

## ПАТОЛОГИЯ МИОКАРДА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ Х-СЦЕПЛЕННЫХ МИОПАТИЯХ

Профессор К.И. ТЕБЛОЕВ, к.м.н. Г.Г. АРАБИДЗЕ, к.м.н. О.В. ПОЛЯКОВА

Московский государственный медико-стоматологический университет МЗ РФ,  
Российская Федерация

**Рассмотрены основные положения этиологии, патогенеза, клинические особенности и диагностика поражения сердца при наследственных Х-сцепленных миопатиях (форма Дюшенна и форма Беккера).**

Исследования 1990-х годов показали, что причиной Х-сцепленных миопатий (форма Дюшенна и форма Беккера) являются наследственно обусловленные нарушения синтеза цитоскелетного белка — дистрофина. При форме Дюшенна наблюдается полное отсутствие дистрофина в пораженных мышцах, при форме Беккера количество его снижено, а структура и функции нарушены.

Дистрофин является компонентом клеточной мембраны в нормальной мышечной ткани. По современным представлениям, его роль заключается в поддержании структурной и функциональной стабильности клеточной мембраны [1].

Дефицит дистрофина ведет к выходу клеточных ферментов, в частности креатинфосфокиназы, из цитоплазмы и появлению их в циркулирующей крови. В то же время внутрь мышечного волокна в больших количествах поступают кальций, альбумины и другие компоненты плазмы. Сочетание этих процессов резко нарушает гомеостаз миофибрилл, что влечет за собой их дегенерацию [2].

**Генетические аспекты Х-сцепленных миопатий.** Циркуляция патологического гена при Х-сцепленных миопатиях осуществляется следующим образом

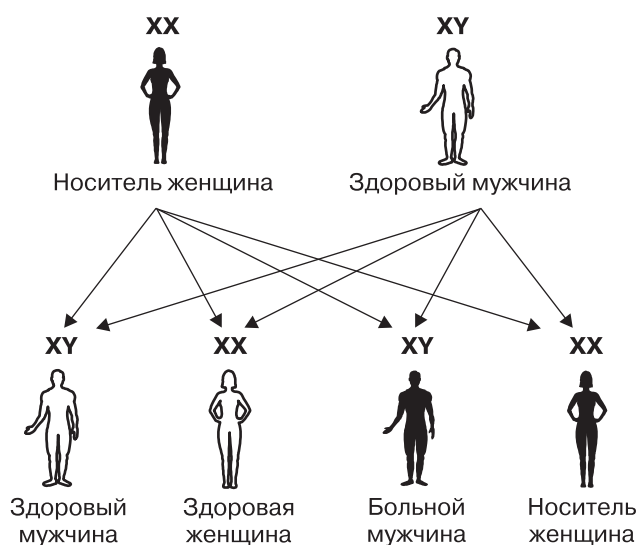


Рис. 1. Схема Х-сцепленного наследования миопатии

(рис. 1). Пораженный ген, регулирующий синтез дистрофина, локализуется в коротком плече одной из Х-хромосом женщины. Вторая, интактная Х-хромосома восполняет функцию, утраченную дефектной хромосомой. Поэтому у женщин-носителей редко наблюдаются клинические проявления миопатии типа Дюшенна или Беккера, однако они могут передавать патологический ген своим детям [3]. Если он переходит к дочери, та, подобно матери, становится носителем. В том случае, если Х-хромосома с патологическим геном передается мальчику и «компенсаторный» эффект второй Х-хромосомы отсутствует, развивается клиническая картина заболевания. Такой вариант наследования называется Х-сцепленным и встречается при целом ряде патологических состояний, например при гемофилии.

Распространенность миопатии Дюшенна составляет от 140 до 326 на 1 млн новорожденных мальчиков. Миопатия Беккера встречается приблизительно в 10 раз реже.

