

Т.И. Стеценко

Миотоническая дистрофия. Современное представление и собственное наблюдение

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Резюме. Миотоническая дистрофия — наследственное мультисистемное заболевание из группы нервно-мышечных заболеваний, при котором сочетается миотония с дистрофическими процессами в мышцах. Показаны этиология, патогенез, формы, направления диагностического поиска и основные принципы лечения данного заболевания. Описан клинический случай у ребенка 12 лет.

Ключевые слова: миотоническая дистрофия, этиология, патогенез, диагностика.

Миотоническая дистрофия (Россолимо—Куршмана—Штейнерга—Баттена), G 71.1, — наследственное мультисистемное заболевание из группы нервно-мышечных заболеваний, при котором сочетается миотония с дистрофическими процессами в мышцах. Описано впервые в России Г.И. Россолимо в 1901 году. Позднее Н. Steinert и F.F. Batten (1909) независимо друг от друга дали полное описание клинической картины заболевания [4]. Это наиболее распространенное заболевание из класса миотоний и самая распространенная форма мышечной дистрофии у взрослых [11]. Заболевание встречается с частотой 13,5 на 100000 живых новорожденных [2].

Этиология и патогенез

Миотоническая дистрофия — это генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и сильно вариабельной экспрессией гена, что выражается в клиническом полиморфизме. Отмечается высокая степень пенетрантности мутантного гена (100% у мужчин, 64% у женщин). Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Генетика миотонической дистрофии хорошо изучена на генеалогическом, формально-генетическом и молекулярно-генетическом уровнях. У пациентов всех стран обнаружена одна и та же мутация. До 1992 года миотоническая дистрофия считалась однородным заболеванием [12]. Однако исследования последних лет показали гетерогенность данного заболевания. Схожую клиническую картину вызывают генетически разные мутации. Миотоническая дистрофия первого подтипа (DM 1) вызывается мутацией гена на 19 хромосоме (19q13.3), второго подтипа (DM 2) — на 3 хромосоме (3q21); существуют отдельные исследования, подтверждающие наличие третьего подтипа (и других подтипов: DM3, DM4, DMX) миотонической дистрофии с мутацией гена на 15 хромосоме (15q21-q24) [5,6]. Продуктом гена миотонической дистрофии является миотонин-протеинкиназа. Количество повторов СТГ в локусе гена, кодирующего синтез миотонин-протеинкиназы, определяет тяжесть заболевания. При числе повторов более 1000 степень поражения центральной нервной системы значительно возрастает. Также выявлена корреляция между дебютом заболевания и числом тринуклеотидных повторов. Чем больше повторов, тем раньше начинается заболевание и болезнь протекает тяжелее. Клиническая картина у гомозигот выражена в более тяжелой форме. Во многих семьях с миотонической дистрофией в нескольких поколениях отмечается антиципация, т.е. более тяжелая манифестация болезни и в более молодом возрасте в каждом последующем поколении. Описаны семьи более чем с тремя поколениями с миотонической дистрофией: в 1-м поколении больные страдали только катарактами, во 2-м поколении наблюда-

лась у пациентов умеренная слабость мышц, в 3-м поколении дети рождались с врожденной формой болезни. При миотонической дистрофии выражен импринтинг, т.е. у пациентов, рожденных больными матерями, имеется более тяжелая форма болезни с более ранним началом, чем у пациентов, рожденных от больных отцов. Выраженность клинической картины, возраст дебюта болезни могут значительно различаться даже в пределах одной семьи.

Клиника

Миотоническая дистрофия характеризуется варьирующим началом заболевания: от пренатального периода до 50–60 лет. Различают четыре формы по возрастному «пику» начала заболевания: врожденная (клиническая симптоматика развивается сразу после рождения), юношеская (с дебютом от года до подросткового возраста), классическая (20–30 лет) и минимальная (50–60 лет). Это объясняется различиями в числе тринуклеотидных повторов в локусе гена миотонической дистрофии. Кроме различия в возрасте начала проявления болезни имеются достаточно различные клинические признаки разных подтипов этого заболевания.

DM 1 является наиболее распространенной формой, на долю которой приходится 98% всех случаев миотонической дистрофии [9].

