

Особенности лечения кардиомиопатий у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией

О.С.Страхова, Ю.М.Белозеров

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

Вопросы этиологии, патогенеза и лечения кардиомиопатий у детей до сих пор активно дискутируются, несмотря на более чем вековую историю заболевания. До настоящего времени кардиомиопатии являются тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями, значительно снижающими качество и продолжительность жизни больных. В последнее десятилетие благодаря достижениям в области молекулярной генетики стало возможным вплотную подойти к пониманию этиологии данного заболевания, что определяет дифференцированные подходы к лечению больных кардиомиопатией. В статье приведены последние данные о генетических аспектах дилатационных кардиомиопатий и особенностях лечения больных кардиомиопатией в сочетании с прогрессирующей мышечной дистрофией на основании наблюдения 173 детей с прогрессирующей мышечной дистрофией, наблюдаемых в отделении кардиологии института.

Ключевые слова: дети, прогрессирующая мышечная дистрофия, кардиомиопатия, этиология, течение, лечение

Peculiarities of treatment of cardiomyopathies in patients with progressing muscular dystrophy

O.S.Strakhova, Yu.M.Belozyorov

Moscow Research Institute of Paediatrics and Children's Surgery, Ministry of Public Health of the Russian Federation

The problems of aetiology, pathogenesis and treatment of cardiomyopathies in children have still been actively discussed, despite a more than one-hundred-year history of the disease. Up to now, cardiomyopathies are severe invalidating diseases, considerably decreasing the quality of life and lifespan of the patients involved. Over the last decade, due to achievements in molecular genetics it became possible to closely approach our understanding of the aetiology of the disease, which determines differentiated approaches to treatment of patient with cardiomyopathy. The article deals with the latest findings concerning the genetic aspects of dilatational cardiomyopathies and peculiarities of treatment of patients with cardiomyopathy in combination with progressing muscular dystrophy based on follow-up of 173 children with progressing muscular dystrophy, followed-up at the Cardiological Department of the Institute.

Key words: children, progressing muscular dystrophy, cardiomyopathy, aetiology, course, treatment

В ряду причин, вызывающих кардиомиопатии, весьма значительна роль генов, ответственных за развитие прогрессирующей мышечной дистрофии: по данным Heart Muscle Disease Study Group [1], среди всех аутосомно-доминантно наследуемых дилатационных кардиомиопатий (а они составляют около 56% всех дилатационных кардиомиопатий) 10% приходится на долю гена, ответственного за развитие прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери–Дрейфусса (ламин A/C ген). При этом поражение скелетных мышц нередко бывает субклиническим. Среди X-сцепленно наследуемых дилатационных кардиомиопатий (по данным тех же исследователей [1], они составляют 10% всех дилатационных кардиомиопатий) большинство вызвано делециями гена дистрофина, ответственного за развитие миодистро-

фий Дюшенна и Беккера. При этом поражения скелетных мышц может не быть вообще (если делеция захватывает только область гена, ответственную за синтез дистрофина сердечной мышцы) или оно может быть различной степени тяжести, что зависит от конкретной делеции.

Указанные факты подтверждаются и другими исследователями [2–4]: «модное» в настоящее время проведение скрининговых обследований больных дилатационной кардиомиопатией (без клинически видимого сопутствующего поражения скелетных мышц) на предмет выявления мутаций гена дистрофии Эмери–Дрейфусса (ламин A/C ген) весьма часто и неожиданно дает положительные результаты. Причем мышечная слабость диагностируется уже потом, после обнаружения делеции гена, когда больного пристально опрашивают и обследуют на предмет наличия миопатического синдрома.