**Морфологические изменения в мышечной ткани при Х-сцепленных миопатиях.** Х-сцепленные миопатии характеризуются следующими изменениями в скелетных мышцах [4; 5]:

- разнокалиберность мышечных волокон, сочетание гипертрофии и атрофии миофибрилл;
- замещение мышечных волокон полигональной формы круглыми;
- резкое увеличение количества ядер, выстраивающихся цепочками вдоль волокон;
- диффузное распространение перерожденных волокон;
- разрастание соединительной и жировой ткани.

В сердечной мышце наблюдаются схожие морфологические изменения [6]. По мере развития заболевания левый желудочек сердца постепенно расширяется до весьма значительных размеров. В англоязычной медицинской литературе состояние сердца при Х-сцепленных миопатиях характеризуется как дилатационная кардиомиопатия.

**Клиническая характеристика Х-сцепленных миопатий. Форма Дюшенна.** Для этой формы Х-сцепленной миопатии характерны раннее начало, как правило, в возрасте до 5 лет, и тяжелое, неуклонно прогрессирующее течение.

Первично поражаются мышцы тазового пояса. В дальнейшем процесс имеет восходящее направление, постепенно захватывая дельтовидные и грудные

мышцы, диафрагму, мышцы спины. Типичным является также поражение разгибателей.

Дегенерация мышечной и разрастание соединительной и жировой ткани ведут, с одной стороны, к увеличению объема пораженных мышц, с другой — к резкому нарушению их основной функции, т.е. к снижению силы сокращения. Это сочетание увеличения мышцы в объеме со снижением ее силы называют псевдогипертрофией. Она характерна, в первую очередь, для дельтовидных, икроножных и жевательных мышц [7].

Основным симптомом заболевания является мышечная слабость. Появляются затруднения при ходьбе, особенно при подъеме по лестнице, и при вставании из положения лежа. К 10–12 годам способность к самостоятельному передвижению утрачивается, больные ведут «кресельный» образ жизни.

Часто встречается патология костной системы. Искривление позвоночника (обычно это сколиоз, реже кифоз) может достигать максимальной степени. Распространенной является также деформация стоп. В основе костной патологии лежат неравномерность поражения мышц и специфические изменения длинных костей — уменьшение диаметра диафиза и костномозговой полости при нормальном корковом слое.

Большинство исследователей в 30–50% случаев находят при дюшенновской миопатии умственную отсталость и считают ее типичным симптомом этой формы X-сцепленной миопатии. В то же время, по некоторым данным, распространенность дефектов психики при миопатии Дюшенна такая же, как и в общей популяции.

Смерть наступает, как правило, в возрасте до 20 лет. Приблизительно в половине случаев причиной ее служит сердечная недостаточность. Вторая половина больных погибает от легочно-сердечной недостаточности, развитию которой способствуют деформация грудной клетки, поражение межреберных мышц и диафрагмы.

*Форма Беккера.* В 1953 г. Р. Веcker описал две семьи, в которых мужчины страдали мышечным заболеванием, напоминавшим миопатию Дюшенна. Болезнь начиналась с симметричного поражения мышц тазового пояса с последующим вовлечением в процесс грудных, дельтовидных и икроножных мышц. Анализ родословных выявил наследование, сцепленное с X-хромосомой. Однако появление первых симптомов заболевания приходилось на возраст 15–20 лет, при чем течение его было медленным, с длительными ремиссиями.

Позже наблюдения такой формы миопатии были опубликованы другими авторами [3; 8]. В этих работах подтверждены установленные Р. Веcker особенности данной формы заболевания, а именно: позднее начало, последовательное и симметричное вовлечение в процесс мышц сначала тазового, а затем плечевого пояса, медленное, с длительными ремиссиями течение заболевания, относительно благоприятный прогноз. Был подтвержден также и X-сцепленный тип наследования этой патологии.

