

УДК: 616.74-009.51: 616-076.5

КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННОЙ МИОПАТИИ В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ С МИОПАТИЕЙ ДЮШЕННА

Омонова У.Т.¹, Зайнутдинова Д.Р.², Шагиясова Ж.А.², Ахмедов И.Р.³¹Ташкентский Педиатрический медицинский институт,²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии,³ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка

ХУЛОСА

Тадиқотнинг мақсади туғма миопатияларнинг (ТМ) клиник, биокимёвий ва нейрофизиологик хусусиятларини Дюшен миодистрофияси (ДМД) билан қиёсий жиҳатдан ўрганиш.

Тадиқот материаллари ва усуллари: ДМД билан касалланган 21 бемор (3-11 ёшдаги) ва ТМ билан касалланган 13 бемор (3-13 ёшдаги) проспектив равишда кузатилди. Барча беморларга клиник анамнестик, генеалогик, биокимёвий қон таҳлиллари (КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ даражалари), электромиографик, электро ва эхокардиографик тадиқотлар ўтказилди.

Натижалар: ДМД билан оғирган болаларда касаллик намоён бўлиши ёши, клиник кўринишларнинг ривожланиши ва қон плазмасидаги креатин фосфокиназа фаоллиги даражасида статистик жиҳатдан ТМдан муҳим фарқлар топилди, ва уларнинг зўрайиши патологиянинг ривожланишига боғлиқ эди. Тўлиқ неврологик текширув ўтказганда, оёқ-қўлларнинг проксимал мушаклари ва/ёки кардиомиопатия белгилари шитирокидаги миопатик симптомлар мажмуаси ДМДли болаларнинг 25,5% аниқланди, ТМли болаларда бу кўрсаткич 8,9% наст эди. Электромиография натижалари жараённинг табиати ва зўрайишини аниқ элтирувчи восита бирликларининг потенциалидаги характерли ўзгаришларни ва спонтан фаолиятнинг зўрайишини аниқлади, бу касалликнинг ривожланишига қараб миопатик жараённинг оғирлигини аниқлашга имкон берди.

Хулоса: белгиланган кўрсаткичлар икки касаллик ўртасида аниқ дифференциал таҳлил қилиш имконини беради.

Калит сўзлар: нерв-мушак касалликлари, Дюшен миодистрофияси, туғма миопатия, клиника, диагностика, электромиография, электрокардиография.

SUMMARY

Objective: To study the clinical, biochemical and neurophysiological features of congenital myopathies (CM) in a comparative aspect with Duchenne muscular dystrophy (DMD).

Materials and methods: 21 patients with DMD (3-11 years old) and 13 patients with CM (3-13 years old) were prospectively observed. All patients underwent clinical-anamnestic, genealogical, biochemical blood tests (CPK, ALT, AST, LDH levels), electromyographic, electro and echocardiographic studies.

Results: Statistically significant differences were found in the age of manifestation, progression of clinical manifestations and the level of creatine phosphokinase activity in blood plasma in children with DMD, in compared with CM, the severity of which depended on the progression of pathology. When conducting a thorough neurological examination, a myopathic symptom complex with an interest in the proximal muscles of the extremities and/or signs of cardiomyopathy are detected in 25.5% of children with DMD, whereas between children with CM this indicator is on 8.9% lower. The results of electromyography revealed characteristic changes in the potential of motor units and the severity of spontaneous activity, reflecting the nature and severity of the process, which made it possible to determine the severity of the myopathic process depending on the progression of the disease.

Conclusion: the established indicators allow for a clear differential analysis between the two diseases.

Keywords: neuromuscular diseases, Duchenne myodystrophy, congenital myopathy, clinics, diagnostics, electromyography, electrocardiography.

Нервно-мышечные болезни относятся к самым распространенным наследственным заболеваниям человека [1,7]. Разработка диагностических критериев нервно-мышечных болезней с изучением путей патогенеза от генетических аномалий до фенотипических проявлений усиленно продолжается. В тоже время четкие дифференциальные характеристики отдельных вариантов данной патологии не сформированы в связи с наблюдаемым аллельным полиморфизмом маркерных генов, существованием различий в межсемейных и внутрисемейных клинических проявлениях наследственных нервно-мышечных болезней [1].

Врожденные структурные миопатии составляют гетерогенную группу наследственных заболеваний с разными типами наследования, что приводит к возникновению ряда клинического течения данной патологии [2,4,9]. Это положение приводит к низкому уровню диагностики данных болезней на первичном звене медицинской помощи, и соответственно, к задержке своевременного лечения, организации правильного ухода за больными детьми и их социальной адаптации [6].