Клиническая картина миотонической дистрофии складывается из миотонического, миопатического синдромов и внемышечных расстройств (симптомов поражения других органов и систем). Миотонические симптомы проявляются в виде активной миотонии, механической миотонии, миотонических реакций при электромиографии. Так как для этого подтипа характерно поражение дистальных отделов мышц верхних и нижних конечностей, мышц лица, дыхательной мускулатуры, то симптомы активной миотонии будут проявляться миотоническими спазмами в сгибателях рук и ног, чаще в пальцах, и жевательных мышцах, и проявляются в начале произвольного движения: при попытке разжать кулак, открыть рот, свиснуть. На этом феномене основаны специальные диагностические тесты для выявления скрытой или явной миотонии. Симптомы активной миотонии на поздних стадиях заболевания исчезают на фоне нарастания мышечной слабости и атрофии. Механическая миотония выявляется только при специальном тестировании. Используется следующий диагностический прием: в ответ на механический удар молоточком по мышце возникает длительное сокращение мышечного пучка (по типу фибрилляций — симптом «валика»). Симптом «валика» чаще наблюдается при ударе молоточком в области тенора кисти, четырехглавой мышцы бедра, дельтовидной мышцы и в дебюте болезни в области языка. Мышечные подергивания и слабость обычно асимметрич-

ны. Атрофии мышц преимущественно выражены в жевательных, надостных, подостных, грудино-ключично-сосцевидных, височных мышцах, а также в перонеальной группе мышц. Возможны атрофии мимических мышц, круговой мышцы глаза и мышцы, поднимающей верхнее веко. Вследствие атрофии лицевой мускулатуры, сероватого оттенка кожных покровов лицо больных часто приобретает маскообразное, угрюмо-печальное выражение. Поражение бульбарных мышц при миотонической дистрофии придает носовой оттенок голосу, делает малоразборчивой и монотонной речь, вызывает затруднение глотание, поперхивание.

Атрофия, слабость, миотонические спазмы дыхательных мышц приводят к изменению темпа дыхания: нарушению акта вдоха и выдоха, ограничению движений грудной клетки, что вызывает изменения легочной вентиляции, приводит к изменению ритма, частоты и амплитуды дыхания, альвеолярной гиповентиляции, артериальной гипоксемии, гиперкапнии, легочной гипертензии.

Также характерным признаком у больных миотонической дистрофией является нарушение функции высшей нервной деятельности. Больные отмечают чрезмерную усталость, чрезмерную сонливость в дневное время, апатию. Пациенты с врожденной и юношеской формами имеют задержку психического развития. Снижение интеллекта отмечено у 30–50% больных с миотонической дистрофией I подтипа. Практически все больные страдают поражением других органов. Описаны симптомы нарушения функции 11 органов и систем, чаще мышечной, нервной, пищеварительной, дыхательной, сердечно-сосудистой, органа зрения [7]. Наиболее частыми симптомами поражения сердца являются аритмии, атриовентрикулярные блокады, кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность, синкопальные состояния и внезапная смерть. Наиболее частыми респираторными нарушениями у больных с миотонической дистрофией являются гиповентиляция, аспирационная пневмония и апноэ во время сна [4]. Поражение глаз проявляется ранней двусторонней заднекапсулярной миотонической катарактой. Эндокринные расстройства также характерны при данном заболевании. Они проявляются нарушением менструального цикла у девушек, гипогонадизмом у мужчин, другими симптомами нарушения репродуктивной функции, а также сахарным диабетом 2 типа со снижением восприимчивости к инсулину, гиперинсулинизмом, гипергликемией [7]. Иногда у женщин молодого возраста миотоническая дистрофия декомпенсируется (или дебютирует) в период беременности или родов, при этом мышечная слабость выявляется как у матери, так и у ребенка. Миотония может ухудшать течение родов (Н.А. Шнайдер, 2009) [6]. Одним из частых симптомов заболевания является облысение. Участки облысения располагаются преимущественно в лобно-теменной области. Облысение сочетается с изменением структуры волос. Волосы становятся ломкими, тусклыми. Также страдает функция желудочно-кишечного тракта в виде нарушения перистальтики и дисфагии. Кроме вторичных деформаций костной системы на фоне выраженной миопатии и миодистрофии, что чаще проявляется в виде прогрессирующего сколиоза, имеются еще и врожденные костные деформации (гиперостоз лобных костей, челюстно-лицевые дисплазии, малый размер турецкого седла, деформация грудной клетки, стоп). Также отмечается большое количество разнообразных стигм дизэмбриогенеза.