Итак, с клинической точки зрения X-сцепленные миопатии имеют следующие характерные черты:

болеют только лица мужского пола;

начало заболевания приходится при форме Дюшенна обычно на возраст до 5 лет, при форме Беккера — чаще на вторую декаду жизни;

первично поражаются мышцы тазового пояса, в последующем в процесс вовлекаются мышцы плечевого пояса и туловища;

характерными являются резкая слабость и псевдогипертрофия пораженных мышц, а также симметричность процесса.

Течение заболевания имеет различный характер — неуклонно прогрессирующее при форме Дюшенна и плавное, с длительными ремиссиями — при форме Беккера.

Во избежание недоразумений необходимо напомнить, что известно еще одно, довольно редкое, заболевание, называемое болезнью Беккера. Первое описание его появилось в 1953 г. и принадлежит однофамильцу Р. Веcker — В.В. Веcker. Это кардиомиопатия неясной этиологии, встречающаяся в основном в Южной Африке, почему и имеет еще одно название — «африканская кардиомиопатия». Поражение сердца характеризуется гипертрофией стенок и дилатацией всех полостей, фиброзом сосочковых мышц и эндокарда. Нередко встречаются признаки некроза миокарда, выпот в полость перикарда и пристеночный тромбоз, особенно выраженный в хронической стадии заболевания. Смерть наступает от сердечной недостаточности через 0,5–3 года после появления первых симптомов болезни [9].

Наследственный анамнез, поражение скелетной мускулатуры при этом заболевании отсутствуют, никакого отношения к X-сцепленной миопатии формы Беккера оно не имеет.

**Состояние сердца при X-сцепленных миопатиях.** Одной из особенностей X-сцепленных миопатий является отсутствие клинических проявлений сердечной недостаточности при наличии грубого поражения сердечной мышцы с выраженным расширением левого желудочка и снижением сократительной способности. В значительной мере это объясняется сидячим или малоподвижным образом жизни больных.

Общепризнано, что выявляемая физикально кардиологическая симптоматика у больных с X-сцепленными миопатиями крайне скудна, поэтому основное внимание при их обследовании уделяется методам электрокардиографии и эхокардиографии.

*Электрокардиографическая симптоматика миопатии Дюшенна* весьма разнообразна и весьма распространена. В возрасте до 10 лет около 10% больных не имеют электрокардиографических симптомов. Однако с развитием заболевания поражение сердца прогрессирует, и после 14 лет те или иные отклонения ЭКГ от нормы встречаются у всех без исключения пациентов.

Характерными для миопатии Дюшенна являются такие ЭКГ-симптомы, как синусовая тахикардия, высокий зубец R в V1–2 отведениях, глубокий Q в отведениях I, aVL, V5–6, укороченный интервал PQ (рис. 2).

Синусовая тахикардия при миопатии Дюшенна по мере развития заболевания регистрируется с на-

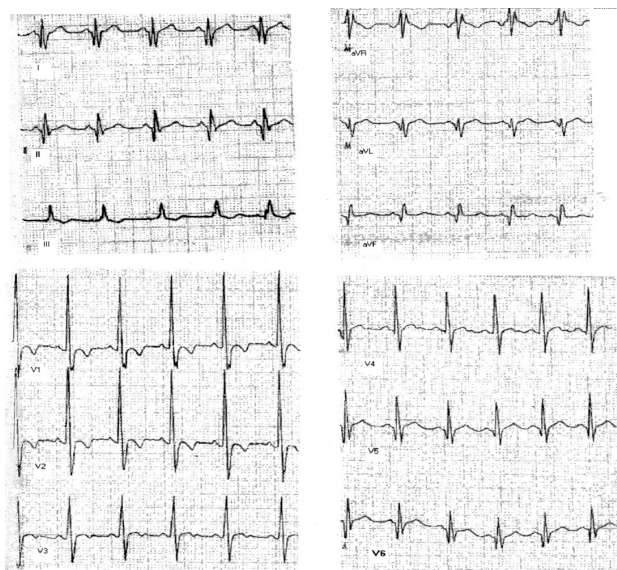


Рис. 2. Электрокардиограмма больного с миопатией Дюшенна

растающей частотой — от 35% больных в его начале до 70% на завершающей стадии. 24-часовое мониторирование подтверждает наличие у большинства пациентов синусовой тахикардии как в дневное, так и в ночное время суток.

