

Поражение сердца при наследственных нервно-мышечных заболеваниях у детей

О.С. Грознова, Г.Е. Руденская, Т.А. Адян, Д.А. Харламов

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Cardiac lesion in children with inherited neuromuscular diseases

O.S. Groznova, G.E. Rudenskaya, T.A. Adyan, D.A. Kharlamov

Research Clinical Institute of Pediatrics; Medical Genetics Research Center Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Представлены современные взгляды на концепцию единства патологических изменений в скелетной и сердечной мышцах при наследственных нервно-мышечных заболеваниях у детей: миодистрофиях, спинальных амиотрофиях, врожденных миопатиях, миофибриллярных миопатиях, метаболических миопатиях, миотонии, полиневропатии и др.

Ключевые слова: дети, нервно-мышечные заболевания, миопатия, миодистрофия, амиотрофия, миотония, сердечно-сосудистые нарушения, кардиомиопатия, нарушение ритма сердца, нарушение проводимости сердца.

The paper presents the current views regarding the concept of unity of pathological changes in the skeletal and cardiac muscles in children with inherited neuromuscular diseases: myodystrophies, spinal amyotrophies, congenital myopathies, myofibrillar myopathies, metabolic myopathies, myotonia, polyneuropathies, and etc.

Key words: children, neuromuscular diseases, myopathy, myodystrophy, amyotrophy, myotonia, cardiovascular disorders, cardiomyopathy, cardiac rhythm disturbance, cardiac conduction disturbance.

Заболевания сердечной и скелетной мышц имеют много общего в своей этиологии и патогенезе, поскольку базируются на нарушениях поперечно-полосатых мышц, которые, несмотря на существующие различия, обладают сходством в молекулярной, анатомической структуре и физиологии [1]. До настоящего времени мы обычно разделяем патологические состояния на первичные нервно-мышечные и первичные сердечно-сосудистые. Возможно, учитывая современные достижения молекулярной генетики и патофизиологии, следует пересмотреть взгляды на взаимоотношения заболеваний миокарда и скелетных мышц, рассматривая некоторые из них как проявления единого процесса [2].

Нервно-мышечные заболевания представляют одну из самых актуальных проблем современной клинической неврологии ввиду их широкой суммарной распространенности — 250—300 на 1 000 000 населения (или около 1:3500 населения) и отсутствия

эффективных методов лечения. В настоящее время известно более 40 генов, мутации которых приводят к возникновению дилатационной кардиомиопатии. Примечателен тот факт, что мутации 25% этих генов вызывают нервно-мышечные заболевания как аллельные формы кардиомиопатии [3].

Классификация наследственных нервно-мышечных заболеваний у детей включает [4]:

1. Мышечные дистрофии: Дюшенна; Беккера; Эмери—Дрейфусса; неспринзависимые; Ландузи—Дежерина (плечелопаточно-лицевые); конечностно-поясные миодистрофии (ранее миодистрофии Эрба—Рота) и др.

2. Врожденные мышечные дистрофии: Бетлема; Ульриха; мерозиновые; ламинзависимые; интегринзависимая; варианты синдрома ригидной спины; связанные с дефектами гликозилирования (миодистрофия Фукуяма, дистрогликановые миодистрофии и пр.) и др.

3. Врожденные миопатии: немалиновые миопатии; врожденная миопатия с диспропорцией типов мышечных волокон; центронуклеарные миопатии; болезнь центрального стержня; болезнь множественных стержней; гиалиновые; миозиновые; врожденные миопатии с фатальной кардиомиопатией и др.

4. Дистальные миопатии: миотилиновая, небулиновая, кавеолиновая, Miyoshi, Nonaka, Веландера, динамин-2-зависимая, филамин С-зависимая и др.

5. Другие миопатии: миофибриллярные, скапулоперонеальная и пр.

6. Миотонические синдромы: миотоническая ди-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:35–42

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

Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., в.н.с. отделения психоневрологии и эпидемиологии того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

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

Адян Тагуи Аветиковна — н.с. лаборатории ДНК-диагностики того же учреждения

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

строфия 1-го и 2-го типов, миотония Томсена, миотония Беккера и др.

7. Заболевания ионных мышечных каналов.

8. Злокачественные гипертемии.

