

© ШНАЙДЕР Н.А., КОЗУЛИНА Е.А., ШУЛЬМАН В.А., НИКУЛИНА С.Ю., БУТЬЯНОВ Р.А., БАХТИНА Е.А.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ, БОЛЬНЫХ ДИСТРОФИЧЕСКОЙ МИОТОНИЕЙ

Н.А. Шнайдер, Е.А. Козулина, В.А. Шульман, С.Ю. Никулина, Р.А. Бутьянов, Е.А.
Бахтина

Красноярская государственная медицинская академия им. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Росздрава, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра медицинской генетики и
клинической нейрофизиологии ИПО, зав. – д.м.н., проф. Н.А. Шнайдер; кафедра
внутренних болезней №1, зав. – д.м.н., проф. В.А. Шульман.

Резюме. *Дистрофическая миотония (congenital myotonic dystrophy, myotonic dystrophy — ДМ, англ.) является мультисистемным заболеванием, при котором мутация затрагивает развитие и функционирование различных органов и тканей: гладкой и скелетной мышечной ткани, сердца, органа зрения (глаза), головного мозга. В представленной работе обобщены доступные сведения отечественной и зарубежной специальной медицинской литературы по вопросам мультидисциплинарного ведения беременных, больных дистрофической миотонией.*

Ключевые слова: *дистрофическая миотония, беременность, осложнения, профилактика.*

Дистрофическая миотония (congenital myotonic dystrophy, myotonic dystrophy, англ) является наследственным мультисистемным заболеванием, при котором мутация затрагивает развитие и функционирование различных органов и тканей: гладкой и скелетной мышечной ткани, сердца, органа зрения (глаза), головного мозга [2, 3, 7-9, 16-19]. Это наиболее распространенное заболевание из класса миотоний. Клиническая картина дистрофической миотонии складывается из 3 синдромов: миотонического, дистрофического и синдрома вегетативно-трофических нарушений. Ключевая особенность заболевания — сочетание миотонии, которая характеризуется отсроченным расслаблением после мышечного сокращения, и прогрессирующей мышечной слабости, дистрофии (атрофии). До 1994 года дистрофическая миотония считалась однородным заболеванием. Однако в последние годы после идентификации различных мутаций при сходной клинической симптоматике, напоминающей дистрофическую миотонию, было показано, что это гетерогенное заболевание, представленное тремя подтипами: дистрофическая миотония 1 типа (мутация 19q13.3), дистрофическая миотония 2 типа

(мутация 3q21) и дистрофическая миотония 3 типа (мутация 15q21-q24). Распространенность дистрофической миотонии 1 типа в больших популяциях около 1:8000 [11], а дистрофической миотонии 2 и 3 типов в настоящее время недостаточно изучена [2-5, 10]. В последние годы показана достаточно высокая распространенность заболевания в Восточной Сибири и Якутии: по данным Н.А Шнайдер и соавт. (2005), Е.А. Козулиной и соавт. (2006), в Красноярском крае дистрофическая миотония 1 типа составляет 14,17 на 100000 населения; Тогда как по данным А.Л. Сухомясовой и соавт. (2005), распространенность дистрофической миотонии 1 типа в Якутии представлена 10,32 на 100000 [1, 5].

Дистрофическая миотония 1 типа составляет около 98% всех семей с данным заболеванием. В литературе встречается так же под названием миотоническая дистрофия 1 типа, миотония Штейнерта-Баттена-Куршманна (Steinert- Batten-Curschmann myotonic dystrophy, англ.), атрофическая миотония Россолимо. В отечественной литературе чаще встречается под названием атрофическая миотония. Болезнь впервые описана в России Г.И. Россолимо в 1901 году; позднее, в 1909 году, независимо друг от друга, Н.Steinert и F.F.Batten дали подробное описание клинической картины заболевания. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью (100% — у мужчин и 64% — у женщин) [2, 5].

Считается, что мужчины страдают в 1,5-3 раза чаще женщин, однако в последнее десятилетие в результате внедрения современных методов генетического тестирования накоплены убедительные данные свидетельствующие о том, что значимых половых различий в распространенности дистрофической миотонии 1 типа нет (мужчины:женщины = 1:1). Выраженность клинической картины, возраст дебюта заболевания могут значительно различаться даже в пределах одной семьи. Чаще начальные проявления выявляются в 14-30 лет (между вторым и четвертым десятилетием жизни), но описаны как неонатальные, так и поздние формы. Считается, что неонатальные формы передаются по материнской линии и имеют более тяжелое течение. При дистрофической миотонии 1 типа мутация заключается в экспансии тринуклеотидного повтора CTG (trinucleotide Cytosine-Thymine-Guanidine, англ.) в протеинкиназном гене 19 хромосомы (рис. 1) [9, 10].



