. Не найдено различий в частоте встречаемости ХДМ в зависимости от расы, национальности и пола больных. Считается, что ХДМ наследуется по аутосомно-рецессивному типу [9–11]. R.M. Pascuzzi

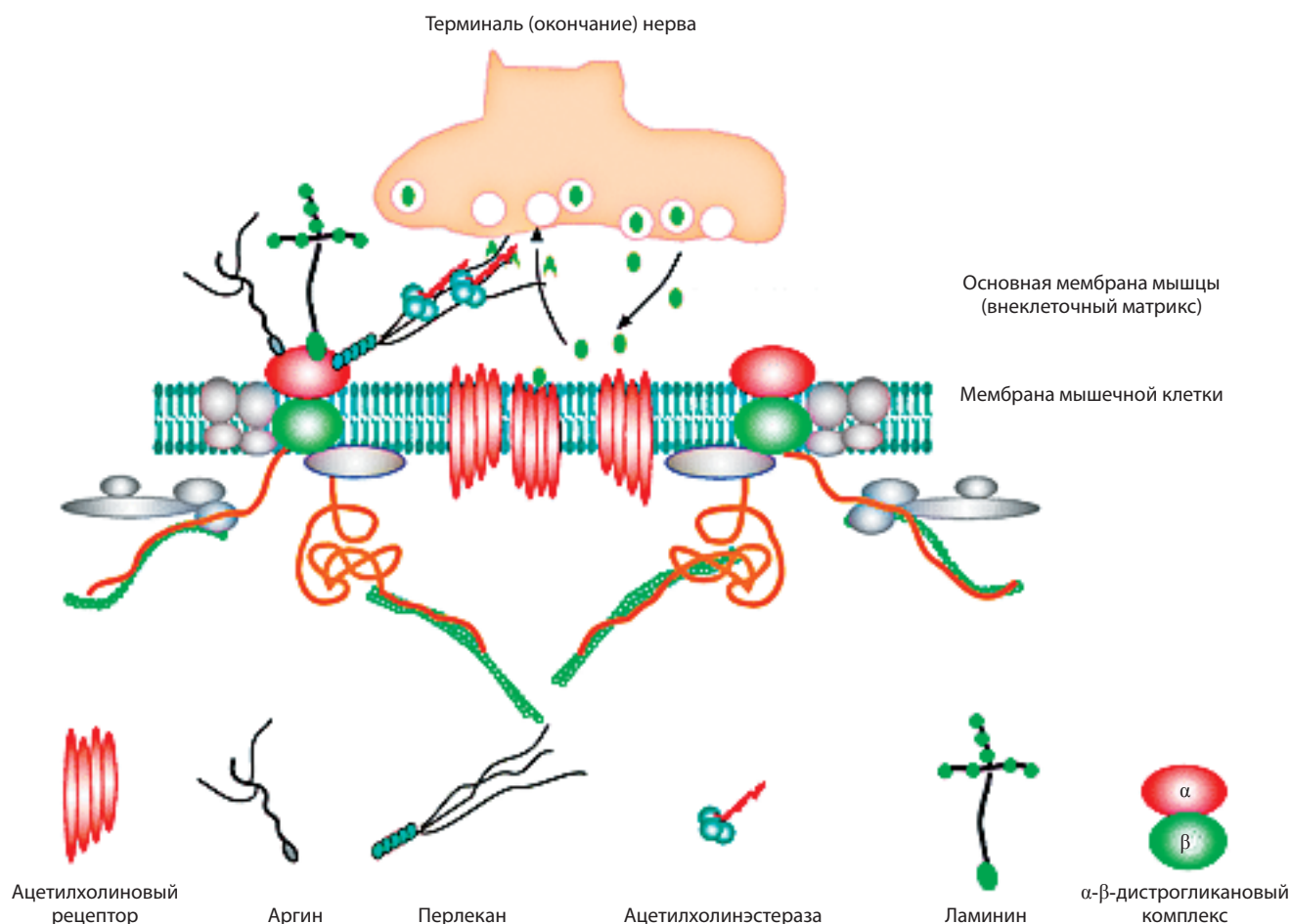


Рис. 1. Роль перлекана в нейромышечной функции [E. Arikawa-Hirasawa et al., 2002]

и соавт. (1990) [12], Р. Manikoth и соавт. (2005) [13] описали клинические наблюдения ХДМ с аутосомно-доминантным типом наследования, но большинство зарубежных экспертов в области наследственной нейромышечной патологии считают, что выше описанные заболевания лишь фенокопии ХДМ. Впрочем, этот вопрос окончательно не решен и нуждается в дополнительных молекулярно-генетических исследованиях.

ХДМ 1А типа не сокращает значительно продолжительность жизни больных. ХДМ 1В типа характеризуется высокой младенческой смертностью, но насколько это заболевание сокращает продолжительность жизни у выживших больных изучено недостаточно. ХДМ 1С типа и ХДМ 2 типа определенно сокращают продолжительность жизни: большинство больных не доживают до подросткового возраста.

В настоящее время нет данных об этнических или расовых особенностях эпидемиологии ХДМ.

Этиопатогенез

Среди патогенетических звеньев механизма развития ХДМ важную роль занимает нарушение функции мышечной мембраны за счет мутации перлекана — белка с молекулярным весом 400 кДа. Перлекан

играет важную роль в дифференцировке клеток, включая внутриклеточный матрикс, а также в модуляции факторов активации и развития рецепторов на наружной клеточной мембране в различных тканях [14, 15]. Перлекан связывается с различными мембранными белками (коллагеном IV типа и ламинином 1 типа), а также с рецепторами на наружной мембране клетки (β_1 -интегрином и α -дистрогликаном) (рис. 1) [16].

ХДМ 1А muna (синдром Шварца—Джампела 1А типа, классический тип синдрома Шварца—Джампела—Аберфельда; MIM 255800) обусловлена мутацией гена *HSPG2* на хромосоме 1p34-p36.1, приводящей к синтезу аномального белка перлекана со сниженной функциональной активностью. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Описано рождение близнецов с классической формой ХДМ 1А типа [17].