У больных прогрессирующими мышечными дистрофиями проблема сердечно-сосудистых нарушений актуальна, поскольку в большом проценте случаев именно поражение сердечной мышцы и проводящей системы сердца является жизнелимитирующим фактором [5–10]. Актуальность вопроса внезапной сердечной смерти у больных прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери–Дрейфусса хорошо ил-

Для корреспонденции:

Страхова Ольга Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патологии сердечно-сосудистой системы Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2
Телефон (095) 483-7101

Статья поступила 10.01.2003 г., принята к печати 28.03.2003 г.

люстрирует тот факт, что поражение сердечно-сосудистой системы, приводящее к летальному исходу в семьях с доброкачественно текущей миопатией, было описано на 60 лет раньше, чем выделение миопатии Эмери–Дрейфусса в отдельную нозологию [11]. С 1987 г. наличие кардиомиопатии, а также нарушений ритма и проводимости сердца, является одним из критериев диагноза миопатии Эмери–Дрейфусса [12, 13].

Первое клиническое описание прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери–Дрейфусса как отдельной нозологической формы принадлежит F.Dreifuss и G.Hogan [14], а также A.Emery и F.Dreifuss [15]. Заболевание наследуется по X-сцепленному рецессивному типу (тип 1), аутосомно-доминантному типу (тип 2) [16] и аутосомно-рецессивному типу (тип 3) [17]. Клинические проявления при всех трех типах в целом схожи, однако для типа 1 более характерно наличие гипертрофической кардиомиопатии с исходом в дилатационную, а для типа 2 – рестриктивной кардиомиопатии.

Заболевание манифестирует в возрасте 4–15 лет. Одним из первых симптомов болезни являются ретракции ахилловых сухожилий, вследствие чего больные вынуждены ходить, опираясь на пальцы и наружные края стоп. В дальнейшем развиваются контрактуры в локтевых суставах, люмбарный лордоз, атрофии мышц тазового пояса и бедер. На поздних стадиях заболевания в процесс вовлекаются мышцы плечевого пояса.

В настоящее время возможно проведение генетической диагностики X-сцепленной формы прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери–Дрейфусса. Отдельные лаборатории проводят диагностику аутосомно-доминантной формы.

Особенностью больных миодистрофией с сопутствующей кардиомиопатией является системность поражения мышечной ткани, при которой страдают не только скелетные мышцы и мышцы сердца, но нередко и гладкие мышцы организма. С одной стороны, больные со слабостью скелетных мышц не могут позволить себе ту физическую нагрузку, которая в принципе возможна у больных с изолированным поражением миокарда. Это приводит к более позднему проявлению симптомов сердечной недостаточности у таких больных и меньшей «остроте» их проявлений (особенно у неходящих больных). Обычно появление клинических симптомов застойной сердечной недостаточности (одышка в покое, отеки, асцит и пр.) при отсутствии адекватной терапии наблюдается у таких больных при снижении величины фракции выброса левого желудочка менее 0,25. Иногда отеки голеней и стоп вообще долгое время остаются нераспознанными, поскольку у больных может наблюдаться снижение интеллекта, и они не предъявляют активных жалоб, а визуально доминирующие контрактуры голеностопных суставов (что очень часто встречается у больных прогрессирующими мышечными дистрофиями) «скрывают» истинное положение дел с отеками на ногах. Вообще любые проявления недостаточности кровообращения у больных миопатией сильно «маскируются» тяжестью миопатического синдрома. Нередко одышка даже при небольшой физической нагрузке рассматривается как неспособность переносить физические нагрузки, а увеличение живота вследствие асцита – как гипотонус мышц передней брюшной стенки на фоне миопатии.

Течение кардиомиопатий у больных с нервно-мышечными

заболеваниями, как правило, неуклонно и медленно прогрессирует.

Далее мы приводим данные о лечении больных прогрессирующими мышечными дистрофиями, основанные на собственных исследованиях, охватывающих 173 больных прогрессирующими мышечными дистрофиями.

