

Поражение сердечно-сосудистой системы при конечностно-поясной мышечной дистрофии типа 2А (кальпаинопатия)

О.С. Грознова, Г.Е. Руденская, О.П. Рыжкова

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Lesion of the cardiovascular system in limb-girdle muscular dystrophy type 2A (calpainopathy)

O.S. Groznova, G.E. Rudenskaya, O.P. Ryzhkova

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery; Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Представлен анализ сердечно-сосудистых нарушений у 22 больных с генетически подтвержденным диагнозом конечностно-поясной мышечной дистрофии типа 2А (кальпаинопатия). По результатам длительного наблюдения (от 10 до 17 лет) ни у одного больного не отмечено развития специфической кардиомиопатии или жизнеугрожаемых нарушений ритма и проводимости сердца. Однако частота встречаемости других сердечно-сосудистых нарушений (недостаточность митрального клапана 2-й степени и более, недостаточность аортального клапана, атриовентрикулярная блокада 1-й степени, ремоделирование миокарда левого желудочка без снижения сократимости миокарда и пр.) значительно превышала популяционные значения. Это дает возможность предполагать вторичные механизмы поражения сердечной мышцы при данном заболевании.

Ключевые слова: дети, нервно-мышечные заболевания, прогрессирующая мышечная дистрофия, конечностно-поясная мышечная дистрофия типа 2А, миопатия Эрба—Ротта типа 2А, кальпаинопатия, ген CAPN3 мутация c.550del.A, кардиомиопатия, сердечно-сосудистые нарушения.

The paper analyzes cardiovascular disorders in 22 patients with genetically verified diagnosis of limb-girdle muscular dystrophy type 2A (calpainopathy). The results of a long-term (10-to-17-year) follow-up show that none patients has developed specific cardiomyopathy or life-threatening cardiac rhythm and conduction disturbances. However, the incidence of other cardiovascular disorders (second- or more-degree mitral valve insufficiency, aortic valve insufficiency, first-degree atrioventricular block, left ventricular remodeling without diminished myocardial contractility, etc.) is much greater than the population values. This suggests that there are secondary mechanisms of myocardial damage in this disease.

Key words: children, neuromuscular diseases, progressive muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy type 2A, Erb's myopathy type 2A, calpainopathy, CAPN3 gene, c.550del.A mutation, cardiomyopathy, cardiovascular disorders.

Конечностно-поясные мышечные дистрофии — группа генетически детерминированных заболеваний, характерными признаками которых является прогрессирующая мышечная слабость, причем проксимальные мышцы поражаются в большей степени, чем дистальные. Конечностно-поясные мышечные дистрофии с аутосомно-доминантным наследованием относятся к типам 1А — 1F и встречаются относительно редко. Конечностно-поясные мышечные дистрофии с аутосомно-рецессивным наследованием относятся к типам 2А — 2J и встречаются наиболее часто. Дебют миопатии может наблюдаться как у детей, так и у взрослых. Выражен-

ность проявлений миопатического синдрома варьирует от легкой до тяжелой степени в зависимости от типа.

Конечностно-поясная мышечная дистрофия типа 2А (ОМIM 253600) является наиболее часто встречающейся формой заболевания в европейских странах (около 40% всех случаев конечностно-поясной мышечной дистрофии) и Индии (около 47%), в то время как в Японии доля типа 2А составляет примерно 26%, а в США — около 10% [1—3]. Альтернативные названия заболевания: пояснично-конечностная мышечная дистрофия тип 2А; миопатия Эрба — Ротта тип 2А; мышечная дистрофия Лейдена — Мебиуса, кальпаинопатия.

