

Соматические нарушения при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна

Е.Б. Жданова, Д.А. Харламов, Е.Д. Белоусова

Somatic disorders in Duchenne muscular dystrophy

E.B. Zhdanova, D.A. Kharmalov, E.D. Belousova

Смоленская государственная медицинская академия; Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Дан анализ сведений литературы по актуальной проблеме детской неврологии — прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна и выявляемым соматическим нарушениям при данном заболевании со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевой систем, а также опорно-двигательного аппарата. Представлены возможные методы диагностики и коррекции обнаруженных изменений.

Ключевые слова: дети, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, внутренние органы, опорно-двигательная система.

The paper analyzes the data available in the literature on the topical problem of pediatric neurology — Duchenne muscular dystrophy and somatic disorders (in the cardiovascular, respiratory, digestive, urinary, and locomotor systems) identified in this disease. It also presents possible methods for the diagnosis and correction of the changes found.

Key words: children, Duchenne muscular dystrophy, viscera, locomotor system.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний человека [1]; ее распространенность варьирует от 9,7 до 32,6 на 100 000 живорожденных мальчиков. Болезнь, как правило, наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу. Высокая распространенность заболевания в популяции в значительной мере связана с высокой частотой (около $\frac{1}{3}$) мутаций, возникающих *de novo* [2].

В 1987 г. ген прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна — дистрофин — был картирован в локусе Xp21. Позже был обнаружен продукт гена — белок дистрофин, который содержится в скелетных, гладких мышцах, кардиомиоцитах и клетках центральной нервной системы.

Симптомы заболевания обычно появляются в возрасте 2–5 лет. Характерны быстрая утомляемость, трудности при подъеме по лестнице, частые падения, псевдогипертрофия икроножных мышц. Постепенно прогрессирует мышечная слабость, в первую очередь в проксимальных, а затем в дистальных группах

мышц конечностей, нарастает атрофия мышц (мышечная ткань заменяется фиброзом или жировой дегенерацией), постепенно появляется гиперлордоз поясничного отдела позвоночника и развиваются сгибательные контрактуры крупных суставов.

Поражение внутренних органов значительно утяжеляет течение основного заболевания. Пациенты теряют способность самостоятельно передвигаться между 7-ю и 13-ю годами, а погибают, нередко, в подростковом возрасте или на III декаде жизни [3]; при этом вовлеченными в патологический процесс оказываются практически все органы и системы организма.

Поражение сердечно-сосудистой системы

В исследованиях D. Adzija и соавт. (1994) установлено, что при мышечной дистрофии Дюшенна сердечно-сосудистая система вовлекается в патологический процесс достаточно часто и рано. Около 73% больных имеют различные проявления кардиальной патологии.

Частота выявления кардиальных симптомов увеличивается с возрастом. Обычно поражение сердечной мышцы впервые диагностируется между 6-м и 7-м годом и к 20 годам встречается у 95% больных. Наиболее частые нарушения, наблюдающиеся у 54% пациентов, — тахикардия, аритмии и сердечная недостаточность. Особенно выражены данные симптомы в конечных стадиях заболевания [4].

Недостаток дистрофина в сердечной мышце при-

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 5:46–50

Адрес для корреспонденции: Жданова Елена Борисовна — асп. отделения психоневрологии и эпидемиологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии

Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., в.н.с. того же отделения

Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., проф., рук. того же отделения

125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

водит к развитию дистрофии миокарда, что в свою очередь является причиной кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности. Дилатация четырех камер сердца и нарушение функции левого желудочка развиваются после проявления мышечной слабости [5].

Патогенез поражения мышцы сердца при мышечной дистрофии Дюшенна в настоящее время представляется следующим образом: прогрессирующая атрофия кардиомиоцитов и замещение их фиброзной тканью приводят к истончению миокарда (особенно левого желудочка, на который приходится основная гемодинамическая нагрузка), а также к снижению его способности к систолическому сокращению и диастолическому расслаблению. Выраженный фиброз в области задних папиллярных мышц ведет к пролабированию створок митрального клапана в полость левого предсердия (пролапс митрального клапана) с митральной регургитацией или без таковой. Частота выявления пролапса митрального клапана у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна составляет от 25 до 55%. Увеличение размеров левого предсердия, как правило, вторично, вследствие митральной регургитации или снижения сократительной способности левого желудочка. Нарушения ритма сердца и проводимости возникают в результате прогрессирующего фиброза проводящей системы сердца [4].