ХДМ 1В muna (синдром Шварца—Джампела 1В типа; MIM 255800) обусловлена мутацией гена *HSPG2* на хромосоме 1p34-p36.1, приводящей к синтезу усеченного белка перлекана или к выраженному снижению синтеза белка перлекана. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

ХДМ 1С muna (синдром Силвермана—Хэндмекера, диссегментальная дисплазия Силвермана—Хэндмекера,

диссегментальная карликовость; MIM 224410) является следствием нулевой мутации гена *HSPG2* на хромосоме 1p34-p36.1, приводящей к выключению синтеза белка перлекана. Тип наследования — аутомно-рецессивный.

Таким образом, ХДМ 1А, 1В и 1С типов — это аллельные состояния, обусловленные разными мутациями в одном и том же гене белка перлекана (*HSPG2*) на хромосоме 1p34-p36.1.

ХДМ 2 типа (синдром Шварца—Джампела 2 типа, синдром Стува—Видеманна; MIM 601559) обусловлена нулевой мутацией гена *LIFR* на хромосоме 5p13.1 в локусе D5S418. Тип наследования — аутомно-рецессивный.

Причина постоянной мышечной активности при ХДМ недостаточно изучена. Возможно, аномальный перлекан служит причиной вторичного нарушения структуры ионных каналов мембраны мышечной клетки. Однако не ясно, почему этот дефект базальной мембраны приводит к развитию скелетных и морфологических аномалий. В настоящее время не найдено никаких свидетельств, указывающих на поражение перлекана при синдроме Стува—Видеманна, хотя симптоматика поражения мышц при этом типе ХДМ сходна с 1А, 1В и 1С типами заболевания. В 2003 г. Di Rosso нашел аномальное накопление липидных капель в мышцах больных с синдромом Стува—Видеманна, хотя что это означает, остается неясным.

Клиника

К 2008 г. на основе метаанализа всех доступных описаний случаев ХДМ в мировой медицинской практике было выделено 44 клинических признака заболевания,

включающие: низкий рост, миотонию, грустное лицо, застывшее выражение лица, плотно сжатые губы, узкие глазные щели, маленькую нижнюю челюсть, мышечную гипертрофию, гипорефлексию, ограничение движений в суставах (бедренных, лучезапястных, межфаланговых на кистях и стопах, позвоночника), укорочение позвоночника, короткую шею, фрагментацию эпифиза бедренной кости, дисплазию тазобедренных суставов, *coxa valga*, *coxa vara*, расширение метафизов, остеопороз, деформацию свода стоп, тонкий высокий голос, блефарофимоз, близорукость, длинные ресницы, беспорядочно растущие густые ресницы, плоское лицо, маленький рот, низко посаженные уши, маленькие яички, паховую и пупочную грыжи, прогрессирующую миотонию, прогрессирующую атрофию мышц, переваливающуюся (утиную) походку, полуприседающую позицию при ходьбе и стоянии, слюнотечение, неясную речь и др. Помимо вышеперечисленных общих клинических признаков ХДМ могут диагностироваться и другие клинические симптомы, 7 из которых упоминаются авторами наиболее часто: когнитивные нарушения, снижение темпов роста, отставание костного возраста от паспортного, косолапость, дислокация бедра, катаракта, маленькая роговица. Однако в последние годы на основе накопленных клинических описаний заболевания и достижений молекулярной генетики для ХДМ убедительно показан клинко-генетический полиморфизм (рис. 2).

ХДМ 1А типа характеризуется дебютом в раннем детском возрасте (обычно до 3 лет) с умеренного нарушения дыхания и глотания. Характерны аномалии развития скелета: врожденные и приобретенные контрактуры суставов, короткие бедра, платисподилия,

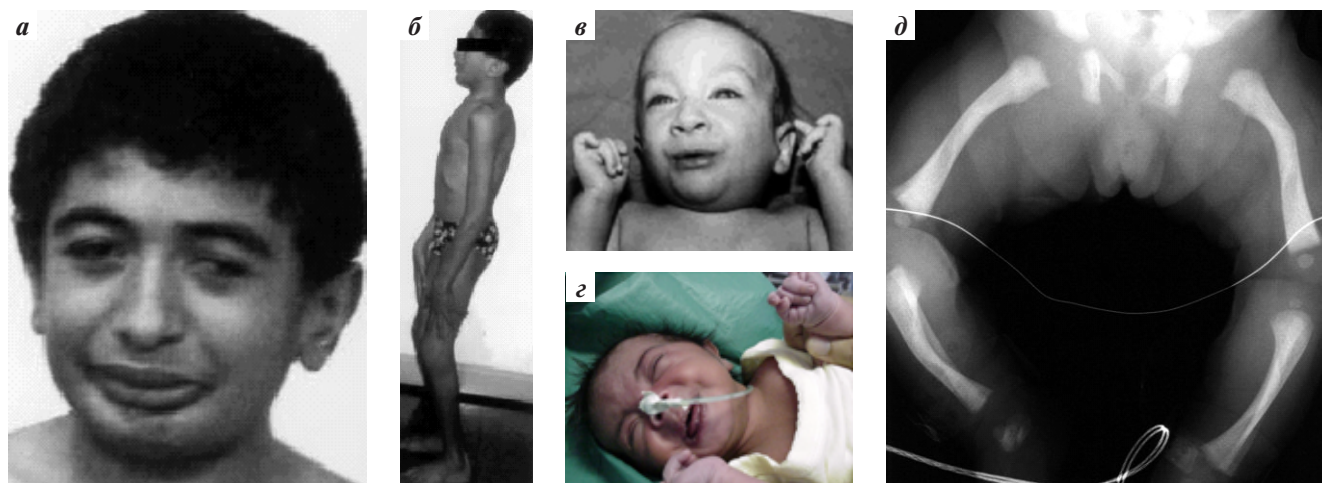


Рис. 2. Различные типы ХДМ: а, б — мальчик с синдромом Шварца—Джампела 1А типа (костная дизморфия и характерное выражение лица, родился от здоровых родителей, развивался в соответствии с возрастом, с периода новорожденности имел неглубокую дизморфию костей нижних конечностей, начал ходить в 17 мес, с 2-летнего возраста отмечено прогрессирующее изменение лица, с 7 лет — генерализованное повышение мышечного тонуса с ограничением двигательной активности ребенка, уменьшающееся на фоне приема 200 мг карбамазепина, интеллект сохранен, посещал обычную школу) [U.C. Reed et al., 2002]; в — новорожденный с синдромом Стува—Видеманна [F.E. Navarrete Faubel et al., 2002]; г, д — новорожденная девочка с синдромом Шварца—Джампела 1В типа (г — типичное выражение лица с миотонией мимической мускулатуры и блефарофимозом, д — рентгенография костей нижних конечностей демонстрирует укорочение и деформацию бедренных и большеберцовых костей) [P. Manikoth et al., 2005]