Характерными клиническими проявлениями миодистрофии типа 2А служат симметричная прогрессирующая мышечная слабость мышц тазового пояса, плечевого пояса и туловища. От миодистрофии типа 2С и 2F ее отличает отсутствие поражения четырехглавой мышцы бедра, редко встречающаяся псевдогипертрофия икроножных мышц и отсутствие макроглоссии [4]. Лицевые мышцы обычно не страдают. Интеллект не снижен. Дебют заболевания наблюдается в возрасте 10—20 лет. Через 10—20 лет от появления первых симптомов больной мо-

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 6:22–24

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

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Руденская Галина Евгеньевна — д.м.н., в.н.с. научно-консультативного отдела Медико-генетического научного центра РАМН

Рыжкова Оксана Петровна — к.м.н., н.с. лаборатории ДНК-диагностики того же учреждения

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

жет терять способность к самостоятельной ходьбе.

В российской популяции доминирует глутеотибиальный вариант клинических проявлений пояснично-конечностной мышечной дистрофии типа 2А (он же вариант Лейдена — Мебиуса). Для него характерно поражение тазовых мышц, ранние контрактуры голеностопных суставов, утиная походка, псевдогипертрофии икроножных мышц и прогрессирующая слабость мышц плеча [5]. Активность креатинфосфокиназы в сыворотке крови умеренно повышена. Все эти проявления схожи с клинической картиной миодистрофии Дюшенна/Беккера (по возрасту дебюта больше общего имеется с формой Беккера). У девочек без ДНК-диагностики дифференциальный диагноз между миопатией Эрба — Рота типа 2А и дистрофинопатией (неравная инактивация хромосомы X) крайне затруднителен [6].

Причиной конечностно-поясной мышечной дистрофии типа 2А является мутация гена *Calpain-3 (CAPN3)*, который локализован в хромосоме 15q15.1–15.3 и состоит из 24 экзонов. В российской популяции наиболее часто (у 70% больных) встречается мутация с.550del.A [5].

Некоторые исследователи полагают, что у большинства пациентов с конечностно-поясной мышечной дистрофией имеется поражение мышцы сердца [7]. Другие исследования, проведенные у больных [4], а также на животных моделях [8], свидетельствуют о том, что конечностно-поясной мышечной дистрофии поражение сердца несвойственно.

Цель настоящего исследования — выявление частоты встречаемости, определение вариантов и характера течения сердечно-сосудистых нарушений при конечностно-поясной мышечной дистрофии типа 2А.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследована группа из 37 больных с клиническими проявлениями конечностно-поясной мышечной

дистрофии типа 2А. При исследовании (полимеразная цепная реакция) 4-го экзона гена *CAPN3* у 22 пациентов выявлена делеция с.550del.A. Эти 22 больных с подтвержденной мутацией гена *CAPN3* вошли в исследуемую когорту. Длительность проспективного наблюдения составила от 10 до 17 лет. Из оставшихся 15 больных, у которых данная мутация гена *CAPN3* не была обнаружена, в дальнейшем по результатам ДНК-диагностики у 2 был установлен диагноз аутосомно-доминантной миопатии Эмери — Дрейфусса [9], у 1 — дистрофинопатии [10].

Всем больным проведено кардиологическое обследование, включавшее электрокардиографию и эхокардиографию (частота наблюдения 1 раз в год, при наличии показаний — до 2 раз в год). По показаниям проводилось холтеровское мониторирование в течение 24 ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За время наблюдения ни у одного больного не отмечено развития кардиомиопатии или жизнеугрожаемых нарушений сердечного ритма. Другие выявленные у больных сердечно-сосудистые нарушения представлены в таблице.

Таким образом, по нашим данным, для конечностно-поясной мышечной дистрофии типа 2А в отличие от миопатии Дюшенна/Беккера [11] и миопатии Эмери — Дрейфусса [12, 13] не характерно развитие специфической кардиомиопатии, жизнеугрожаемых нарушений ритма и проводимости сердца. Однако частота выявления сердечно-сосудистых нарушений в исследуемой когорте значительно превышает популяционные показатели (которые составляют менее 1% по каждой из перечисленных нозологий), что позволяет предполагать наличие других факторов (например, вторичных) поражения сердечно-сосудистой системы при данном заболевании.