Из нескольких возможных причин синусовой тахикардии при миопатии Дюшенна — поражение генерирующей системы сердца дистрофическим процессом, неадекватная реакция обездвиженного организма на малейшую физическую нагрузку, вегетативные нарушения, компенсаторная реакция на снижение сократительной способности миокарда — последняя является наиболее вероятной, но не единственной.

При электрофизиологическом исследовании сердца установлено, что средняя величина скорректированного времени восстановления функции синусового узла у больных значительно ниже, чем у здоровых лиц того же возраста. Повышение функции автоматизма синусового узла можно рассматривать как следствие характерного для этой патологии мембранного дефекта.

У подавляющего большинства больных с миопатией Дюшенна регистрируется своеобразный электрокардиографический симптом — высокоамплитудный зубец R в V1–2 отведениях с соотношением R/S больше 1. В отдельных случаях амплитуда R V1–2 превышает 35 мм.

Анализ обширного электрокардиографического материала показал, что ни особенностями детской ЭКГ, ни ротацией сердца вследствие сколиоза, ни истончением передней стенки грудной клетки происхождения этого симптома объяснить нельзя. Высокоамплитудный RV1–2, по-видимому, является следствием отклонения суммарного электрического вектора сердца вперед в результате преимущественного поражения фиброзом базальных отделов задней стенки левого желудочка, что при болезни Дюшенна является известным фактом.

В зависимости от стадии заболевания у 20–60% больных регистрируется глубокий Q в I, aVL, V5–6 отведениях. Показано, что изменения электрической оси сердца, а также гипертрофия межжелудочковой перегородки в формировании данного симптома роли не играют. Глубокий зубец Q I, aVL, V5–6 у больных с миопатией Дюшенна, видимо, является следствием фиброза стенки левого желудочка.

Довольно распространенным явлением при миопатии Дюшенна является укорочение интервала PQ без Δ-волны. Интересно, что распространенность этого ЭКГ-симптома по мере развития заболевания несколько не изменяется.

По данным электрофизиологического исследования сердца, причиной укорочения интервала PQ служит не наличие дополнительных пучков проведения, а ускорение прохождения импульса по атрио-вентрикулярному соединению, что, видимо, следует рассматривать как результат наличия характерного для данной патологии мембранного дефекта.

Как следует из вышесказанного, частота выявления синусовой тахикардии, высокоамплитудного RV1–2, глубокого Q I, aVL, V5–6 по мере прогрессирования миопатии Дюшенна возрастает, тогда как распространенность укороченного PQ неизменна. Данное обстоятельство можно интерпретировать следующим образом.

Мембранный дефект, характерный для дюшенновской миопатии, по мере развития заболевания количественно не изменяется и не может измениться, так как является абсолютным (полное отсутствие дистрофина). Соответственно не изменяются и свойства мембраны, на которые влияет этот дефект, в том числе свойства электрофизиологические, а следовательно, не изменяется величина интервала PQ.

Тем временем запущенный мембранным дефектом патологический процесс — глубокое нарушение метаболизма миоцитов и вызванное им диффузное разрастание соединительной ткани — с течением времени прогрессирует. Поэтому распространенность ЭКГ-симптоматики, отражающей развитие фиброза различных отделов миокарда, неуклонно возрастает.