Необходимо отдельно детально остановиться на течении врожденной формы миотонической дистрофии I подтипа. Дети, рожденные от матерей с миотонической

дистрофией, могут страдать этой тяжелой формой. Первые признаки заболевания возникают еще во внутриутробном периоде и характеризуются резким снижением двигательной активности плода. С рождения у детей отмечается диффузная мышечная гипотония, с преимущественным поражением жевательной, мимической и глазодвигательной мускулатуры и дистальных отделов конечностей. Наблюдается симптомокомплекс «вялого ребенка». Отмечаются трудности вскармливания. Начало сосательных движений и глотания сопровождается миотоническим спазмом мышц, участвующих в этих движениях. Наблюдается особенность строения верхней губы – в форме инвертированной буквы «V» (невозможность полностью сомкнуть губы). Характерна задержка темпов приобретения двигательных навыков и у 50–60% детей задержка психического развития. Миотония мышц конечностей при рождении отсутствует, она может появиться позже. Характерным признаком является респираторный дистресс-синдром. Отмечаются также и ортопедические проблемы – эквинусная деформация стоп. При этой форме заболевания также может развиваться синдром злокачественной гипертермии при проведении анестезии [1]. Необходимо проводить дифференциальный диагноз между врожденными формами других нервно-мышечных заболеваний, в частности со спинальной мышечной атрофией Верднига–Гоффмана. У детей с миотонической дистрофией сухожильные рефлексы не снижены, а в некоторых случаях даже повышены. Миотонические спазмы и симптом «валика» наблюдается только при данном заболевании. Заболевание достаточно быстро прогрессирует, часто приводя к внезапной смерти больных в раннем возрасте [4].

Смерть при миотонической дистрофии наступает в возрасте 50–60 лет (при классической форме) как следствие пневмонии, сердечных осложнений или других интеркуррентных заболеваний.

DM 2. Новый подтип миотонической дистрофии был открыт в 1997 году [15]. Он был описан как еще один вариант заболевания, названный проксимальной миотонической миопатией (ПММ). У большинства семей с DM 2 был обнаружен дефект в локусе DM2 хромосомы 3q21. Дебют заболевания отмечается в возрасте от 8 до 60 лет. В отличие от болезни Штейнерта, второй подтип у большинства пациентов имеет более доброкачественное течение. Тем не менее у части пациентов существует возможность серьезных сердечных осложнений и вероятность прогрессирования мышечной слабости. Кроме того, некоторыми исследователями наблюдаются пациенты, имеющие фенотипические варианты ПММ, однако у них не обнаружены нарушения в хромосоме 3q21. Это дает основания полагать, что группа описанных типов миотонических дистрофий может пополниться в будущем новыми вариантами заболевания [13].

Характерная структура миопатии отличается в разных подтипах заболевания: у больных DM1 мышечная слабость отмечается в мышцах лица и челюсти, в веках (птоз), *дистальных* мышцах рук и ног; у больных DM 2 мышечная слабость является более выраженной в *проксимальных* мышцах, ближе к туловищу – шее, плечах и бедрах. Миотонический синдром выражен слабо или отсутствует, имеет место болевой синдром в мышцах. Когнитивные проявления для DM2 связаны с нарушением исполнительской функции (т.е. организации, концентрации), характерна чрезмерная сонливость. Это заболевание вызывает много необычных проблем у больных. Возникают проблемы просыпания. Отмечается низкий уровень жизненной активности. Возможна депрессия. Снижение интеллекта не характерно. Также характерно выпадение волос и пробле-

мы с пищеварением (дисфагия, атонические запоры). На самом деле отсутствие мотивации является одним из результатов этого заболевания [14].

Оба подтипа миотонической дистрофии характеризуются поражением глаз, сердца и эндокринными расстройствами, однако сахарный диабет 2 типа характерен для больных вторым подтипом. При DM 2 не было зарегистрировано ни одного случая врожденной формы. В основном течение заболевания мягче, менее прогрессирующее, без выраженных нарушений дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Диагностика

Молекулярная диагностика является «золотым стандартом» в диагностике миотонической дистрофии обоих подтипов. Генетическое исследование, в том числе дородовое тестирование, подтверждает подтипы данного заболевания. Необходимости в лабораторных исследованиях при этом нет, более того, они могут привести к ошибочным путям диагностического поиска. На электромиограмме выявляются специфическая миотоническая задержка, снижение количества функционирующих двигательных единиц и скорости проведения возбуждения по эфферентным волокнам периферических нервов. Сывороточная креатинфосфокиназа (КФК) нормальная или повышена в 2–3 раза. Концентрация иммуноглобулина G и M снижена (Харпер, 2001). На МРТ головного мозга у больных первым подтипом миотонической дистрофией отмечается уменьшение белого вещества, нарушение нейрональной миграции и увеличение размеров желудочков [8].