Лечение больных с кардиомиопатией, развивающейся на фоне прогрессирующей мышечной дистрофии, имеет некоторые особенности по сравнению с терапией больных изолированной кардиомиопатией. Применение симптоматической терапии препаратами дигиталиса в сочетании с мочегонными средствами практически не приводит к увеличению сократительной способности миокарда. Больным с дилатационной кардиомиопатией и сопутствующей сердечной недостаточностью возможно назначение сердечных гликозидов (дигоксин, обычно не более 0,05 мг 2 раза в сутки) в минимальных терапевтических дозах и диуретиков (чаще всего фуросемид) – до 20 мг в сутки (в зависимости от степени проявлений отеочного синдрома). Однако следует отметить, что исключительно симптоматическая коррекция сердечной недостаточности сердечными гликозидами и диуретиками у больных прогрессирующей мышечной дистрофией, хотя и позволяет временно улучшить состояние пациента, тем не менее не способствует продлению срока жизни.

Более целесообразно в случае развития кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности назначение селективных β -адреноблокаторов – атенолола в дозе до 0,5–1 мг/кг в сутки (доза делится на 2 приема) в сочетании с комплексным кардиотрофическим лечением: рибоксин 0,2 г 3 раза в день, L-карнитин в дозе от 10 в сутки до 50 мг/кг в сутки во время еды или милдронат по 250 мг 2 раза в день (прием препарата через день). Хороший эффект у больных с выраженными нарушениями процессов реполяризации в миокарде дает предуктал в дозе 0,02 г (1 таблетка) 3 раза в день во время еды, коэнзим Q_{10} в дозе не менее 2 мг/кг в сутки (лучший эффект достигается при дозе препарата 100 мг в сутки вне зависимости от массы ребенка).

Также больным с застойной сердечной недостаточностью при прогрессирующих мышечных дистрофиях возможно назначение ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента в субгипотензивной дозе (капотен 0,5 мг/кг в сутки). Однако мнение исследователей по поводу эффективности и целесообразности назначения капотена таким больным неоднозначно [18]. Существуют различные схемы применения препарата: от 1 до 0,25 мг/кг в сутки; продолжительность лечения в среднем 36 нед. Можно также назначать рамиприл 2,5 мг/сут в 1–2 приема или фозиноприл 10 мг/сут. Назначение ингибиторов ангиотензин конвертирующего фермента не влияет на действие таких препаратов, как сердечные гликозиды, противоаритмические препараты, антагонисты кальциевых каналов, диуретики.

Поскольку у больных прогрессирующими мышечными дистрофиями и сопутствующей кардиомиопатией, сопровождающейся застойной сердечной недостаточностью, высок риск тромбоэмболических осложнений, необходимо назначение антикоагулянтов. Предотвращение тромбоэмболий осуществляется назначением варфарина в дозе, снижающей протромбиновый индекс на одну треть (подбирается индивидуально под контролем коагулограммы). Доза препа-

рата не должна превышать 10 мг/сут (обычно около 2 мг/сут). Дозу меняют в зависимости от показателей коагулограммы. При отсутствии возможности контроля коагулограммы имеет смысл назначение аспирина в микродозах (0,5–1 мг/кг в сутки утром).

Эффективность противоаритмических препаратов у больных прогрессирующей мышечной дистрофией изучена недостаточно. С целью коррекции аритмий возможно применение препаратов хинидинового ряда (хинидин и пр.), β -адреноблокаторов (атенолол 0,5–1 мг/кг в сутки и пр.), блокаторов кальциевых каналов (изоптин в зависимости от массы от 120 мг/сут, максимальная доза – 480 мг/сут; дозы подбирают индивидуально под контролем ЭКГ), лидокаина. Предпочтительное назначение того или иного препарата определяется характером аритмии. Для больных прогрессирующей мышечной дистрофией с нарушениями ритма сердца не подходит обычная «рутинная» терапия аритмий, применяемая у пациентов, не имеющих нервно-мышечных заболеваний. Лечение аритмий следует проводить, если они сопровождаются субъективно неприятными ощущениями, способствуют появлению недостаточности кровообращения, сопровождаются пресинкопальными и/или синкопальными состояниями или являются жизнеугрожаемыми. И даже при наличии желудочковых аритмий, которые являются жизнеугрожаемыми, необходимость проведения противоаритмической терапии не является однозначно необходимой, поскольку имеются сведения о меньшей выживаемости больных прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера, имеющих желудочковые эктопии и находящихся на противоаритмической терапии по сравнению с аналогичными пациентами, не получающими противоаритмических препаратов [19, 20]. Подбор противоаритмической терапии необходимо вести в условиях кардиологического стационара.