А

Б

Рис. 1. Причина дистрофической миотонии 1 типа - мутация 19q13.3. А - локализация DMPK гена на длинном плече 19 хромосомы в позиции 13.3. Б - экспансия тринуклеотидного повтора CTG в протеинкиназном гене 19 хромосомы [по R.I. Richards, G.R., Sutherland 1997].

В норме число CTG повторов варьирует от 5 до 37, а при дистрофической миотонии увеличивается от 38 до 2000 и более; наиболее тяжелое течение, ранний дебют и серьезный прогноз заболевания отмечается у индивидуумов с числом тринуклеотидных повторов равным 3000 и более [15, 16]. Мутация DMPK приводит к нарушению гомеостаза ионов Ca^{++} , нарушению процессов возбуждения и сокращения мышц, нарушению сердечной проводимости. В настоящее время показана вариабельность длины CTG повтора в различных соматических тканях, при этом клинические проявления нарушения функции органа (ткани) верифицируются при размере повтора более 55, однако по мере развития заболевания размер CTG повтора в соматических тканях может увеличиваться со скоростью около 50-80 повторов в год. Наименьшая величина и скорость нарастания величины CTG повтора – в крови, наибольшая – в миокарде, скелетной мускулатуре и почках. Размер CTG повторов в мышцах от 2 до 13 раз выше, чем в клетках крови. Эмбрионы в течение 1 и 2 триместра беременности имеют равномерное распределение CTG повторов в тканях и органах. Мозаицизм повреждения соматических тканей при дистрофической миотонии 1 типа очевиден с третьего триместра беременности, он нарастает в течение всей жизни больного человека [2, 21].

В отличие от большинства других наследственных нервно-мышечных заболеваний (и от других форм миотоний, в частности) клинические проявления дистрофической миотонии вариабельны и могут различаться от человека к человеку даже в пределах одной семьи. Больные женщины с дистрофической миотонией могут сталкиваться с большим числом разнообразных (необычных для миотонии) проблем, к которым можно отнести низкий уровень жизненной активности, пассивность, депрессию, облысение, нарушения

со стороны желудочно-кишечного тракта (в том числе: нарушение глотания, дискинезия желчевыводящих путей, тонкого и толстого кишечника, атонические запоры и др.), сексуальные проблемы. Полиорганные клинические проявления заболевания что, в ряде случаев, приводит к возникновению недопонимания и даже к конфликтным ситуациям между пациенткой и лечащим врачом. Следует помнить, что пассивное поведение пациентки является, по большей мере, реальным проявлением данного заболевания, а не желанием человека [1, 3, 5].

Иногда у женщин молодого возраста дистрофическая миотония 1 типа декомпенсируется (или впервые диагностируется) в период беременности и родов. При этом мышечная слабость выявляется как у матери, так и у ребенка. Осложнения могут возникать в течение беременности, во время родов и родовспоможения, включая анестезиологические проблемы, а также в неонатальном периоде у ребенка. В течение беременности многоводие (hydramnion) может быть первым признаком болезни, и вести к преждевременному отхождению околоплодных вод и слабости родовой деятельности. Миотония может ухудшать исход осложнений родов (маточных кровотечений и др.). В анамнезе у женщин с дистрофической миотонией 1 типа могут быть выявлены указания на рождение мертвого ребенка. Клинический диагноз может быть подтвержден прямым анализом ДНК в сыворотке и в биоптате хориона [5].

В первую очередь необходимо объяснить пациентке сущность ее заболевания, обговаривая при этом возможные варианты течения и меры профилактики. В большинстве своем пациенты и их родственники не готовы к этой информации, даже если знают о наличии наследственной патологии. Сведения о болезни нужно изложить четко и корректно, стараясь дезактуализировать проявления болезни. Пациентка должна быть активным помощником, а не пассивным получателем лечения [4,5,20].