кифосколиоз и др. К клиническим особенностям заболевания также относят: малоподвижность ребенка за счет затруднения движений на фоне миотонического синдрома, маскообразное («неподвижное») выражение лица, сжатые губы, маленький рот, переваливающуюся походку, генерализованные мышечные гипертрофии (особенно бедер), редукцию сухожильных рефлексов, положительный эффект от приема карбамазепина в виде снижения выраженности миотонического синдрома, высокий риск анестезиологических осложнений (злокачественной гипертермии), когнитивные нарушения (от легких до умеренных). В 20 % случаев больные с ХДМ 1А типа — умственно отсталые, однако в литературе описаны случаи, когда интеллект у таких больных даже превосходил принятые нормативы.

ХДМ 1В типа дебютирует в младенческом возрасте (до 1 года) и характеризуется яркой клинической симптоматикой, сходной с ХДМ 1А типа, но с более серьезными соматическими нарушениями (в первую очередь, дыхательными), грубыми скелетными аномалиями и деформациями костей (напоминает болезнь Книста). Для ХДМ 1В типа характерна высокая ранняя детская смертность.

ХДМ 1С типа дебютирует в неонатальном возрасте, характеризуется (помимо выраженного миотонического синдрома) грубыми нарушениями размера и формы тел позвонков (анизоспондилия), конечностей (микромелия).

ХДМ 2 типа характеризуется дебютом в неонатальном периоде (при рождении ребенка). Заболевание чаще описывается в ревматологической и ортопедической литературе, поскольку преимущественно характеризуется деформацией длинных костей с радиологически характерными изменениями в метафизах (напоминает болезнь Пайла) с умеренным замедлением темпов роста, спонтанными переломами костей, мышечной гипотонией, нарушениями дыхания и глотания, гипертермическими эпизодами (возможна спонтанная злокачественная гипертермия), отсутствием корнеальных рефлексов, редукцией сухожильных рефлексов, более тяжелым течением по сравнению с ХДМ 1А и 1В типов, высокой ранней смертностью [18, 19].

Особенности клинического течения

Дебют ХДМ в подавляющем большинстве случаев приходится на первый год жизни. Из-за спазма периоральной мускулатуры больной ребенок имеет затруднения при сосании (не сразу начинает сосать при прикладывании к груди или к соске). Миотонические спазмы в скелетной мускулатуре приводят к снижению двигательной активности ребенка. Родители часто отмечают, что у малыша сложно сразу забрать из ручки игрушку, ложку и т. п. Мышечная ригидность сохраняется во сне, а также после введения бензодиазепинов. По данным одних авторов, интеллект у таких пациен-

тов сохранен, по данным других — негрубо или умеренно снижен [20, 21]. В среднем когнитивные нарушения выявляются в 25 % случаев ХДМ. Большинство больных успешно оканчивают среднюю общеобразовательную школу.

При объективном осмотре диагностируются укорочение нижних конечностей, деформация бедренных костей, уменьшение объема пассивных и активных движений в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах. Разгибание предплечий в полном объеме невозможно. Глубокие сухожильные рефлексы угнетены или отсутствуют. Характерны спонтанные сокращения мышц (миотонические спазмы) и крампи, неразборчивая речь. Могут быть псевдогипертрофии мышц конечностей, их уплотнение. Характерно формирование мышечных и суставных контрактур [22, 23]. Кроме миотонического синдрома, для ХДМ характерны аномалии развития скелета: остеопения, низкий рост (ниже 3-го центиля), брахидактилия (укорочение пальцев), нарушение осанки (кифоз, сколиоз), платиспондилия (равномерное снижение высоты тела позвонка, сопровождающееся увеличением его размера в горизонтальной плоскости), усиление поясничного лордоза, килевидная грудная клетка («куриная грудь»), вальгусная или варусная деформация костей голени и/или бедер, дисплазия тазобедренных суставов, контрактуры суставов, которые прогрессируют до подросткового возраста [21, 24]. Встречаются паховые и пупочные грыжи, крипторхизм, гипоплазия яичек, слабость анального сфинктера, транзиторная лактозурия, гирсутизм.

Больные имеют характерное маскообразное выражение лица (рис. 3): лицо плоское и малоподвижное за счет миотонии лицевой мускулатуры; губы плотно сжаты (маленький рот), снижена подвижность нижней челюсти. Характерны ретрогнатия, асимметрия лица,

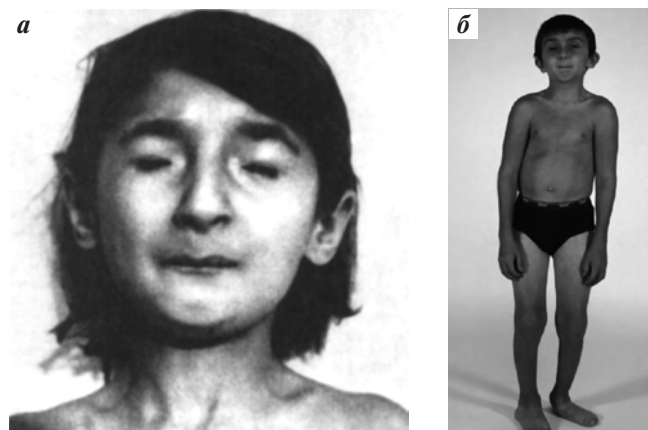


Рис. 3. Характерный фенотип при синдроме Шварца—Джампела: а — типичное «неподвижное» выражение лица [С.И. Козлова и соавт., 1996]; б — внешний вид пациента (отмечаются блефарофимоз, низко посаженные ушные раковины, характерное выражение лица, деформация большеберцовых костей, вальгусная деформация лодыжек, деформация стоп, мышечные гипертрофии, умеренная деформация грудной клетки) [N.C. Ho et al., 2003]