При 24-часовом мониторировании ЭКГ у 100% больных выявляются разнообразные нарушения ритма, в том числе спаренная желудочковая экстрасистолия, желудочковая би- и тригеминия, пароксизмы желудочковой тахикардии. Происхождение аритмий при миопатии Дюшенна, по-видимому, связано с диффузным поражением миокарда дистрофическим процессом (рис. 3).

**Эхокардиографическая симптоматика миопатии Дюшенна.** У значительного количества больных при эхокардиографическом исследовании обнаружено повышение эхогенности миокарда в различных его отделах [10; 11].

Ответ на вопрос о происхождении указанных изменений несложен. Диффузный фиброз мышечной ткани как следствие глубоких расстройств метаболизма миоцитов, в том числе клеток миокарда, при данной патологии — факт известный. Именно участки фиброза, по-видимому, являются причиной повышения эхогенности миокарда.



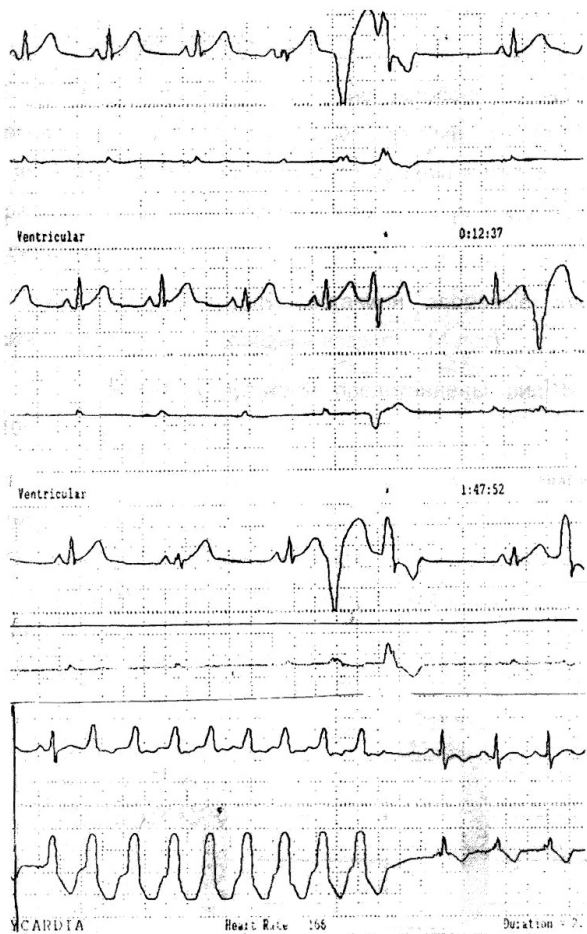


Рис. 3. Нарушения ритма сердца у больного с миопатией Дюшенна

Интересна своеобразная динамика процесса — увеличение распространенности повышения эхогенности межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка на первых стадиях заболевания и снижение на стадии завершающей. Опираясь на существующие представления о патогенезе дюшенновской миопатии, объяснить этот феномен можно следующим образом.

Ранние стадии заболевания характеризуются замещением мышечной ткани соединительной, на поздних же стадиях соединительная ткань уступает место жировой. Очевидно, что эхогенность соединительной ткани заметно выше, чем мышечной и жировой, и обнаруженная нами закономерность отражает естественную динамику дистрофического процесса в миокарде.

Характерной для больных с миопатией Дюшенна особенностью является пролапс митрального клапана, причем распространенность его по мере развития заболевания снижается с 50 до 10%.

Причиной пролабирования створок митрального клапана у таких больных можно считать дегенеративные изменения в миокарде сосочковых мышц. Кроме того, способствовать пролабированию створок может неравномерность поражения сердечной

мышцы, которая ведет к нарушению геометрии ее сокращения.

По мере развития заболевания соединительная ткань во всех отделах миокарда замещается жировой, асимметричность сокращения левого желудочка при этом снижается, уменьшается и распространенность пролапса митрального клапана.