На сегодняшний день эффективного, патогенетического лечения дистрофической миотонии не разработано. Поэтому большую роль играет профилактика: соблюдение рационального режима дня; ограничение (лучше исключение) провоцирующих факторов, а также физических перенапряжений; проведение щадящих реабилитационных мероприятий (занятие ЛФК, спортом необходимо, однако нагрузки не должны быть чрезмерными, необходима их индивидуальная дозированность, регулярность). Рекомендуется избегать пищевых продуктов, богатых солями калия (картофеля, изюма и др.), питание больной должно быть рациональным, богатым витаминами, клетчаткой. Не рекомендуется купаться в холодной воде, есть мороженое и пить холодные напитки. Важен рациональный выбор профессии (исключение работ, связанных с профессиональной вредностью, переохлаждением, значительными физическими

нагрузками, необходимостью быстрой смены позы, работы с заданным ритмом (например, на конвейере). Важное место имеет планирование беременности и ведения родов [2].

Профилактические мероприятия позволяют больной дольше оставаться сохранной, а значит социально адаптированной [2,9,10,12]. Любая беременность у женщины, страдающей или забеременевшей от мужчины с дистрофической миотонией, должна рассматриваться как беременность с высоким риском. Ведение беременности должен осуществлять опытный акушер-гинеколог, имеющий тесную связь с лечащим врачом неврологом, кардиологом и самой женщиной. Желательна дородовая консультация с неонатологом или педиатром с хорошим знанием неонатальных клинических проявлений нервномышечной патологии, что представляется особенно важным в случаях дистрофической миотонии [2,12].

Беседа с беременной, страдающей нервно-мышечным заболеванием — сложная проблема, одна из наиболее трудных в практике врача. С одной стороны, мы счастливы видеть пациентку, которая собирается родить ребенка; мы знаем, что это очень положительно повлияет на ее жизнь; но с другой стороны, мы очень беспокоимся относительно как матери, младенца, так и дополнительной работы, которая потребуется от каждого, включая лечащего врача непосредственно [2].

Следует предупредить больную дистрофической миотонией женщину, что в связи со слабостью скелетной мускулатуры, особенно мышц спины, живота, тазового пояса, бедер, во время вынашивания беременности могут беспокоить боли в нижней части спины, может развиваться компрессия тазовых нервов, слабость в ногах [1, 2].

Беременность увеличивает нагрузку на сердечную мышцу, особенно во второй половине беременности (рис. 2). При дистрофической миотонии в виду слабости сердечной деятельности страдает не только женщина, но и плод: отмечается снижение кровообращения на уровне плаценты, развивается гипоксия эмбриона, в результате чего может произойти самопроизвольный выкидыш, невынашивание беременности и рождение мертворожденного. В идеале, тяжесть сердечной патологии у женщины с дистрофической миотонией должна быть всесторонне оценена до беременности (на этапе ее планирования) [15-17, 19].