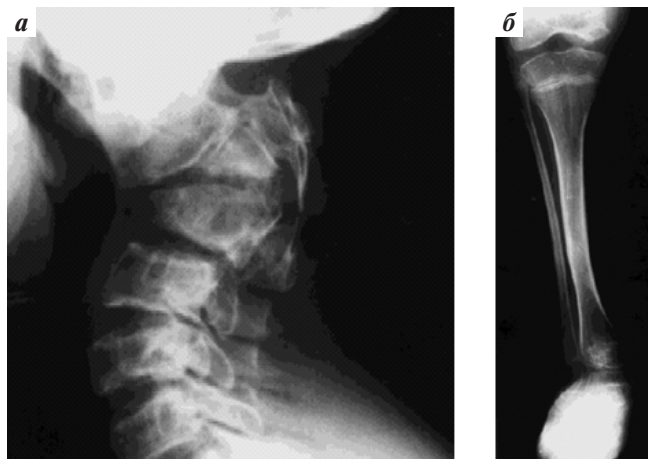


Рис. 4. Примеры рентгенологических изменений костей скелета при синдроме Шварца—Джампела [R.N. Maclean et al., 1983; J. Spranger et al., 2000]: а — пациент 17 лет, тела позвонков C2 и C3 клинообразно деформированы и смещены кзади (дорсально) с образованием ангулярного кифоза и деформации спинномозгового канала; б — пациент 8 лет, нижние отделы эпифиза бедренной кости с явлениями перестройки костной структуры, большеберцовая кость короткая, со слегка деформированным и расширенным метафизом, дистальный эпифиз малоберцовой кости значительно увеличен

а также низкий рост волос и низко посаженные уши. Аномалии глаз включают короткую и узкую глазную щель (блефарофимоз), двусторонний птоз век, неправильный рост ресниц, двойной ряд ресниц (дистихиаз). В ряде случаев развивается тяжелая миопия, ювенильная катаракта. Страбизм и дислокация хрусталика могут быть частью миотонии экстра- и интраокулярных мышц [25]. Иногда у больных ХДМ выявляются микрофтальм и микрокорнеа. Дуновение ветра в глаза приводит к появлению или усилению умеренного двустороннего блефароспазма. Выраженность блефарофимоза и птоза нарастают в течение жизни больного.

Для ХДМ 1А и 1В типов характерны аномалии развития скелета, включая ригидный позвоночник с отсутствием физиологических изгибов («плоский позвоночник»), иногда со *spina bifida*; короткие трубчатые кости с широкими концами; фрагментированный эпифиз бедра; большой эпифиз дистальных отделов малоберцовой и проксимальных отделов большеберцовой костей (рис. 4). Эти изменения напоминают изменения, характерные для болезни Кniest (дисплазия Кniest). Подобные рентгенографические признаки найдены при диссегментальной дисплазии типа Ролланда—Десбуквойса, первоначально обозначенной как выраженная инфантильная микромелическая хондродисплазия, напоминающая болезнь Кniest. К 16–18-летнему возрасту бедренные кости больных ХДМ значительно деформируются, нарастает деформация костей таза и двусторонняя деформация шейки бедра, что приводит к обездвиживанию и необходимости постоянного постороннего ухода (рис. 5). Пациенты переносят повторные оперативные вмешательства [26].

При предоперационном консультировании больных ХДМ следует учитывать высокий риск анестезиологических осложнений. Во-первых, микрогнатия и ригидность жевательной мускулатуры могут вызывать механические трудности во время интубации трахеи. В связи с этим для достижения необходимой релаксации мышц и облегчения процесса интубации иногда требуется большая доза мышечных релаксантов типа рокурония, что с высокой долей вероятности связывают с пониженной степенью деградации ацетилхолина. Осложнения во время анестезиологического пособия вызываются также ограничением дыхательной экскурсии за счет аномалий развития грудной клетки и позвоночника. Описаны случаи развития выраженного гастроспазма на фоне применения рокурония. Во-вторых, у больных ХДМ наиболее часто описывается потенциально летальное осложнение общей анестезии — злокачественная гипертермия, частота которой при этом заболевании достигает 25 %. Летальность при молниеносной форме злокачественной гипертермии без использования дантролена, специфического антидота, достигает, по разным оценкам, от 65 до 80 % [3, 27, 28]. Препараты, способные провоцировать злокачественную гипертермию, называются триггерными агентами [29]. Традиционно триггерными считаются деполяризующие миорелаксанты (сукцинилхолин, векуроний, панкуроний, декаметоний и др.), галогенсодержащие ингаляционные (галотан, десфлюран, севофлюран, энфлюран и др.) и некоторые внутривенные (пропофол, диприван) анестетики. Другие препараты для внутривенной индукции (дроперидол, диазепам, мидазолам, этомидат, кетамин), опиоиды, миорелаксанты (атракуриум, пипекурониум, мивакуриум и доксакуриум); местные анестетики-эстеры и оксид азота признаны безопасными, хотя в последние годы этот список уточняется [3]. Для снятия остаточных явлений нервно-мышечного блока без



Рис. 5. Рентгенография костей таза пациента 18 лет с синдромом Шварца—Джампела [R. Stevenson, 1982; J. Spranger et al., 2000]. Отмечаются деформация костей таза и двусторонняя деформация шейки бедра

всякого опасения можно применять антихолинэстеразные препараты, атропин и гликопирролат [27]. Злокачественная гипертермия у больных ХДМ может быть спровоцирована и такими нефармакологическими факторами, как страх перед операцией, стресс и травма, а также фармакологическими средствами (приемом нейролептиков, алкоголя), инфекционным заболеванием [27].

Диагностика

При биохимическом исследовании в сыворотке крови больных ХДМ уровни креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и альдолазы могут быть в норме, незначительно или умеренно повышены. Уровень КФК в сыворотке крови значительно нарастает при эпизодах спонтанной или индуцированной (например, общей анестезией) злокачественной гипертермии, ассоциированной с рабдомиолизом скелетной мускулатуры.