Дифференциальный диагноз

Миотоническую дистрофию следует дифференцировать с другими миопатиями и прогрессирующими мышечными дистрофиями. Отличительной чертой именно данного заболевания является сочетание миотонии и миопатии, а также мультисистемность поражения. Необходимо подчеркнуть, что полисистемность данного заболевания может быть причиной его недодиагностирования специалистами. Больные могут наблюдаться и получать лечение по поводу других, немускульных, симптомов болезни. Кроме того, большое количество жалоб у пациентов, апатия, депрессия и часто снижение интеллекта в ряде случаев приводят к нарушению взаимопонимания между пациентом и лечащим врачом.

Лечение

На сегодняшний день этиопатогенетического лечения миотонической дистрофии не разработано. Симптоматическое лечение включает в себя весь комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, применяемых при нервно-

мышечных заболеваниях (физитерапевтическое лечение, ортопедическая коррекция, медикаментозное лечение). Кроме основного наблюдения у невролога, больные должны быть проконсультированы кардиологом, офтальмологом, эндокринологом, терапевтом. При необходимости проводится соответствующее медикаментозное лечение. Пациенты с минимальным проявлением болезни должны регулярно проверяться на наличие серьезных осложнений (например, сердечная проводимость, инсулинорезистентность, катаракта). Точная диагностика имеет большое значение для оказания помощи в соответствующих медицинских учреждениях. Кроме того, генетическое консультирование должно предоставляться всем пациентам из-за высокого риска проявления заболевания.

Таким образом, современные знания о течении миотонической дистрофии позволяют улучшить ее диагностику и обеспечить своевременные лечебно-коррекционные мероприятия.

Собственное наблюдение

В отделении неврологии Городской детской клинической больницы №1 г. Киева мы наблюдали мальчика А. 12 лет с диагнозом «Миотоническая дистрофия». При поступлении в отделение ребенок жаловался на миотонические спазмы, особенно на холоде, в пальцах кистей — невозможность разжать или сжать кулак. Ребенок не мог бегать, несколько раз присел на корточки. Походка при этом не была нарушена. В неврологическом статусе отмечалась гипомимия лица, полуоткрытый рот, слабость круговой мышца глаза — не мог сильно зажмурить глаза, а также атрофии мышц плечевого и тазового пояса, мышечная гипотония проксимально, снижение всех сухожильных рефлексов. Парезов и параличей нет. Отмечался миотонический валик при перкуссии языка. Сывороточная креатинфосфокиназа в норме. Ребенок имел интеллектуальные проблемы в виде астенического синдрома, снижения интереса к познанию. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. На ЭНМГ выявлены миотонические реакции. Заболевание очень медленно прогрессирует. Из анамнеза известно, что ребенок второй в семье. У него есть брат старше на 10 лет, который также имеет фенотип миотонической дистрофии (у врача не обследован и диагноз не выставлен). Родился пациент в срок, здоровым. Первые симптомы заметили в возрасте 7 лет зимой. С тех пор неоднократно проходили курсы лечения в ГДКБ №1 Киева. Мать абсолютно здорова. Отец имеет раннее облысение, катаракту и нарушение сердечного ритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская неврология / Майкл Э. Кохен, Патриция К. Даффнер; пер. с англ. Т. И. Хайбуллина; под ред. А. С. Петрухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 352 с.
2. Заболевания нервной системы у детей: в 2-х т. Т 2 / под ред. Ж. Айкарди и др.; пер. с англ.; общ. ред. А. А. Скоромца. — М.: Издательство Панфилова; БИНОМ, 2013.
3. Миотония Куршманна—Баттена—Штейнерта—Россолимо: описание клинической картины и трудностей диагностического поиска / Евтушенко С. К., Гончарова Я. А., Сергиенко А. В. [и др.] // Междунар. неврологич. журн. — 2010. — № 3 (33).
4. Наследственные болезни нервной системы: рук-во для врачей / под ред. Ю. Е. Вельтищева, П. А. Темина. — М.: Медицина, 1998. — 496 с.
5. Шнайдер Н. А., Козулина Е. А., Дмитренко Д. В. // Междунар. неврологич. журн. 2007. — № 3 (13). — С. 119—130.
6. Шнайдер Н. А. // Междунар. неврологич. журн. — 2009. — № 1 (23). — С. 135—141.
7. Beatriz Llamas? and Ruben Artero // Curr Genomics. — 2008. — Vol. 9(8). — P. 509—516.
8. Hund E. [et al.] // Neurology. — 1997. — Vol. 48. — P. 33—37.
9. Kuyumcu—Martinez N. M., Cooper T. A. // Prog Mol Subcell Biol. 2006. — Vol. 44. — P. 133—59.
10. Machuca—Tzili L., Brook D., Hilton—Jones D. // Muscle Nerve. — 2005. — Vol. 32. — P. 1—18.
11. Ranum L. P. W. // Am. J. Hum. Genet. — 2004. — Vol. 74 (5). — P. 793—804.
12. Ranum. L. P. W, Day J. W. // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2002. — Vol. 2 (5). — P. 465—70.
13. Ricker K. // Acta Neurol Belg. — 2000. — Vol. 100 (3). — P. 151—155.
14. Satu Auvinen, Tiina Suominen, Pekka Hannonen // Arthritis Rheum. 2008. — Vol. 58 (11). — P. 3627—3631.
15. Udd B. [et al.] // Neuromuscul. Disord. — 1997. — Vol. 7. — P. 217—228.