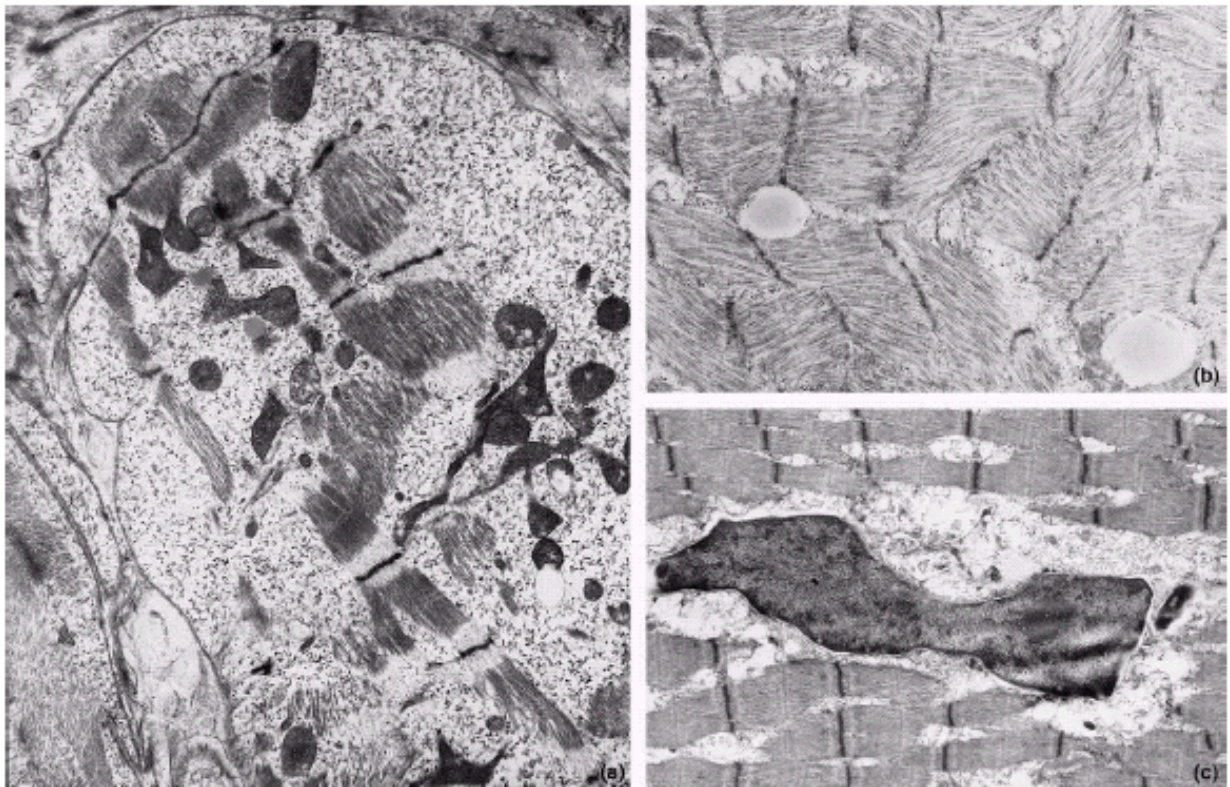


Рисунок 2. Электронная микрофотография миокарда и скелетных мышц при DM1 [Arbustini E. et al., 2004]. Обратите внимание на схожесть патологических изменений в ткани сердца (a) и мышечной ткани (b, c) в виде потери миофибрилл, жировой дегенерации и центрального расположения ядер в мышечных волокнах.

Слабость родовой деятельности зачастую требует акушерского пособия в родах (наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция плода и т.п.), что увеличивает риск осложнений, как для матери, так и для ребенка. Слабость миометрия может быть причиной затруднения отделения плаценты, маточных кровотечений. В послеродовом периоде мышечная слабость у матери может затруднять уход за новорожденным [2,20].

Сахарный диабет не характерен для большинства нервно-мышечных заболеваний, кроме дистрофической миотонии. Беременность ухудшает течение сахарного диабета, особенно в ее второй половине, а также может стать пусковым фактором для дебюта сахарного диабета («гестационный диабет»). Повышенное содержание глюкозы в крови беременной приводит к увеличению массы плода (и в ряде случаев, к гипертрофии внутренних органов плода) и повышению риска осложнений во время родов [5, 20].

При планировании ведения родов важно учитывать возможность того или иного метода обезболивания. У женщин с миотонией и миотоническими синдромами существует риск развития злокачественной гипертермии — потенциально летального осложнения общей анестезии (ингаляционных анестетиков, деполяризующих мышечных релаксантов). Анестезиолог должен быть проинформирован о наличии (или о предположении) нейромышечного заболевания у беременной, желательно в дородовом

периоде, чтобы быть готовым к серьезным осложнениям, как у женщины, так и у новорожденного. Даже без угрозы злокачественной гипертермии анестетики и миорелаксанты могут стать причиной серьезных проблем у женщины, страдающей дистрофической миотонией: развития дыхательной недостаточности, а также нарушений сердечного ритма и сердечной проводимости при поражении сердечной мышцы [14, 15, 18-20].

Местные анестетики могут применяться, но даже они, в ряде случаев, представляют риск для развития серьезных осложнений. Рядом авторов рекомендуется применение эпидуральной анестезии для проведения операции кесарева сечения, но при попадании местных анестетиков в сосудистое русло риск сердечных осложнений у больных миотонией и миотоническими синдромами женщин намного выше, чем в среднем в популяции. Кроме того, беременные, страдающие дистрофической миотонией, часто имеют значительное искривление оси позвоночника (сколиоз), что в свою очередь затрудняет или делает невозможным проведение эпидуральной анестезии [13].

Лучший способ предотвращения вышеописанных осложнений — планирование ведения беременности и родов с привлечением специалистов различного профиля. Ключ к успеху — знание возможных осложнений у беременной женщины, страдающей дистрофической миотонией, их профилактика и готовность к устранению [4, 5, 20].