Данные электрокардиографии. Нарушения на ЭКГ у больных с мышечной дистрофией Дюшенна выявляются в 78,6% случаев. По данным Ю. М. Белозерова и соавт. (1999), патологические изменения при целенаправленном проведении электрокардиографических исследований выявляются у 72% больных в 2–5-летнем возрасте, у 92% больных в возрасте 6 лет и у всех больных в возрасте 8 лет и старше. Синусовая тахикардия более 120 в минуту наблюдается у 45% детей; высокий зубец R и отношение $R/S > 1$ в отведении V1 — у 45% больных; нарушение процессов реполяризации миокарда (зональное уплощение зубца T, зональная элевация или депрессия сегмента ST), чаще в области задней стенки левого желудочка — у 55% больных; суправентрикулярная экстрасистолия — у 36%; косвенные признаки фиброзных изменений в предсердиях (прогрессирующее укорочение интервала Q — T) — у 27%, в миокарде (глубокий зубец Q в левых грудных отведениях — амплитудой 4 мм и более при стандартном усилении) — у 55%, в эндокарде (удлинение интервала Q — T) — у 18%; нарушение проведения возбуждения по правой ножке пучка Гиса — у 73%; кардиомиопатический индекс (отношение QT/PQ) в среднем в этом возрасте составляет 3,32 [6]. Похожие данные получены и в работах других авторов: изменения проявляются в виде укорочения интервала P — R (у 18,3%); высокого зубца R в отведении V₁ (у 29,7%); нарушения зубца Q в отведении V₆ (у 21,3%); нарушения желудочковой реполя-

ризации (у 54,9%); блокады правой ножки пучка Гиса (у 55,7%); широкого комплекса QRS (у 23,6%); увеличения интервала QTc (у 35,8%) [5].

Холтеровское мониторирование ЭКГ определяет синусовую тахикардию у 26% больных, нарушение синусового ритма — у 31% и снижение вариабельности ритма сердца — у 51% [7].

Допплерэхокардиографическое исследование показывает, что систолическая дисфункция у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна впервые проявляется в I декаде жизни. Случаи возникновения патологии после 10 лет крайне редки. В целом, частота выявления эхокардиографических нарушений при мышечной дистрофии Дюшенна составляет от 47 до 85% [4]. У больных с развернутой картиной эхокардиографических нарушений наиболее часто выявляется гипертрофическая кардиомиопатия (около 55% случаев), дилатационная кардиомиопатия (примерно 25% случаев), значительно реже встречаются дефект межпредсердной перегородки, пролапс митрального клапана и миксома левого желудочка.

Следует выявлять эхокардиографические признаки латентной сердечной недостаточности, такие как: увеличение конечного диастолического диаметра левого желудочка за 3 мес; увеличение массы сердца и снижение фракции выброса левого желудочка за этот же период; наличие дискинезии стенок левого желудочка; отношение расстояния от высшей точки раскрытия створок митрального клапана до межжелудочковой перегородки к конечному диастолическому диаметру левого желудочка более 16; увеличение отношения времени предызгнания левого желудочка к периоду изгнания левого желудочка за трехмесячный период. Если у пациента имеются все шесть вышеперечисленных признаков, то следует ожидать развития клинической картины сердечной недостаточности в ближайшие 6 мес [4].

Протонно-эмиссионная компьютерная томография позволяет выявить поражение миокарда на ранних стадиях и исследовать сердечно-легочную функцию у детей с мышечной дистрофией Дюшенна. При этом дефицит перфузии (кровоснабжения кровью миокарда) наблюдается у 96% пациентов и дебютирует уже в 6-летнем возрасте. Дефект перфузии распространяется чаще всего от латеральной стенки левого желудочка до передней стенки и/или межжелудочковой перегородки. Худший прогноз в отношении риска возникновения сердечно-легочной недостаточности в ближайшее от проведения исследования время имеют пациенты с дефицитом перфузии более 10% и в возрасте моложе 15 лет [6].

Поражение дыхательной системы

Дыхательная недостаточность является самой распространенной причиной смерти у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна [8]. Она развивается

как результат прогрессирования мышечной слабости, в том числе и вовлечения в процесс дыхательной мускулатуры, снижения жизненной емкости легких, возникновения эпизодов апноэ и изменения газового состава крови, а также из-за деформаций опорно-двигательного аппарата и формирования сколиоза в груднопоясничном отделе позвоночника.