Изменения, выявленные при электромиографии (ЭМГ) у больных ХДМ обнаруживаются с 6–7-месячного возраста [30]. Стимуляционная ЭМГ при ХДМ не используется (как правило, скорость проведения возбуждения по сенсорным и моторным волокнам периферических нервов в норме). При проведении игольчатой ЭМГ регистрируются миотонические и/или псевдомиотонические разряды, реже положительные острые волны и/или потенциалы фибрилляций (рис. 6), напоминающие спонтанную мышечную активность при нейромиотонии (синдроме Исаакса) [3].

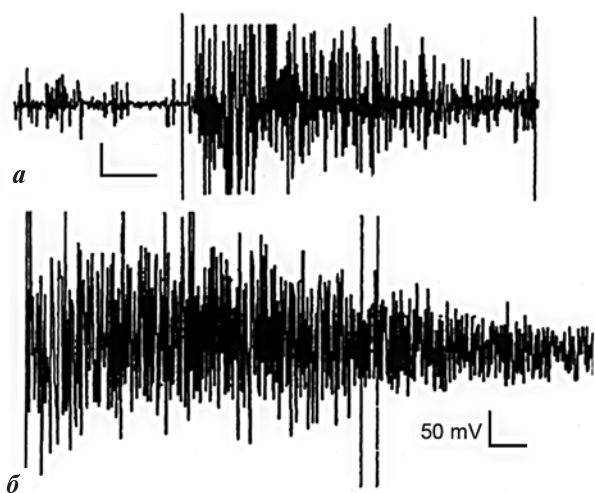


Рис. 6. Игольчатая ЭМГ при синдроме Шварца—Джампела [L.G. Christova et al., 1999]. Показаны миотонические разряды, зарегистрированные с *m. biceps brachii* монополярным поверхностным электродом при небольшом смещении электрода (а) и при смещении электрода при игольчатой ЭМГ (б)

Данные биопсии мышц неспецифичны: выявляются гистологические изменения, характерные для миопатии. Чаще регистрируются вариабельность размеров

мышечных волокон, дегенерация миофибрилл, центральное расположение ядер миоцитов, замещение мышечных волокон жировой и соединительной тканью.

Рентгенологические методы исследования костей конечностей и туловища позволяют выявить признаки остеохондродистрофии, кифоза позвоночника. В последние годы с целью диагностики поражений костно-мышечной системы у больных ХДМ успешно применяют компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [31].

При проведении МРТ и КТ головы и шеи выявляются множественные нарушения развития костей черепа: платибазия, базилярная импрессия, повышенная пневматизация сосцевидных отростков, нарушение развития венозных синусов (рис. 7). Описаны случаи кортикальной атрофии мозга, компрессионной миелопатии. При нейросонографии у новорожденных с ХДМ в ряде случаев выявляются признаки агенезии мозолистого тела, аномалии развития третьего желудочка.

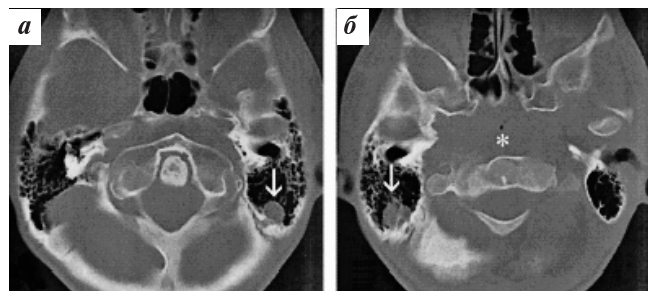


Рис. 7. КТ черепа пациента 15 лет с синдромом Шварца—Джампела [S.S. Samimi, W.S. Lesley, 2003], аксиальные КТ-срезы костей: а — базилярная инвагинация за счет ростральной локализации C_2 , гиперпневматизация сосцевидных отростков, нарушение расположения левого сигмовидно-поперечного синуса (стрелка); б — гиперпневматизация сосцевидных отростков, нарушение расположения правого поперечно-сигмовидного синуса (стрелка); ростральная локализация назофарингеальных мягких тканей (звездочка)

В качестве пренатальной диагностики используют ультразвуковое исследование (УЗИ) плода. Эта скрининговая методика направлена на выявление аномалий строения скелета, нарушения сосательных движений у плода, многоводия. Кроме того, при УЗИ на 17–19-й неделе беременности (уже в пренатальном периоде у плода с ХДМ) могут быть обнаружены признаки врожденных контрактур, укорочение или деформация бедер.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ХДМ проводится с целью исключения болезни Книста (метатропическая карликовость 2 типа), болезни Пайла, диссегментальной дисплазии типа Ролланда—Десбуквойса, синдрома ригидного человека, конгенитальных миопатий, конгенитальной дистрофической миотонии I типа (миотонии Штейнерта—Куршманна—Баттена), нейромиотонии (синдрома Исаакса) [3]. Для дифференциальной

диагностики различных типов ХДМ ведущую роль играет генетическая диагностика — ДНК-типирование, которое уже сегодня входит в число важнейших методов лабораторной диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний, в том числе в рамках пренатальной диагностики в семьях с отягощенным наследственным анамнезом [32–34].

Лечение

На сегодняшний день эффективного патогенетического лечения ХДМ не разработано [35]. Рекомендуется соблюдение рационального режима дня, ограничение (исключение) провоцирующих факторов (в первую очередь физического перенапряжения). Реабилитационные мероприятия должны быть щадящими и индивидуализированными, динамично меняться в зависимости от стадии развития патологического процесса. Занятия лечебной физкультурой (ЛФК) необходимы, однако физические нагрузки не должны быть чрезмерными, необходима их индивидуальная дозированность и регулярность проведения. Следует избегать пищевых продуктов, богатых солями калия (картофеля, изюма, кураги, бананов и др.). Питание больного должно быть рациональным, богатым витаминами, клетчаткой. Важно соблюдение технологии приготовления блюд, поскольку из-за выраженного спазма периоральной мимической мускулатуры и тризма жевательных мышц больные имеют сложности с приемом и пережевыванием пищи. Орофарингеальная дисфагия, характерная для ХДМ, обуславливает высокий риск аспирации пищевого болюса в верхние дыхательные пути и развития аспирационной пневмонии. С целью профилактики нарастания выраженности миотонического синдрома больным ХДМ не рекомендуется купаться в холодной воде, есть мороженое и пить холодные напитки. Профилактические мероприятия позволяют больному дольше оставаться социально адаптированным.