При синусовой тахикардии на фоне нормальной фракции выброса левого желудочка используют селективные блокаторы β_1 -адренорецепторов (бисопролол, метопролол). Стартовая доза составляет для бисопролола 0,5 мг/сут, для метопролола – 5 мг/сут. В последующем дозировку увеличивают соответственно до 2,5 и 25 мг/сут. Увеличение дозы проводят постепенно в течение 5–8 нед. Темп наращивания дозы определяется индивидуальной чувствительностью больного. Курс терапии селективными β -блокаторами продолжается несколько месяцев. Контроль лечения осуществляется путем исследования уровня норэпинефрина в плазме крови больных. Нормальная концентрация норэпинефрина в плазме крови составляет 450 пг/мл, а у больных прогрессирующей мышечной дистрофией, имеющих синусовую тахикардию, она, как правило, превышает нормальные показатели. За время терапии селективными β_1 -адреноблокаторами концентрация норэпинефрина в плазме крови снижается до нормальных значений.

Приступы желудочковой тахикардии у больных прогрессирующей мышечной дистрофией наиболее часто купируются лидокаином. Препарат вводят внутривенно вначале струйно 50–100 мг препарата в течение 3–4 мин, затем продолжают введение капельно, в среднем 2 мг/мин до купирования приступа. При суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии более целесообразно назначение прокаинамида внутривенно в дозе 0,2–0,5 г со скоростью 25–50 мг/мин, ли-

бо вводят «нагрузочную дозу» 10–12 мг/кг в течение 40–60 мин, а затем производят поддерживающую инфузию из расчета 2–3 мг в 1 мин. После купирования приступа назначают поддерживающую дозу внутрь по 0,25–0,5 г каждые 4–6 ч) или внутривенное введение препаратов дигиталиса. Необходимо отметить, что сердечные гликозиды у больных прогрессирующей мышечной дистрофией должны использоваться с крайней осторожностью из-за легкости их передозировки (к ней предрасполагают гипоксия, снижение почечной функции и низкий уровень калия в сыворотке крови). В отдельных случаях у больных прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери–Дрейфусса для купирования суправентрикулярной тахикардии может быть необходима имплантация дефибриллятора [21].

Брадиаритмии (брадикардия, паузы синусового ритма, превышающие нормативные значения, атриовентрикулярные блокады различной степени) и мерцание-трепетание предсердий наиболее часто встречаются у больных прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери–Дрейфусса [22, 23], но могут возникать и у больных с другими формами прогрессирующих мышечных дистрофий. Для купирования приступов брадикардии, сопровождающихся пресинкопальными и/или синкопальными состояниями, используют внутривенное введение атропина (в момент синкопе для детей старше 10 лет – 1 мл атропина внутривенно). Наиболее частой причиной развития атриовентрикулярной блокады и/или брадиаритмии является передозировка препаратов группы дигиталиса. У больных, имеющих кардиомиопатию, даже стандартно рекомендуемые дозы сердечных гликозидов могут вызвать симптомы передозировки, поскольку масса миокарда у них значительно ниже, чем у здоровых детей, и соответственно меньше рецепторов к препаратам дигиталиса. Поэтому если у больного возникла брадиаритмия и/или атриовентрикулярная блокада, нужно сразу же уточнить, получает ли пациент препараты группы дигиталиса. В случае приема препарата необходимо сначала попробовать снизить дозу дигоксина. Если же нарушение проводимости сохраняется и оно сопровождается пресинкопальными и/или синкопальными состояниями, следует использовать внутривенное введение атропина. Хорошую эффективность при купировании приступов мерцания-трепетания предсердий у больных миопатией Эмери–Дрейфусса дает применение препаратов калия (детям старше 10 лет панангин до 8 таблеток в сутки в течение 2 нед, затем постепенное снижение дозы).