Большинство пациенток знают (или догадываются) о потенциальном риске передачи заболевания потомству и рождения больного ребенка. Поскольку это заболевание имеет свой аутосомно-доминантный тип наследования, то необходимо рекомендовать супругам планирование беременности после консультации генетика [9, 10, 11]. Но в ряде случаев женщина/супруги/партнеры решают сохранить незапланированную беременность, несмотря на высокий риск рождения больного ребенка. Следует информировать пациентку, что в случае передачи конгенитальной формы заболевания (например, дистрофической миотонии с числом тринуклеотидных триплетов в тысячи) возможна внутриутробная гибель плода [12].

Конгенитальная дистрофическая миотония у новорожденного представляет собой более серьезное по тяжести и прогнозу заболевание, чем дистрофическая миотония у матери ребенка, и может привести к гибели новорожденного. Отец, страдающий дистрофической миотонией, как правило, передает потомству заболевание с более поздним началом (причина этого феномена не изучена). Рождение ребенка с конгенитальной формой дистрофической миотонии 1 типа часто является большой неожиданностью для семьи: во-первых, неожиданное сообщение доктора (неонатолога) о рождении больного ребенка с наследственной патологией в семье, где родители считали

себя здоровыми людьми, и разъяснение родственникам сути заболевания; во-вторых, неожиданность понимания того, что чаще всего больна и мать ребенка (рис. 2). Иногда диагноз устанавливается после смерти младенца или рождения мертвого новорожденного [5].



Б



Рис. 3. Конгенитальная форма дистрофической миотонии I типа. А – типичная слабость лицевой мускулатуры у новорожденного (этот мальчик представлен также в юношеском возрасте на рисунке 2,Б). Б – мать с ее двумя 17- и 15-летними сыновьями и больными конгенитальной формой дистрофической миотонии I типа. Мальчик, представленный на рис. 2,А, умер в возрасте 23 лет от внезапного нарушения сердечного ритма, ранее на его ЭКГ регистрировался удлинённый интервал PR [по L. Machuca-Tzili et al., 2005].

В этих случаях желательна генетическая консультация с проведением пренатальных методов диагностики (по возможности), консультация лечащего невролога, кардиолога и «разговор по душам» (с семейным врачом, участковым терапевтом). Женщина, имеющая риск рождения ребенка с дистрофической миотонией, должна быть уверена в своем партнере (супруге), так как бремя заботы о новорожденном может быть ей одной непосильным вследствие нарастания мышечной слабости, включая скелетную и сердечную мускулатуру, в послеродовом периоде. Желательно, чтобы партнер (супруг) заблаговременно был проинформирован женщиной (супругой) о возможности рождения больного ребенка, чтобы он был готов позаботиться о матери и ребенке, что представляется чрезвычайно важным для сохранения семьи [2, 11,12,20].



Рис. 4. Амниоцентез (А) проводится под ультразвуковым контролем (Б).

Диагноз конгенитальной дистрофической миотонии сложен в тех случаях, когда мать ребенка не знает о наличии у нее настоящего заболевания [6-8, 13, 17, 18]. Помогает тщательный сбор и анализ семейного и индивидуального анамнеза: многоводие, задержка внутриутробного развития, внутриутробная гипокинезия плода, ассоциация общей мышечной гипотонии с неонатальными дыхательными нарушениями. Высокий риск рождения ребенка с дистрофической миотонией 1 типа при пренатальном выявлении 600 повторов триплета CTG и многоводия у матери плода [5, 21]. Акушерские проблемы, как правило, коррелируют с возрастом дебюта заболевания у матери и возрастом беременной [20].

Резюмируя, следует отметить, что выраженность и соотношение трех основных синдромов дистрофической миотонии (миотонического, дистрофического и вегетовисцерального) может быть различной не только в пределах одной семьи, но и у одной больной на различных этапах заболевания. Нужно учитывать также возможность манифестации заболевания с висцеральной (кардиологической) патологии в сочетании с относительно невыраженными нервно-мышечными проявлениями, что требует консолидации усилий специалистов различного профиля (неврологов, кардиологов, терапевтов, анестезиологов, педиатров и др.) и мультидисциплинарного подхода к ведению беременных, больных дистрофической миотонией 1 типа [2, 3, 13, 15].

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO EXAMINATION OF PREGNANT WOMEN WITH MYOTONIC DYSTROPHY

N.A. Shnayder, E.A. Kozulina, V.A. Shulman, S.YU. Nikulina, R.A. Butyanov, E.A. Bahtina

Krasnoyarsk state medical academy named in honored V.F. Voino-Yasinetskij

Myotonic dystrophy is multisystemic disease when mutation concerns development and function of different organs and tissues: nonstriated muscles, heart, eyes, brain. Russian and foreign data are given in the article.