Нефармакологические методы лечения ХДМ (ЛФК, массаж и другие методы физиотерапии) очень важны, поскольку могут устранить (или минимизировать) необходимость назначения лекарственных препаратов. Цели физиотерапии при ХДМ — снижение выраженности миотонического синдрома и увеличение силы мышц-разгибателей конечностей, замедление темпов прогрессирования мышечных и скелетных контрактур. Рекомендуются пресные, соляные и хвойные ванны (36–37 °С, продолжительность 10–15 мин, 10–15 ванн ежедневно или через день). Возможно применение местных ручных и ножных ванночек с постепенным повышением температуры воды от 37–38 до 39–42 °С (10–20 ванн ежедневно на курс лечения), парафиновых или озокеритовых аппликаций по типу «чулок» и «перчаток» (продолжительность воздействия 20–30 мин, 10–15 процедур ежедневно или через день); назначаются инфракрасные лучи на дистальные от-

делы конечностей (доза среднетепловая, продолжительность воздействия 15–20 мин, 10–15 процедур ежедневно), легкий (щадящий) массаж мышц конечностей.

При санаторно-курортном лечении предпочтение следует отдавать санаториям, находящимся в подобных климатических условиях (не требующих тяжелой адаптации), может быть несколько более мягких (южные районы края, области, соседние районы). Возможно направление больных ХДМ на курорты климатические, приморские, грязевые, бальнеологические с хлоридными натриевыми, радоновыми, углекислыми водами.

Данных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности лекарственных препаратов при ХДМ в доступной специальной медицинской литературе не найдено, что может быть обусловлено низкой частотой встречаемости этого заболевания. С целью уменьшения выраженности миотонического синдрома при ХДМ рекомендуется назначение ацетазоламида, антиаритмических препаратов (дифенина, хинина), антиконвульсантов (карбамазепина, вальпроатов, фенитоина), местное введение ботулотоксина. Для улучшения трофики мышц рекомендуется применение витамина Е, препаратов селена, гинкго билобы, таурина, кофермента Q10. Однако следует помнить, что ни один из упомянутых выше препаратов не одобрен именно для ХДМ.

Ацетазоламид (диакарб) назначается перорально по 0,01 мг/кг/сут через день.

Карбамазепин — ингибитор натриевых каналов, препарат может оказывать прямое влияние на нейротрансмиттерные системы нейронов. Стартовая доза при ХДМ — 100 мг 2 раза в день. Средняя терапевтическая доза — 0,6 г/сут (для взрослых) или 10–20 мг/кг/сут (для детей) [19, 36]. В последующем доза препарата может быть снижена до 0,2–0,4 г/сут и рекомендована для длительного приема в качестве поддерживающей терапии. Удобна как для приема больным, так и для поддержания стабильного уровня препарата в сыворотке крови в течение суток форма карбамазепина с замедленным высвобождением (финлепсин ретард, тегретол ЦР).

Фенитоин (дилантин) стабилизирует инактивированные формы натриевых каналов и блокирует кальциевые каналы L-типа нейронов и скелетной мускулатуры. Фенитоин назначается детям с ХДМ в разовой дозе 30 мг перорально однократно, когда ребенку наиболее «мешает» мышечный спазм. Предложено также курсовое лечение фенитоином (дилантином) с постепенным увеличением суточной дозы до 4–8 мг/кг/сут в 2 приема.

Положительный эффект на миотонический синдром оказывает дифенин, угнетающий нервно-мышечную передачу. Препарат назначают по 0,05–0,1 мг 3 раза в день (0,15–0,3 мг/сут) в течение 3–4 нед с по-

следующим снижением до поддерживающей дозы (0,05 мг/сут). Неплохие результаты описаны при совместном применении дифенина с глюконатом кальция. После отмены препарата его действие продолжается в течение 2–3 нед [37, 38].

Антиаритмический препарат квинидин (квинин, кардиоквин, квинора) блокирует открытые или инактивированные натриевые каналы, назначается для снижения чрезмерной спонтанной мышечной активности у больных с ХДМ в тестовой дозе 200 мг однократно перорально. При отсутствии идиосинкразии и иных побочных реакций назначается взрослым в суточной дозе 200–300 мг перорально, у детей не применяется. Квинина сульфат (формула Q), оптический изомер квинина, по клиническому эффекту напоминает квинидин, назначается взрослым больным с ХДМ в суточной дозе не более 300 мг/сут, в педиатрии не применяется. Рекомендуются назначение квинина сульфата при выраженной ночной мышечной ригидности. Следует помнить об обязательном динамическом ЭКГ-контроле на фоне приема антиаритмических препаратов. Возможно также применение других антиаритмических препаратов: прокаинамида (проканбида, пронестила), мексилетина (мекситила). Следует помнить, что применение данной группы лекарственных препаратов требует динамического контроля с помощью ЭКГ (предпочтителен ЭКГ-мониторинг по Холтеру) и диспансерного наблюдения у кардиолога-аритмолога (по показаниям).