Міотонічна дистрофія. Сучасні уявлення і власне спостереження*Т.І. Стеценко*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Резюме. Міотонічна дистрофія — спадкове мультисистемне захворювання з групи нервово-м'язових захворювань, при якому поєднується міотонія з дистрофічними процесами у м'язах. Показано етіологію, патогенез, форми, напрямки діагностичного пошуку та основні принципи лікування даного захворювання. Описано клінічний випадок у дитини 12 років.

Ключові слова: міотонічна дистрофія, етіологія, патогенез, діагностика.

Myotonic dystrophy. Contemporary presentation and own observation*T.I. Stetsenko*

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Summary. Myotonic dystrophy — an inherited multisystem disorder from the group of neuromuscular diseases at which combines with myotonia combines with dystrophic process in muscles. The etiology, pathogenesis, forms, the ways of diagnostic search and basic principles of treatment of this disease are shown. A clinical case in child at the age of 12 years is described.

Key words: myotonic dystrophy, etiology, pathogenesis, diagnosis.

Сведения об авторах:

Стеценко Татьяна Ивановна — к.мед.н., доц. каф. детской неврологии и медико-социальной реабилитации НМАПО им. П.Л. Шупика. Тел. 0934971499; e-mail: tanjas@ukr.net.

Статья поступила в редакцию 4.02.2014 г.

НОВОСТИ**Витаминизация хлеба против патологий позвоночника у детей**

Правительство Великобритании планирует законодательно ввести обязательное добавление фолиевой кислоты во все сорта хлеба, которые поступают в продажу на территории страны. Это позволит уменьшить число случаев рождения детей с тяжелыми уродствами.

По мнению представителей министерства здравоохранения Соединенного Королевства, обогащение муки для выпекания фолиевой кислотой поможет ежегодно предотвратить не менее 300 случаев появления на свет детей с расщеплением позвоночника.

В настоящее время более 900 британских младенцев появляются каждый год на свет с врожденными пороками развития нервной трубки (спина бифида). Предупредить развитие этого тяжелейшего порока внутриутробного развития с помощью приема беременными женщинами фолатов (фолиевая кислота или витамин B9) очень сложно, так при как дефиците этого витамина в организме будущей матери аномалия развивается уже к концу первого месяца беременности.

А ведь в этот период многие женщины даже не подозревают, что беременны.

Считается, что добавление фолатов в муку для выпечки хлеба также значительно уменьшит процент сердечно-сосудистых заболеваний и некоторыми формами рака у взрослых.

Британские компании — производители хлеба и хлебобулочных изделий, — с пониманием относятся к предстоящему нововведению.

Введение подобной меры обсуждалось в британском правительстве и научных кругах на протяжении последних 23 лет.

Возможно, что толчком к изменениям стали недавние драматические события в Шотландии — на протяжении января этого года там один за другим появились на свет 15 новорожденных с врожденным расщеплением позвоночника.

Фолиевую кислоту в обязательном порядке добавляют в хлеб в более чем 50 странах мира, включая США и Канаду.

Подобная мера снижает риск рождения ребенка с тяжелым врожденным дефектом позвоночника на 40–50%.

Источник: <http://medexpert.org.ua>