Тем не менее, проведенный анализ показал наличие общности проявлений структурой миопатии, в том числе возрастные рамки начала заболевания (с рождения или с первых месяцев жизни), снижение/отсутствие сухожильных рефлексов, генерализованную мышечную гипотонию, атрофию мышц и структурные аномалии скелета [3]. Однако, прогрессирующее течение данной патологии с развитием деформации костей, осложнений в ССС, высокий риск повторного рождения в данной семье sibсов с генетическими нарушениями, низкая эффективность лечебных мероприятий требуют совершенствования диагностических критериев данной группы патологии, с возможным прогнозом течения болезни, и их внедрения в педиатрическую практику; разработок новых путей коррекции нарушений, организацию диспансерного наблюдения за больными детьми. С учетом того, что в педиатрической практике наиболее часто встречаются пациенты с диагнозом спинальной мышечной атрофии, миодистрофией Дюшенна, атоически-астатической формы детского церебрального паралича [5,8], актуальным является изучить клинические, биохимические и нейрофизиологические особенности течения ВМ в сравнительном аспекте с МДД.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинические, биохимические и нейрофизиологические особенности течения ВМ в сравнительном аспекте с МДД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На проспективном наблюдении находились 34 пациента с миопатическим синдромом: 21 больной с МДД (3-11 лет) и 13 больных с ВМ (3-13 лет), обратившихся в отделение медико-генетического консультирования Республиканского специализирован-

ного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка за период 2020-2023 гг. Проведенный объем исследований у всех больных детей включал сбор клинико-анамнестических, генеалогических сведений, биохимический анализ крови (уровень КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ), электромиографическое, электро- и эхокардиографическое обследование.

Исследование двигательной сферы заключалось в определении мышечной силы и тонуса, при этом двигательная активность оценивалась по MRC (Medical Research Council) шкале от отсутствия каких-либо движений (0 баллов) до наличия активных движений в полном объеме (5 баллов).

Оценку общего показателя двигательной активности проводили по шкале Скотта (Muscular Dystrophy Score, MDS) [Masur H., 2004; Scott O.M., 1982] с подсчетом суммы баллов для каждого пациента (максимальная сумма составляет 40, а минимальная - 0 баллов) по следующей схеме:

2 балла - для каждого самостоятельно завершеного движения,

1 балл - если была оказана помощь и/или движение потребовало больших усилий,

0 баллов - если движение выполнить невозможно.

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднего значения в группе, M , с ошибкой средней, m , относительных величин (частота, %). Различия показателей в группах определяли как значимыми при уровне значимости $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе акушерского анамнеза у всех больных с миопатическим синдромом было установлено, что в 32,4% случаев беременность протекала на фоне анемии, в 10,8% - токсикоза, 10,8% матерей во время беременности перенесли ОРВИ. Обострение хронических заболеваний во время беременности зарегистрированы у 2,7% матерей больных детей. Возраст матери на момент рождения ребенка с ПМДД/Б в среднем составил $26,0 \pm 0,85$ лет. Анализ становления у детей психомоторных навыков показал, что 48,6% детей поздно начинали удерживать голову, 51,3% начинали сидеть после 9 месяцев, ходить после 1 года. Психомоторное развитие в 35,1% случаев не соответствовало возрастной норме ещё до дебюта проявления заболевания.

В ходе обследования 34 пациента были подразделены на две нозологические группы: первую группу составили 21 (62%) пациент с МДД, вторую группу - 13 больных (38%) с ВМ.

Возраст проявления первых симптомов заболевания в виде двигательных нарушений у детей с МДД составил в среднем $3,5 \pm 1,1$ года, лишь в единичных наблюдениях - $4,5 \pm 1,2$ года.

Характеризуя клинические проявления МДД, определена прямая корреляция между возрастом пациента и стадией заболевания. Установлено, что манифестация двигательных нарушений приходилась на средний возраст в $3,5 \pm 1,1$ года. У 86,4% мальчиков выявлены псевдогипертрофии в проксимальных отделах конечностей, симптом «крыловидных лопаток» отмечен у 84,7% пациентов, вспомогательные приемы Говерса использовали 77,7% пациента даже на начальных стадиях миопатического процесса.