Flynn (2001) и Vargel (2006) описали опыт успешного применения ботулотоксина типа А (ботокса), производного *Clostridium botulinum*, при блефарофимозе у больных с ХДМ. Препарат вводился в дозе 25–50 ЕД в круговые мышцы глаз 1 раз в 6 мес. Стартовая доза составила 25 ЕД, разделенных на 4–6 периоркулярных точек (2,5–10 ЕД на 1 точку). Предложено использовать малые объемы раствора высокой концентрации, чтобы избежать распространения препарата на другие мышцы лица и минимизировать побочные эффекты терапии. Авторы отметили, что ввиду высокого риска развития побочных эффектов (птоза век) дозировка ботулотоксина (ботокса) должна подбираться индивидуально и тщательно. Обязательно обследование больных через 7–14 дней после введения начальной дозы препарата. Vargel (2006) рекомендовал увеличить дозу до 50 ЕД, разделенных на 6 точек, при последующих курсах лечения в случаях низкого эффекта на выраженность блефарофимоза. Важно отметить, что интервал между повторными курсами составляет 6 мес с целью профилактики выработки антител к ботулотоксину типа А. Для минимизации побочных эффектов Flynn (2001) предложил вводить препарат в нижнюю порцию круговых мышц глаз, что позволило достичь значимого функционального и косметического эффекта за счет увеличения апертуры глазной щели. У детей младше 12 лет препарат используется с информированного со-

гласия законных представителей ребенка (родителей, опекунов). У детей старше 12 лет ботулотоксин типа А (ботокс) вводится в дозе как у взрослых.

Витамин Е (600–800 мг/сут) и препараты селена (селенит, селена сульфид, селен форте — до 1,6 мг/сут) уменьшают выраженность миотонической реакции и улучшают процессы релаксации мышц, но эффект терапии на моторные функции минимальный и значимого улучшения мышечной работоспособности не отмечается. Таурин (дибикор), обладающий мембраностабилизирующим действием на миоциты, назначается больным ХДМ по 0,1–0,15 мг/кг/сут в 2 приема за 20 мин до еды. Возможно применение препаратов гинкго билобы (EGb761, танакан, мемоплант и др.) в дозе 120–240 мг/сут в 2–3 приема курсами по 1,5–2 мес [3].

При крампи лечение комплексное, направленное на нормализацию метаболических нарушений. С этой целью назначают: квинина сульфат в дозе 260 мг/сут, карбамазепин 200 мг/сут, фенитоин 300 мг/сут, токаирид 200–400 мг/сут, верапамил 120 мг/сут, витамин Е 400 ЕД/сут, рибофлавин 100 мг/сут, дифенилгидрамин 50 мг/сут, амитриптилин 25–100 мг/сут, препараты кальция, магния (например, магне В₆).

Двусторонний блефароспазм и двусторонний птоз требуют проведения повторных офтальмохирургических вмешательств. В связи с нарастающими деформациями костей и формированием мышечных и скелетных контрактур больные ХДМ переносят повторные ортопедические операции на конечностях и сухожилиях. При планировании оперативных вмешательств всем больным ХДМ необходима адекватная премедикация для предупреждения вероятного предоперационного стресса и потенциально фетального осложнения общей анестезии — злокачественной гипертермии. Бензодиазепины и барбитураты считаются наиболее уместными для этой цели. У детей предпочтителен оральный, интраназальный или ректальный путь введения препаратов. Применение дантролена с целью премедикации в настоящее время признано необоснованным как по причине выраженных побочных эффектов, так и потому, что при адекватном мониторинге будет своевременным его введение при первых признаках развивающейся злокачественной гипертермии [39, 40]. Неврологу важно своевременно информировать анестезиолога о наличии ХДМ у больного на стадии предоперационной подготовки и планирования оперативного вмешательства и анестезиологического пособия с целью исключения применения триггерных агентов [41, 42].

Прогноз и вопросы медико-социальной реабилитации

Поскольку ХДМ 1А и 2В типов в целом существенно не сокращают продолжительность жизни, экспертами в области наследственных нейромышечных заболеваний подчеркивается необходимость тесного сотрудничества

и преемственности в ведении пациента между медицинским генетиком, педиатром, неврологом, кардиологом, ортопедом и анестезиологом [43–45]. Подчеркивается важность проведения медико-генетического консультирования в семьях с отягощенным наследственным анамнезом, поскольку генетический риск развития ХДМ (заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования) высокий (25%), а прогноз неблагоприятный. Особое внимание необходимо уделять организации образовательных школ и/или интернет-сайтов для пациентов, страдающих ХДМ, и членов их семьи. Поскольку при ХДМ на первый план выступают особенные физические проявления (лицевая дизморфия, деформация костей скелета, мышечные контрактуры и др.) при сохраненном или частично сниженном интеллекте пациенты, несомненно, нуждаются в дополнительной психологической и социальной поддержке. Как при всех

нейромышечных заболеваниях, сопровождающихся мышечными спазмами, при ХДМ существует ятрогенная опасность ввиду склонности к злоупотреблению миорелаксантами, особенно диазепамом (реланиумом, сибазоном), который к тому же имеет низкую эффективность при рассматриваемой патологии. Если пациенты принимают лекарственные препараты, которые обсуждались в настоящей статье, как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, они должны быть проинформированы о возможных нежелательных лекарственных явлениях, а также о необходимости незамедлительного обращения к лечащему врачу в случае развития первых признаков побочных эффектов. У 18–20% людей, страдающих ХДМ, отмечается задержка умственного и речевого развития, что требует дополнительных занятий с социальным педагогом и логопедом-дефектологом.