Как правило, первые признаки дыхательных нарушений обнаруживаются во сне [9]. При этом выявлены три основные модели нарушения: обструктивные апноэ, апноэ центрального генеза и парадоксальное дыхание без обструкции верхних дыхательных путей, гиповентиляция. Наиболее часто наблюдается обструктивное апноэ, которое возникает из-за гипертрофии языка и уменьшения просвета верхних дыхательных путей [10]. В первом десятилетии жизни преобладают обструктивные нарушения, а на втором десятилетии — гиповентиляция [9].

Спирометрия — простое, но достаточно информативное исследование для оценки прогрессирования дыхательных нарушений у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна [11]. Оценка пиковой скорости выдоха подходит для мониторинга мышечной слабости дыхательной мускулатуры [12]. Снижение жизненной емкости легких начинается в 8–9 лет и продолжается с возрастом [13]. Форсированная жизненная емкость легких, показывающая трахеобронхиальную проходимость, значительно снижена у больных с мышечной дистрофией Дюшенна. В исследовании М. Takaso и соавт. (2010) данный показатель составлял 16–27% до оперативного лечения сколиоза. Перед операцией проводились дыхательные тренировки в течение 6 нед, что само по себе увеличило форсированную жизненную емкость легких. После операции, спустя 2 года этот показатель достиг достаточно хорошего уровня 64%, что значительно повысило качество жизни пациентов [14].

В то же время в исследовании J. Kennedy и соавт. (1995) получены данные о том, что между оперированными и неоперированными детьми нет различия в скорости прогрессирования снижения форсированной жизненной емкости легких, которая составила 3–5% в год. Также не отмечено разницы в выживаемости в основной и контрольной группах [15].

В исследовании Y. Khan и соавт. (1994) при проведении полисомнографии у 62% пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна отмечалась гипоксемия ниже 90% во время сна [16]. Из них у 92% она была связана с апноэ, 60% которых были обструктивной природы. Чаще всего эпизоды глубокой гипоксемии возникают в периоды REM сна (rapid eye movement — периода быстрого движения глаз) [17].

Для борьбы с гипоксемией применяется метод прерывистой вентиляции кислородом через носовой катетер с положительным давлением. При использовании этого метода годовая и пятилетняя выживаемость

больных увеличилась с 69 до 100% и с 53 до 94% соответственно, а также значительно улучшилось качество жизни пациентов. Это, несомненно, свидетельствует о важности комплексной поддержки жизнедеятельности и улучшения качества жизни больных прогрессирующей мышечной дистрофией [18].

A. Daftary и соавт., которые как маркер оценки функции дыхательной мускулатуры исследовали силу кашлевого толчка, показали, что длительная стероидная терапия уменьшает скорость нарастания слабости дыхательных мышц [19].

Поражение опорно-двигательного аппарата

Изменения опорно-двигательного аппарата (сколиоз и деформация таза) при нервно-мышечных заболеваниях обычно происходят после потери способности ходить. У 96% пациентов, пользующихся инвалидным креслом, есть сколиоз [20]. Кривизна, конфигурация и высота деформации позвоночника при данной патологии аналогичны распространенным типам идиопатического сколиоза, возникающего в подростковом возрасте [21]. Поражение грудного отдела позвоночника неуклонно прогрессирует с возрастом и течением заболевания. Чем больше угол кривизны, тем выше вероятность возникновения дыхательной недостаточности. При выраженных деформациях скелета проводится хирургическое лечение. Раннее оперативное лечение сколиоза позволяет избежать развития деформации таза [22].

Остеопороз

До настоящего времени опубликовано мало работ, в которых оценивается минеральная плотность кости и костный метаболизм при мышечной дистрофии. Тем не менее долгосрочная стероидная терапия, проводимая этим больным, является серьезным фактором риска развития остеопороза. В исследовании M. Bianchi и соавт. (2003) остеопороз наблюдался как при проведении стероидной терапии, так и без нее, но на фоне стероидной терапии изменения были более выраженными [23]. Таким образом, рекомендуется тщательно оценивать плотность костной ткани и метаболизм кальция у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, чтобы вовремя назначить корригирующую терапию.