У 13 обследованных детей с ВМ клиническая картина в 71,4% случаев характеризовалась начальными стадиями проявления в виде слабости и гипотрофии мышц тазового пояса и бедер, поясничным гиперлордозом, затруднения при беге и подъеме с пола («приемы миопата»).

У детей с МДД клиническая картина имела отличительные особенности в зависимости от детей с ВМ, так у них достоверно чаще встречалось отставание в физическом развитии (почти в 7 раз; $P < 0,01$), деформация скелета (почти в 3 раза чаще; $P < 0,01$). Нарушение передвижения отмечалось у 77,7% детей с МДД, что почти в 3 раза чаще чем при ВМ (против 21,1%; $P < 0,01$), почти в 3 раза чаще по сравнению с детьми с ВМ отмечалась невозможность самостоятельно встать (31,1% против 10,5%; $P < 0,05$). У 96,8% детей при МДД отмечалась деформация скелета в виде лордоза и сколиоза, грудной клетки и деформации стоп, этот показатель достоверно превышал показатели при ВМ в 3,1 раз.

Наличие контрактуры в голеностопных суставах отмечалось у 84% детей при МДД, тогда как у детей при ВМ частота встречаемости контрактуры составила 15,8% ($P < 0,01$). Так же значительно чаще у детей с МДД отмечалась гипотрофия и слабость проксимальной мускулатуры верхних конечностей (62,7% против 21,1%; $P < 0,05$).

Исследование мышечной силы необходимо для оценки текущего клинического статуса пациента и дальнейшего прогноза, а также мониторинга эффективности физиотерапевтической и медикаментозной коррекции у больных с миопатическим синдромом. У детей с МДД суммарный балл мышечной силы был достоверно ниже и составил в среднем $3,4 \pm 0,2$ балла, а при ВМ – $4,5 \pm 0,3$ балл ($P < 0,05$). Общий балл показателя двигательной активности по шкале Скотта у детей с МДД составил $32,8 \pm 0,3$ балла, а общий балл детей с ВМ был выше в 1,2 раза и составил $38,5 \pm 0,2$ балла ($P < 0,05$).

У детей с МДД и ВМ установлен достоверный дисбаланс биохимических показателей, однако при ВМ этот дисбаланс был менее выражен и достоверно отличался от показателей при МДД (табл. 1). У 24 детей выявлены изменения на ЭКГ, из них у 16 детей с МДД и у 8 детей с ВМ. Так из патологических изменений на ЭКГ синусовая аритмия отмечалась у 73,5% детей, из них у 76% с МДД и у 31% при ВМ. У 56,2% пациентов выявлены нарушения проводимости в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ), причем при ВМ эти изменения были зарегистрированы только у 11,8% детей.

Таблица 1

Сравнительные показатели активности сывороточных ферментов у больных с МДД и ВМ

Показатели	МДД	ВМ
КФК, u/l	$8325,2 \pm 337,0$	$808,9 \pm 1267,1^*$
ЛДГ, u/l	$1913,5 \pm 49,8$	$445,2 \pm 205,9^*$
АсТ, мЕ/л	$210,8 \pm 9,9$	$32,8 \pm 32,7^*$
АлТ, мЕ/л	$298,2 \pm 22,5$	$22,9 \pm 33,3^*$

Примечание: * - достоверность данных между группами ($P < 0,05$)

У детей с МДД нарушение процессов ранней реполяризации желудочков отмечалось у 25 больных, изменения в четырех отведениях (отрицательный зубец Т в отведениях V2, V3, III, AVF). Кроме того, у 20,4% детей выявлено укорочение интервала PQ и у 20,1% пациентов удлинение интервала QT, что может свидетельствовать об изменении не только проводящей системы сердца, но и сократительной функции миокарда. У 10% детей на ЭКГ выявлены признаки гипертрофии левого желудочка, из них у 12,5% при МДД и у 9% - при ВМ. Гипертрофия левого желудочка на данном этапе развития заболевания является результатом компенсаторных механизмов миокарда, протекающих в сочетании с псевдогипертрофиями скелетных мышц.

Таким образом, перечисленные выше изменения ЭКГ свидетельствуют об изменениях проводящей системы сердца, псевдогипертрофии и снижении сократительной функции миокарда с развитием фиброза эндокарда.

При проведении ЭхоКГ у 67 пациентов были выявлены признаки кардиомиопатических изменений миокарда, которые при ВМ прогрессировали медленнее, чем при МДД. У пациентов с МДД в 25% были обнаружены дополнительные хорды в полости левого желудочка сердца, которые отсутствовали у больных с ВМ.