ЛИТЕРАТУРА

- Иллариошкин С.Н. Миотонические синдромы. Обзор. Неврол журн 1998; 6:42–51.
- Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Шиман А.Г. Нервно-мышечные болезни. СПб.: Гиппократ, 1998. С. 138–144.
- Миотония. Руководство для врачей. Под ред. Н.А. Шнайдер, В.В. Шпраха, С.Ю. Никулиной. М.: НМФ МБН, 2005. 245 с.
- Schwartz O., Jampel R.S. Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy. Arch Ophthalmol 1962;68:52–7.
- Nicole S., Ben Hamida C., Beighton P. et al. Localization of the Schwartz-Jampel syndrome (SJS) locus to chromosome 1p34–p36.1 by homozygosity mapping. Hum Molec Genet 1995;4:1633–6.
- Navarrete Faubel F.E., Perez Aytes A., Pastor Rosado J. et al. Schwartz-Jampel syndrome type 2 versus Stuve-Wiedemann syndrome. An Esp Pediatr 2002; 56(5):473–4.
- Al-Gazali L.I., Varghese M., Varady E. et al. Neonatal Schwartz-Jampel syndrome: a common autosomal recessive syndrome in the United Arab Emirates. J Med Genet 1996;33(3):203–11.
- Moodley M., Moosa A. Chondrodystrophic myotonia (Schwartz-Jampel syndrome) in South African children. Neuropediatr 1990;21:206–11.
- Ptacek L.J., Johnson K.J., Griggs R.C. Genetics and physiology of the myotonic muscle disorders. J Med 1993; 328:482–9.
- Reed U.C., Reimao R., Espindola A.A. et al. Schwartz-Jampel syndrome: report of five cases. Arq Neuropsiquiatr 2002; 60(3):734–8.
- Rosignoli R., Zanini F. Syndrome di Schwartz-Jampe. Minerva Pediatr 1983; 35:509–13.
- Pascuzzi R.M., Gratianne R., Azzarelli B. et al. Schwartz-Jampel syndrome with dominant inheritance. Muscle Nerve 1990;13:1152–63.
- Manikoth P., Nair A.K., Al Khusaiby S.M., Rajab A. Neonatal Schwartz-Jampel syndrome with dense bones. The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology 2005;5(1).
- Arikawa-Hirasawa E., Le A.H., Nishino I. et al. Structural and functional mutations of the perlecan gene cause Schwartz-Jampel syndrome, with myotonic myopathy and chondrodysplasia. Am J Hum Genet 2002;70:1368–75.
- Arikawa-Hirasawa E., Wilcox W.R., Le A.H. et al. Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type, is caused by functional null mutations of the perlecan gene. Nat Genet 2001;27:431–4.
- Nicole S., Davoine C.-S., Topaloglu H. et al. Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia). Nat Genet 2000;26:480–3.
- Pinto-Escalante D., Ceballos-Quintan J.M., Canto-Herrera J. Identical twins with the classical form of Schwartz-Jampel syndrome. Clin Dysmorphol 1997;6(1):45–9.
- Sigaudy S., Moncla A., Fredouille C. et al. Congenital Bowing of the long bones in two fetuses presenting features of Stuve-Wiedemann syndrome and Schwartz-Jampel syndrome type 2. Clin Dysmorphol 1998; 7:257–62.
- Superti-Furga A., Tenconi R., Clementi M. et al. Schwartz-Jampel syndrome type 2 and Stuve-Wiedemann syndrome: a case for «lumping». Am J Med Genet 1998;78:150–4.
- Ho N.C., Sandusky S., Madike V. et al. Clinico-pathogenetic findings and management of chondrodystrophic myotonia (Schwartz-Jampel syndrome): a case report. BMC Neurol 2003;3(1):3.
- Spranger J., Hall B.D., Hane B. et al. Spectrum of Schwartz-Jampel syndrome includes micromelic chondrodysplasia, kyphomelic dysplasia, and Burton disease. Am J Med Genet 2000;94:287–95.
- Al-Gazali L.I. The Schwartz-Jampel syndrome. Clin Dysmorph 1991;2: 313–22.
- Ben Becher S., El Mabrouk J., Debiche A. et al. Schwartz-Jampel syndrome (osteochondromuscular dystrophy). Arch Fr Pediatr 1992;49(9):802.
- Stevenson R. Micromelic chondrodysplasia. Proc Greenwood Genet Ctr 1982;1:52–4.
- Viljoen D., Beighton P. Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia). J Med Genet 1992;29:58–62.
- Satar Yapicioglu H.M., Yildizdas D., Narli N. et al. Schwartz-Jampel syndrome: three pediatric case reports. Genet Couns 2003;14:353–8.
- Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия: генетика, диагностика, профилактика. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2007; 4: 32–6.
- Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия: лечение. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2007; 5:30–3.

29. Littleford J.A., Patel M.A., Bose D. et al. Masseter muscle spasm in children: implications of continuing the triggering anesthetic. *Anesth Analg* 1991;72:151–60.
30. Ishpekova B., Rasheva M., Moskov M. Schwartz-Jampel syndrome: clinical, electromyographic and genetic studies. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996; 36:91–7.
31. Iwata H., Ozawa H., Kamei A. et al. Siblings of Schwartz-Jampel syndrome with abnormal muscle computed tomographic findings. *Brain Dev* 2000; 22(8):494–7.
32. Баранов В.С. Молекулярная диагностика генных болезней в России: состояние и перспективы. *Вестн Рос АМН* 1993;9:27–31.
33. Bird T.D., Bennett R.L. Why do DNA testing? Practical and ethical implications of new neurogenetic tests. *Ann Neurol* 1995; 38:141–6.
34. Giedion A., Boltshauser E., Briner J. et al. Heterogeneity in Schwartz-Jampel chondrodystrophic myotonia. *Eur J Pediatr* 1997;156(3):214–23.
35. Meola G., Sansone V. Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies. *Neurol Sci* 2000; 21(5):953–61.
36. Pascuzzi R.M. Schwartz-Jampel Syndrome. *Semin Neurol* 1991;11:267–73.
37. Kurihara T. New classification and treatment for myotonic disorders. *Int Med* 2005;44(10):1027–32.
38. Kwiecinski H., Ryniewicz B., Ostrzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand* 1992;86(4):371–5.
39. Schulman S. Malignant hyperthermia and pediatric anesthesia. *Semin Anesth* 1993;12:54–64.
40. Schutte J.K., Gerbershagen M.U., Wappler F. Anaesthesia associated rhabdomyolysis. Diagnosis, therapy and prevention of skeletal muscle breakdown. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006;41(7–8):454–61.
41. Шнайдер Н.А., Шнайдер В.А. Организация работы и роль консультанта-невролога в профилактике неврологических осложнений общей анестезии. Методическое пособие. Красноярск: Издательство КрасГМА, 2003. 96 с.
42. Wadlund D.L. Prevention, recognition, and management of nursing complications in the intraoperative and postoperative surgical patient. *Nurs Clin North Am* 2006;41(2):151–71.
43. Яхно Н.Н. Наследственные заболевания в неврологии. *Врач* 1999;6:15–9.
44. Mankodi A., Thornton C.A. Myotonic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2002;15(5):545–52.
45. Russell S.H., Hirsch N.P. Anaesthesia and myotonia. *Br J Anaesth* 1994;72:210–6.