Поражение желудочно-кишечного тракта

На сегодняшний день расстройства функции желудочно-кишечного тракта при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна изучены недостаточно. По данным K. Jaffe и соавт. (1990), у этих больных нередко встречаются нарушения со стороны пищеварительной системы [24]. Основные расстройства наблюдались в верхних отделах пищеварительного тракта — ротоглотке, пищеводе и желудке. Многие пациенты испытывали дисфагию, поперхивание во время еды, необходимость откашливаться во время или после еды, изжогу, тошноту и рвоту во время или после еды. Примечательно, что достоверных

нарушений моторики кишечника отмечено не было [25].

Прогрессирующая атрофия поперечнополосатой и гладкой мускулатуры может служить причиной такого осложнения, как острая дилатация желудка, возникающая, как правило, во II декаде жизни пациентов [26]. Она проявляется сильной болью внизу живота, тошнотой, рвотой с примесью желчи. Данную симптоматику можно объяснить утратой дистрофина гладкомышечными клетками в стенке желудочно-кишечного тракта. D. Dinan и соавт. (2003) сообщили о случае рецидивирующей псевдообструкции кишечника, последующем расширении желудка и о множественных перфорациях его стенки у пациента с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна вследствие отека, жировой инфильтрации, фиброза, амилоидной дегенерации и распада мышечных волокон [27] стенки желудка и кишечника.

В исследовании O. Borrelli и соавт. (2005) изучалась функциональная активность гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта с помощью ультразвукового исследования (для определения времени опорожнения желудка) и электрогастрографии. Обнаружено, что у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией ранние нарушения в моторике желудка связаны с расстройством центральных регуляторных механизмов, но при этом сократительная способность клеток гладкой мускулатуры сохранена. По мере прогрессирования заболевания и снижения двигательной активности пациентов нарастают нарушения моторики желудка вследствие повреждения клеток гладких мышц [28].

Сообщается об оценке моторной функции толстой кишки у больных прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна. Показано, что у этих пациентов снижена моторная функция кишечника, что проявляется запорами, трудностями дефекации, твердым стулом, наличием абдоминальной боли, энкопреза и вздутия живота [29].

Ранним и значимым проявлением прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна служит повыше-

ние уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы) в биохимическом анализе крови. По данным S. Tay и соавт. (2000), активность трансаминаз увеличивалась в среднем в 9 раз по сравнению с нормой. У пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, по-видимому, это связано с распадом мышечной ткани, а не с патологией печени [30].

Д.А. Воеводиным и соавт. (2001) были получены интересные данные о том, что включение пробиотических препаратов для коррекции нарушений микрофлоры кишечника в комплексную терапию больных прогрессирующей мышечной дистрофией позволяет увеличить мышечную силу этих пациентов. Благоприятная динамика проявляется улучшением результатов электромиографии, иммунологических, биохимических и гормональных показателей [31].

Поражение мочевой системы

Сведения о поражении почек у больных мышечной дистрофией Дюшенна отсутствуют. В исследовании на модели мышей, проведенном H. Lidov и соавт. (1998), показано, что дистрофин присутствует в гладкомышечных клетках сосудов и в мезангиальных клетках почек. Форма дистрофина Dp140 локализована на базальной поверхности эпителиальных клеток канальцев. При морфологическом исследовании было предположено, что локализация дистрофина ограничена восходящей петлей Генле, дистальными извитыми канальцами и проксимальным концом собирательных трубочек. Обнаружение дистрофина в почечной паренхиме повышает вероятность развития трудно обнаруживаемой почечной патологии. Поражение почек, возможно, является частью фенотипа прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна [32].