Для определения степени денервации и характера повреждения мышцы была проведена игольчатая ЭМГ у больных. Изменения на игольчатой ЭМГ выявлены у всех больных с МДД/В (табл. 2), что под-

тверждало первично-мышечный характер поражения. Характеристика потенциала двигательных единиц (ПДЕ) указывала на уменьшение длительности ПДЕ, увеличение полифазности потенциалов, снижение амплитуды ПДЕ, спонтанную активность в виде потенциалов фибрилляции.

При МДД в отличие от ВМ было определено большое количество низкоамплитудных потенциалов фибрилляций, которые возникали в результате денервации функционально неспособных мышечных волокон.

Таблица 2

Результаты электромиографического исследования обследованных детей

ЭМГ показатели	МДД	ВМ
	n=21	n=13
	%	%
Уменьшение длительности ПДЕ до 25%	-	80
Уменьшение длительности ПДЕ 25-50%	100	20
Потенциалы фибрилляций	+++	++
Положительные острые волны	+++	+
Полифазность потенциалов до 25%	57,3	33,3
Полифазность потенциалов 25-50%	42,6	66,6
Снижение амплитуды ПДЕ до 50%	13,4	42,8
Снижение амплитуды ПДЕ больше 50%	86,5	57,14
ПДЕ с повышенной амплитудой	9,7	66,6

Появлялись положительные острые волны в результате гибели мышечных волокон. В гипертрофированных мышцах возникали псевдомиопатические разряды в виде групп фибрилляций. При ВМ отмечалась малая спонтанная активность с преобладанием потенциалов фибрилляций. Положительные острые волны определялись редко.

ВЫВОДЫ

1. Установлены статистически значимые различия в возрасте манифестации, прогрессирования клинических проявлений и уровня активности креатинфосфокиназы в плазме крови у детей с МДД в отличие от ВМ, выраженность которых зависела от прогрессирования патологии. При проведении тщательного неврологического обследования миопатический симптомокомплекс с заинтересованностью проксимальных мышц конечностей и/или признаки кардиомиопатии выявляются у 25,5% детей с МДД, тогда как при ВМ этот показатель на 8,9% ниже.

2. Результаты электромиографии выявили характерные изменения потенциала двигательных единиц и выраженность спонтанной активности, отражавших характер и степень остроты процесса, позволивший определять тяжесть миопатического процесса в зависимости от прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влодавец Д.В. Врожденные структурные миопатии / Д.В. Влодавец, В.С. Сухоруков, Д.А. Харламов, Е.Д. Белоусова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - М., 2012. - №5. - С. 52-58.
2. Николаев, С.Г. Электромиография: клинический практикум / С.Г. Николаев. – Иваново: ПресСто, 2013. – 394с.

3. Руденская Г.Е., Миронович О.Л., Муртазина А.Ф., Щагина О.А. Разнообразие фенотипов, связанных с геном VCP: клиническое наблюдение и обзор литературы // Нервно-мышечные болезни. - 2021. - Т. 11. № 1. - С. 25-38.
4. Сухоруков В. С. Врожденная «многостержневая» миопатия : научное издание / В. С. Сухоруков, Д. А. Харламов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2012. - Том 57 N4. - С. 90-93.
5. Чаусова П.А., Рыжкова О.П., Поляков А.В. Клинико-генетическая характеристика врожденных мышечных дистрофий (часть 1) // Нервно-мышечные болезни. - 2020. - Т. 10. № 1. - С. 10-21.
6. Щукина И.Г., Калмыкова Г.В. Редкий клинический случай врожденной миопатии // Детская и подростковая реабилитация. - 2019. - № 4 (40). - С. 71-72.
7. Butterfield RJ. Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy. Continuum (Minneapolis, Minn). 2019 Dec;25(6):1640-1661. doi: 10.1212/CON.0000000000000792. PMID: 31794464.
8. Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A, Lenzi S, Fiorillo C, Baldacci J, Minetti C, Astrea G, Bruno C, Santorelli FM; Italian Network on Congenital Myopathies. Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. Ital J Pediatr. 2017 Nov 15;43(1):101. doi: 10.1186/s13052-017-0419-z. PMID: 29141652; PMCID: PMC5688763.
9. Chiodo A. Acquired myopathy/dystrophies. PM R. 2013 May;5(5 Suppl):S74-80. doi: 10.1016/j.pmrj.2013.04.004. Epub 2013 Apr 11. PMID: 23584160.