Таблица. Сердечно-сосудистые нарушения у больных конечностно-поясной мышечной дистрофией типа 2А (n=22)

Сердечно-сосудистые нарушения	Количество больных, абс. (%)
Ремоделирование миокарда левого желудочка (без снижения глобальной сократительной способности миокарда)	10 (45)
Двухпучковая блокада ножек пучка Гиса	3 (13)
Атриовентрикулярная блокада 1-й степени	2 (9)
Недостаточность клапана аорты:	
1-й степени и более	9 (41)
2-й степени и более	12 (55)
Дилатация левого предсердия	12 (55)
Нарушения ритма сердца (экстрасистолия 3 градации и более по Лауну)	0
Синдром слабости синусового узла 1-й степени	2 (9)

Обращает на себя внимание высокая частота возникновения у больных клапанной патологии: недостаточность митрального клапана 2-й степени и более — у 55% пациентов, недостаточность аортального клапана 1-й степени и более — у 41%. Причины столь высокой встречаемости клапанной дисфункции неясны. Однако такие результаты дают возможность предполагать, что именно гемодинамические нарушения,

а не первичное генетически детерминированное поражение кардиомиоцитов лежат в основе формирования ремоделирования сердечной мышцы. Это предположение подтверждает тот факт, что ремоделирование миокарда у больных конечностно-поясной мышечной дистрофией типа 2А не сопровождается снижением сократимости сердечной мышцы, что было бы закономерно при первичном поражении кардиомиоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nonaka I., Minami N., Chae J. *et al.* Recent advances in limb-girdle muscular dystrophy research. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41: 1194—1197.
2. Moore S.A., Shilling C.J., Westra S. *et al.* Limb-girdle muscular dystrophy in the United States. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 995—1003.
3. Pathak P., Sharma M.C., Sarkar C. *et al.* Limb girdle muscular dystrophy type 2A in India: A study based on semi-quantitative protein analysis, with clinical and histopathological correlation. *Neurol India* 2010; 58: 549—554.
4. Pullet C., Anderson L.V., Pogue R. *et al.* The phenotype of calpainopathy: Diagnosis based on a multidisciplinary approach. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 287—296.
5. Дадали Е.Л., Шагина О.А., Рыжкова О.П. и др. Клинико-генетические характеристики конечностно-поясной мышечной дистрофии типа 2А. *Журн неврол и психиат* 2010; 4: 79—83.
6. Golla S., Agadi S., Burns D.K. *et al.* Dystrophinopathy in girls with limb girdle muscular dystrophy phenotype. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010; 11: 4: 203—208.
7. Gordon E., Pegoraro E., Hoffman E.P. *Limb-Girdle Muscular Dystrophy Overview*. GeneReviews. University of Washington, Seattle 2000; PMID: 20301582.
8. Kramerova I., Beckmann J.S., Spencer M.J. Molecular and cellular basis of calpainopathy (limb girdle muscular dystrophy type 2A). *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 2: 128—144.
9. Грознова О.С., Новиков П.В., Белозеров Ю.М. и др. Диагностика и тактика лечения поражения сердца при аутосомно-доминантной прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери—Дрейфусса. *Рос вестн перинатол и педиат* 2007; 3: 42—47.
10. Грознова О.С., Тренева М.С. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов у больных миопатией Дюшенна в длительном катамнезе. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 4: 1: 87—89.
11. Темин П.А., Белозеров Ю.М., Никанорова М.Ю., Страхова О.С. Псевдогипертрофическая прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. *Рос вестн перинатол и педиат* 1997; 1: 45—53.
12. Грознова О.С., Тренева М.С. Генетические аспекты возникновения жизнеугрожаемых состояний у больных с миопатией. *Рос вестн перинатол и педиат* 2011; 5: 38—41.
13. Грознова О.С., Новиков П.В. Ранняя диагностика поражения сердца при X-сцепленной форме мышечной дистрофии Эмери—Дрейфусса у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2011; 1: 27—32.

Поступила 24.09.12