Литература

1. Козулина Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика наследственной нейромышечной патологии в Красноярске (по данным госпитального регистра). – Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата мед. наук. — Иркутск, 2006. — 26с.
2. Миотония / Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Шнайдер, С.Ю. Никулиной, В.В. Шпраха. — М.: НМФ «МБН», 2005. — С. 245.
3. Шнайдер Н.А., Козулина Е.А. Инновационный путь оценки клинико-эпидемиологических показателей наследственной нервно-мышечной патологии // Вузовская наука. Информационный бюллетень. – Красноярск: КрасГМА, 2007. – С. 86.
4. Шнайдер Н.А., Бахтина Е.А., Макарова Л.Г. и др. Роль селена в питании больных с дистрофической миотонией // Вестник НГУ. — 2008. — №. 1 — С. 91-96.
5. Шнайдер Н.А., Козулина Е.А., Дмитренко Д.В. Клинико-генетическая гетерогенность дистрофической миотонии (обзор литературы) // Международ. неврол. журн. — 2007. — Т. 3, №13. — С. 119-130.
6. Hara J., Kihira T., Hironishi M. et al. «Stunned myocardium» on echo cardiogram in myotonic dystrophy: a case report // No To Shinkei. — 2002. — Vol. 54, N. 8. — P. 719-722.
7. Harper P.S., Harley H.G., Reardon W. et al. Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem // Am. J. Hum. Genet. — 1992. — Vol. 51. — P. 10-16.
8. Jurkat R.K., Lerche H., Mitrovic N. et al. Teaching course: ion channelopathies in neurology // J. Neurol. — 1999. — Vol. 246. — P. 758-763.
9. Kurihara T. New classification and treatment for myotonic disorders // Int. Med. — 2005. — Vol. 44, No. 10. — P. 1027-1032.
10. Larkin K., Fardaei M. Myotonic dystrophy — a multigene disorder // Brain Res. Bull. — 2001. — Vol. 56.— P. 389-395.
11. Liquori C., Ricker K., Moseley M.L. et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9 // Science. — 2001. — Vol. 293. — P. 864-867.
12. Mankodi A., Thornton C.A. Myotonic syndromes // Curr. Opin. Neurol. — 2002. — Vol.15, N5. — P. 545-552.
13. Marsh D.F., Scott R.C. Anaesthesia in myotonic dystrophy // Br. J. Anaest.— 1994.— Vol. 73.— P.124.

14. Merlevede K., Vermander D., Theys P. et al. Cardiac involvement and CTG expansion in myotonic dystrophy // J. Neurol. — 2002. — Vol. 249, N6. — P. 693-698.
15. Nigro G., Politano L., Nigro V. et al. Mutation of dystrophin gene and cardiomyopathy // Neuromuscul. Dis. — 1994. — Vol. 4. — P. 371-379.
16. Novelli G., Genarelli M., Menegazzo E. et al. (CTG)_n triplet mutation and phenotype manifestations in myotonic dystrophy // Biochem. Med. Metab. Biol. — 1993. — Vol. 50. — P. 85-92.
17. Ochiai H., Kashiwagi M., Usui T. et al. A case of myotonic dystrophy associated with intracardiac conduction abnormalities and aortic regurgitation // Kokyu To Junkan. — 1990. — Vol. 38, N6. — P. 595-599.
18. Pandullo C., Nicolosi G.L., Scardi S. Hypertrophic cardiomyopathy associated with myotonic muscular dystrophy (Steinert's disease) // Int. J. Cardiol. — 1987. — Vol. 16, N2. — P. 205-208.
19. Phillips M.F., Harper P.S. Cardiac disease in myotonic dystrophy // Cardiovasc. Res. — 1997. — Vol. 33, N1. — P. 13-22.
20. Verrijn Stuart A.A., Huisman M., van Straaten H.L. et al. «Shake hands»; diagnosing a floppy infant — myotonic dystrophy and the congenital subtype: a difficult perinatal diagnosis // J. Perinat. Med. — 2000. — Vol. 28, N6. — P.497-501.
21. Yamagata H., Miki T., Ogihara T. et al. Expansion of unstable DNA region in Japanese myotonic dystrophy patients // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 692-692.