Имплантация искусственного водителя ритма у больных миопатией Дюшенна и Беккера производится крайне редко, поскольку наличие электродов в правом желудочке может провоцировать возникновение тяжелых желудочковых аритмий. В то же время больным прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери–Дрейфусса необходимо уже в первой декаде жизни следить за нарушениями ритма сердца и определять при необходимости показания к подшиванию электрокардиостимулятора [24].

Всем больным прогрессирующей мышечной дистрофией находящимся в крайней стадии течения кардиомиопатического процесса, при котором медикаментозная терапия сердечно-сосудистых нарушений не дает желаемого эффекта, необходимо определять показания для проведения трансплантации сердца. Критерием для этой операции у

больных прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера является снижение сократительной способности миокарда левого желудочка менее 25% в сочетании с явлениями неконтролируемой застойной сердечной недостаточности.

Тугоподвижность шейного отдела позвоночника у больных миодистрофией Эмери–Дрейфусса, а также высокий риск внезапной сердечной смерти вследствие жизнеугрожаемых аритмий определяют трудности в анестезиологии таких больных, например, для проведения оперативного лечения контрактур локтевых суставов и других ортопедических операций. R.Aldwinckle и A.Carr [25] считают, что применение ларингеальной маски может решить проблемы интубации, а длительная эпидуральная блокада способствует адекватной анестезии больного.

К сожалению, в настоящее время не разработано радикальных методов лечения прогрессирующих мышечных дистрофий. Но если еще 10 лет назад будущее таких больных представлялось однозначно пессимистичным, то в настоящее время успехи генной инженерии, а также методов трансплантации мышечной ткани внушают определенный оптимизм в не столь отдаленном будущем [26].