Таким образом, анализ данных литературы убеждает в необходимости проведения тщательного соматического обследования пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией с целью как можно раньше выявить нарушения и принять меры для своевременной коррекции и поддержания функции жизненно важных органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iannaccone S.T. Current status of Duchenne muscular dystrophy. *Pediat Clin North Am.* 1992; 39: 4: 879—894.
2. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Наследственные болезни нервной системы. М: Медицина 1998; 496.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Duchenne/Becker muscular dystrophy among males aged 5–24 years — four states, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 40: 1119—1122.
4. Страхова О.С., Белозеров Ю.М., Темин П.А. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при псевдогипертрофической прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. <http://miopatia.ru/index.php?go=Pages&in=view&id=9>
5. Santos M.A., Costa F.A., Travessa A.F. et al. Duchenne muscular dystrophy: electrocardiographic analysis of 131 patients. *Arq Bras Cardiol* 2010; 4: 5: 620—624.
6. Белозеров Ю.М., Никанорова М.Ю., Страхова О.С. Сердце при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера. М: Астра семь 1999; 246.
7. Kirchmann C., Kececioglu D., Korinthenberg R., Dittrich S. Echocardiographic and electrocardiographic findings of cardiomyopathy in Duchenne and Becker-Kiener muscular dystrophies. *Pediat Cardiol* 2005; 26: 1: 66—72.
8. Simonds A.K., Muntoni F., Heather S., Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1998; 53: 11: 949—952.
9. Suresh S., Wales P., Dakin C. et al. Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: disease spectrum in the paediatric population. *J Paediat Child Health* 2005; 41: 9–10: 500—503.

10. Takasugi T., Ishihara T., Kawamura J. *et al.* Respiratory disorders during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995; 33: 8: 821—828.
11. Phillips M.F., Quinlivan R.C., Edwards R.H., Calverley P.M. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Res Crit Care Med* 2001; 164: 12: 2191—2194.
12. Suárez A.A., Pessolano F.A., Monteiro S.G. *et al.* Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 7: 506—511.
13. Fukunaga H., Sonoda Y., Atsuchi H., Osame M. Respiratory failure and its care in Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 1991; 31: 2: 154—158.
14. Takaso M., Nakazawa T., Imura T. *et al.* Surgical management of severe scoliosis with high-risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Int Orthop* 2010; 34: 3: 401—406.
15. Kennedy J.D., Staples A.J., Brook P.D. *et al.* Effect of spinal surgery on lung function in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1995; 50: 11: 1173—1178.
16. Khan Y., Heckmatt J.Z. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1994; 49: 2: 157—161.
17. Smith P.E., Edwards R.H., Calverley P.M. Oxygen treatment of sleep hypoxaemia in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1989; 44: 12: 997—1001.
18. Simonds A.K., Muntoni F., Heather S., Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1998; 53: 11: 949—952.
19. Daftary A.S., Crisanti M., Kalra M. *et al.* Effect of long-term steroids on cough efficiency and respiratory muscle strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2007; 119: 2: 320—324.
20. Fürderer S., Hopf C., Zöllner J., Eysel P. Scoliosis and hip flexion contracture in Duchenne muscular dystrophy. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2000; 138: 2: 131—135.
21. Kouwenhoven J.W., Van Ommeren P.M., Pruijs H.E., Castelein R.M. Spinal decompensation in neuromuscular disease. *Spine* 2006; 31: 7: 188—191.
22. Fukunaga H., Sonoda Y., Atsuchi H., Osame M. Respiratory failure and its care in Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 1991; 31: 2: 154—158.
23. Bianchi M.L., Mazzanti A., Galbiati E. *et al.* Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2003; 14: 9: 761—767.
24. Jaffe K.M., McDonald C.M., Ingman E., Haas J. Symptoms of upper gastrointestinal dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: case-control study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 10: 742—744.
25. Korman S.H., Bar-Oz B., Granot E., Meyer S. Orocaecal transit time in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1: 143—144.
26. Lunshof L., Schweizer J.J. Acute gastric dilatation in Duchenne's muscular dystrophy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 46: 2214—2217.
27. Dinan D., Levine M.S., Gordon A.R. *et al.* Gastric Wall Weakening Resulting in Separate Perforation with Duchennes Muscular Dystrophy. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 3: 807—808.
28. Borrelli O., Salvia G., Mancini V. *et al.* Evolution of gastric electrical features and gastric emptying in children with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 3: 695—702.
29. Gottrand F. Segmental ionic transit time in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1262.
30. Tay S.K., Ong H.T., Low P.S. Transaminitis in Duchenne's muscular dystrophy. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29: 6: 719—722.
31. Воеводин Д.А., Ситников В.Ф., Стенина М.А. и др. Патогенетическая роль микробиоциноза кишечника в патогенезе врожденных миодистрофий. *Журн микробиол иммунол* 2001; 5: 68—70.
32. Lidov H.G., Kunkel L.M. Dystrophin and Dp140 in the adult rodent kidney. *Lab Invest* 1998; 78: 12: 1543—1551.

Поступила 27.06.11