*Поражение сердца у больных с миопатией Дюшенна старше 18 лет.* Особый интерес вызывает состояние сердца у редко встречающихся больных с миопатией Дюшенна в возрасте старше 18 лет, которые при данной патологии считаются «долгожителями». Несмотря на большую длительность заболевания, электрокардиографическая и эхокардиографическая симптоматика у этих пациентов относительно мало выражена, что является доказательством меньшей тяжести поражения миокарда.

Данное обстоятельство позволяет считать, что тяжесть поражения миокарда при миопатии Дюшенна является фактором, влияющим на продолжительность жизни больного.

*Поражение сердца при миопатии Беккера (рис. 4, 5)* характеризуется точно такими же электрокардиографическими и эхокардиографическими симптомами, какие обнаруживаются при форме Дюшенна, однако распространенность их у этих больных значительно меньше.

Это обстоятельство свидетельствует о меньшей тяжести поражения сердца при миопатии Беккера, что делает относительно благоприятным прогноз у этих больных.

Таким образом, поражение миокарда при X-сцепленных миопатиях является закономерным и распространенным проявлением миодистрофического процесса, в основе которого лежит дефект клеточной мембраны, заключающийся в дефиците цитоскелетного белка дистрофина.

Наличие мембранного дефекта при данной патологии служит причиной фиброзирования передней, боковой и базальных отделов задней стенки левого желудочка, а также нарушения функций автоматизма и проведения сердца.

Поражение миокарда при форме Дюшенна тяжелее, чем при форме Беккера, и при обеих формах X-сцепленных миопатий состояние сердечной мышцы находится в зависимости от длительности заболевания.

Принципиально важно, что тяжесть поражения миокарда является важнейшим фактором, влияющим на продолжительность жизни больных с X-сцепленными миопатиями.

Наиболее распространенные электрокардиографические симптомы обеих форм X-сцепленной миопатии — синусовая тахикардия, высокоамплитудный RV1–2, глубокий Q I, aVL V5–6, а также укороченный интервал PQ без Δ-волны.

Распространенное кардиологическое осложнение обеих форм X-сцепленной миопатии — нарушения ритма сердца, в том числе и жизненно опасные.

По данным ультразвукового исследования, основным направлением динамики поражения левого