Литература

1. Sinagra G, Di Lenarda A., Brodsky G.L., et al Heart Muscle Disease Study Group Current perspective new insights into the molecular basis of familial dilated cardiomyopathy Ital Heart J 2001, 2(4): 280–6.
2. Becane H.M., Bonne G, Varnous S., et al. D High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23(11). 1661–6.
3. Canki-Klain N., Recan D, Milicic D., et al Clinical variability and molecular diagnosis in a four-generation family with X-linked Emery–Dreifuss muscular dystrophy Croat Med J 2000; 41(4): 389–95
4. Vohanka S., Vytopil M., Bednarik J., et al. A mutation in the X-linked Emery–Dreifuss muscular dystrophy gene in a patient affected with conduction cardiomyopathy. Neuromuscul Disord 2001; 11(4). 411–3
5. Dickey R. P., Ziter F.A., Smith R.A. Emery–Dreifuss muscular dystrophy J Ped 1984 104: 555–9.
6. Buckley A E., Dean J., Mahy I R Cardiac involvement in Emery Dreifuss muscular dystrophy: a case series Heart 1999; 82: 105–8
7. Sachdev B., Elliott P.M., McKenna W.J Cardiovascular Complications of Neuromuscular. Disorders 2002, 4(2). 171–9
8. Rhead, W., Alexander, J., Duckrow, B. X-linked neuromuscular syndrome with life-threatening atrioventricular block Am J Hum Genet 1978, 30: 64.
9. Talkop U.A., Talvik I., Sonajalg M., et al. Early onset of cardiomyopathy in two brothers with X-linked Emery–Dreifuss muscular dystrophy Neuromuscul Disord 2002; 12(9): 878–81.
10. Emery A E.H., Emery–Dreifuss syndrome J Med Genet 1989, 26. 637–41
11. Cestan R., LeJonne N I Une myopathie avec retractions familiales. Nouv Iconogr Salpetr 1902, 15: 38–52
12. Emery A.E.H. X-linked muscular dystrophy with early contractures and cardiomyopathy (Emery–Dreifuss type) Clin Genet 1987; 32: 360–7.
13. Yates J R W., Warner J P, Smith J.A. Emery–Dreifuss muscular dystrophy: linkage to markers in distal Xq28 J Med Genet 1993; 30: 108–11
14. Drefuss F.E., Hogan G R, Survival in X-chromosomal muscular dystrophy Neurology 1961; 11: 734–7.
15. Emery A E.H. Drefuss F.E. Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1966, 29. 338–42.
16. Colomer J., Iturraga C., Bonne G., et al Autosomal dominant Emery–Dreifuss muscular dystrophy: a new family with late diagnosis Neuromuscul Disord 2002; 12(1): 19–25.
17. Hayashi Y.K. Autosomal recessive Emery–Dreifuss muscular dystrophy. (AR-EDMD) Ryoikibetsu Shokogun Shirizu 2001; 35: 38.
18. Helton E., Darragh R., Francis P., et al Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. Reprint requests to (E.H.) SAS Institute Inc 1999.
19. Yanagisawa A. The prevalence and prognostic significance of arrhythmias in Duchenne type muscular dystrophy Am Heart J 1992; 124(5) 1244–50.
20. Chenard A A Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy Prevalence significance and prognosis. Neuromuscular Disord 1993, 3(3) 201–6
21. Walker S., Levy T, Rex S., et al. Biventricular implantable cardioverter defibrillator use in a patient with heart failure and ventricular tachycardia secondary to Emery–Dreifuss syndrome Europace 1999; 1(3). 206–9
22. Hassan Z., Fastabend C.P., Mohanty P.K., et al. Atrioventricular block and supraventricular arrhythmias with X-linked muscular dystrophy. Circulation 1979; 60 1365–9.
23. Hopkins L.C., Jackson J A, Elsas L.J Emery–Dreifuss humeroperoneal muscular dystrophy: an X-linked myopathy with unusual contractures and bradycardia. Ann Neurol 1981, 10: 230–7
24. Kanada M., Demirtas M., Guzel R. Cardiomyopathy and atrioventricular block in Emery–Dreifuss muscular dystrophy case report. Angiology 2002, 53(1) 109–12.
25. Aldwinckle R.J., Carr A S The anesthetic management of a patient with Emery–Dreifuss muscular dystrophy for orthopedic surgery Can J Anaesth 2002, 49(5). 467–70.
26. Emery A.E The muscular dystrophies Lancet 2002, 359 687–95.

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

Новые терапевтические и диагностические методы при респираторных заболеваниях

New Therapies & Diagnostic Techniques for Respiratory Diseases
12–15 октября 2003 г.
Санта-Фе, США
Оргкомитет: Alice Hannon
Телефон: 505-348-9442 / 800-300-9080
Факс: 505-348-4990
E-Mail: ahannon@lrri.org

3 Международное совещание по антимикробной химиотерапии в клинической практике
3rd International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (ACCP)
16–19 октября 2003 г.
Santa Margherita, Италия
Оргкомитет: Matteo Bassetti
Телефон: 0039 010 5552668
Факс: 0039 010 3537680
E-Mail: mattba@tin.it

Терапия 2003

Therapeutics 2003
28 октября – 1 ноября 2003 г.
Каракас, Венесуэла
Оргкомитет: Luigi Cubeddu MD, PhD.
Телефон: 954-262-1354
Факс: 954-262-2278
E-Mail: lcubeddu@nova.edu