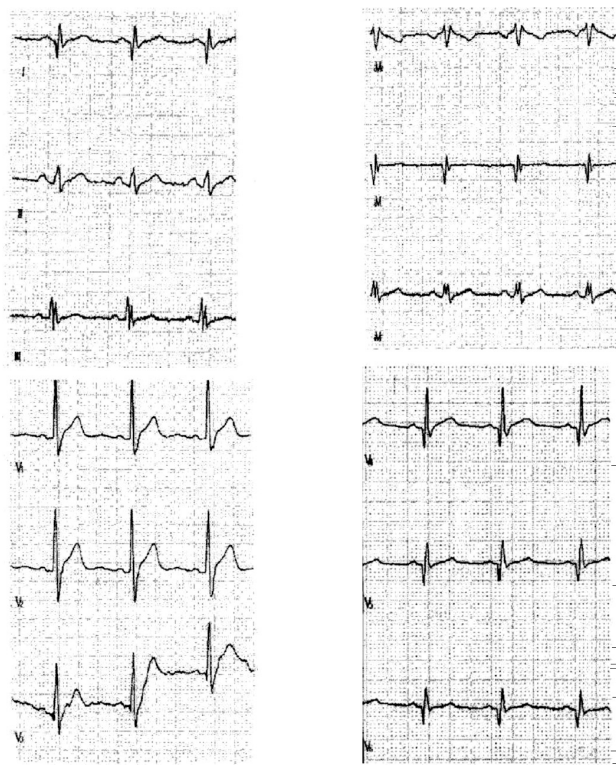


Рис. 4. Электрокардиограмма больного с миопатией Беккера

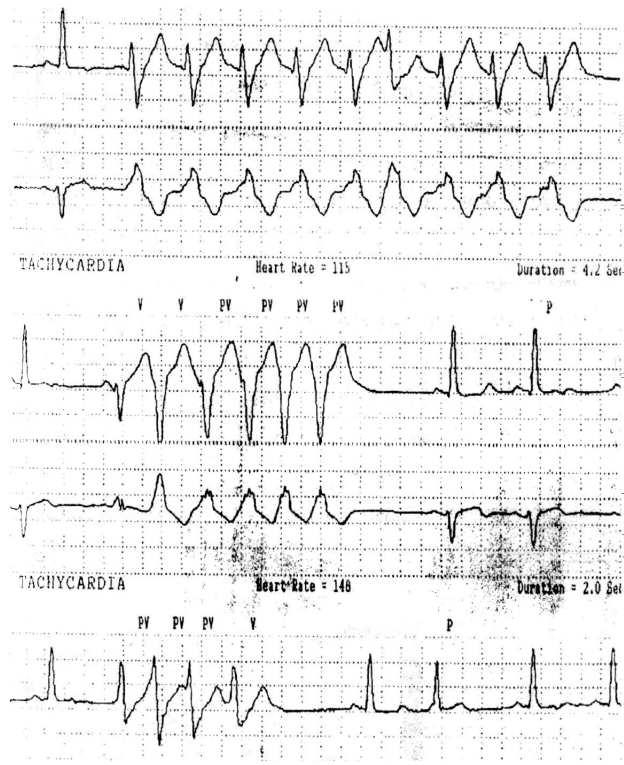


Рис. 5. Нарушения ритма сердца у больного с миопатией Беккера

желудочка при данной патологии является постепенный переход от нормального состояния к выраженной дилатации и резкому снижению сократительной способности.

Распространенными эхокардиографическими симптомами X-сцепленных миопатий являются по-

вышение эхогенности различных отделов миокарда, гипокинез стенок левого желудочка, а также пролапс митрального клапана.

Выявленная патология сердца обуславливает необходимость постоянной кардиологической курации пациентов с X-сцепленными миопатиями.

Литература

1. Nigro G., Comi L.I., Politano L. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy // J. Cardiol.— 1990; 26: 271–277.
2. Bonilla E., Samitt C.E. Duchenne muscular dystrophy: deficiency of dystrophin at the muscle cell surface // Cell.— 1988; 54: 447–452.
3. Engel A.G., Bancker B.Q. Myology.— 1986.
4. Гаусманов-Петрусевич В.И. Мышечные заболевания.— Варшава, 1971.
5. Adams R. Diseases of muscle.— N. Y., 1975.
6. Baghirzade M.F., Weiss B. Involment of the myocardium in progressive muscular dystrophy // Patol. Inst. Univ. Hamburg Dtch. med. Wschr.— 1970; 95/27: 1447–1450.
7. Emery A. E.H. Duchenne muscular dystrophy.— 1987.
8. Caruso G., Companello G. Sulla distrofia muscolare benigna in Becker. // Acta Neurol.— 1968; 23,4: 709.
9. Markand O.N., North R.R. Bening sex-linked muscular dystrophy // Neturology.— 1966; 19,7: 617–633.
10. Теблов К.И. Поражение сердца при X-сцепленных миопатиях.— М. 1996.
11. Backman E., Nylander E. Echocardiographie study in Duchenne patients // Acta cardiomyol.— 1983; 1: 63–68.

Поступила 30.01.2004

MYOCARDIUM PATHOLOGY IN HEREDITARY X-LINKED MYOPATHY

K.I. Tebloyev, G.G. Arabidze, O.V. Poliakova

Summary

Main questions of etiology, pathogenesis as well as clinical manifestations and diagnosis of cardiac damage in hereditary X-linked myopathies (Duchenne’s and Becker’s myopathies) are featured.