9. Метаболические миопатии: болезни накопления гликогена; аномалии метаболизма липидов (в том числе нарушения обмена карнитина).

10. Врожденные кардиомиопатии с миопатическим синдромом: неаритмогенные (дилатационные, гипертрофические, рестриктивные и др.); аритмогенные.

11. Врожденные миастении.

12. Заболевания мотонейронов: спинальные мышечные атрофии, амиотрофический латеральный склероз и др.

13. Врожденные атаксии: в том числе атаксия Фридрейха.

14. Врожденные мотосенсорные невропатии: варианты невропатии Шарко—Мари—Тута (доминантные, рецессивные, дистальные и др.).

15. Наследственные параличи.

16. Другие нервно-мышечные заболевания.

Миопатический синдром возникает при различных нервно-мышечных заболеваниях. В большинстве случаев он доминирует в клинической картине, реже — протекает параллельно с поражением сердечной мышцы, при отдельных нозологиях — сильно маскирован проявлениями сердечно-сосудистых нарушений [5—7]. В этой связи не только неврологи должны проводить у больных с нервно-мышечными заболеваниями скрининг на наличие кардиальных нарушений, но и кардиологам следует обращать внимание на наличие миопатического синдрома у больных, поскольку выявление поражения обеих систем может в значительной степени сузить дифференциально-диагностический поиск, а превентивное лечение сердечно-сосудистых нарушений позволяет продлить жизнь больному с нервно-мышечным заболеванием [8].

Поражение сердечной мышцы характерно для прогрессирующих мышечных дистрофий, врожденных миопатий [9], воспалительных миопатий; метаболических заболеваний (гликогенозов, периодического паралича, митохондриальных заболеваний) [10]. Кроме того, поражение сердца возникает при наследственных нейродегенеративных заболеваниях (атаксия Фридрейха, спинальные мышечные атрофии), а также при полиневропатиях: синдроме Гейена—Барре, синдроме Рефсума, болезни Шарко—Мари—Тута [11].

Нами предпринята попытка систематизации и анализа поражения сердечно-сосудистой системы при нервно-мышечных заболеваниях. Характер поражения миокарда при различных вариантах нервно-мышечных заболеваний, в первую очередь, определяется генетическим дефектом, но может различаться в зависимости от тяжести функциональных расстройств, возникших в связи с этим дефектом,

и от патогенетических механизмов, которые непосредственно привели к формированию сердечно-сосудистых нарушений. При этом нозологическая форма не всегда сопровождается одним видом сердечно-сосудистых нарушений. Практически для всех нервно-мышечных заболеваний характерен спектр кардиальных аномалий. Наиболее часто встречается кардиомиопатия, которая в той или иной форме и степени тяжести присутствует при всех нервно-мышечных заболеваниях, протекающих с поражением сердца. Нарушения ритма и проводимости сердца также нередко обнаруживаются при рассматриваемых заболеваниях. Однако частота выявления того или иного вида нарушений ритма и проводимости сильно варьирует, а тяжесть проявлений может быть различной.

Мышечные дистрофии

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна — одна из наиболее распространенных форм миопатий в детском возрасте. Частота возникновения заболевания составляет 30:100 000 новорожденных мальчиков. Сердечно-сосудистые нарушения у больных в основном проявляются кардиомиопатией и ригидной синусовой тахикардией [12, 13]. У части пациентов возникают нарушения ритма сердца (суправентрикулярная и желудочковая эстрасистолия, неустойчивая суправентрикулярная тахикардия, пароксизмальная тахикардия), реже (обычно на поздних стадиях заболевания) развиваются жизнеугрожающие желудочковые аритмии [14, 15]. Первые признаки поражения сердца можно заметить уже в возрасте 6 лет [16]. Без лечения к середине второй декады жизни практически у всех больных развивается кардиомиопатия с застойной сердечной недостаточностью [17, 18]. Поражение сердечно-сосудистой системы служит основной причиной летальных исходов [19].

Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера имеет распространенность 3,2:100 000 и частоту 1:18 000 новорожденных мальчиков. У больных выявляется поражение миокарда по типу умеренной симметричной необструктивной гипертрофии с последующей прогрессирующей выраженной дилатацией полости левого желудочка, сопровождающейся значительным прогрессирующим снижением сократимости миокарда. На фоне дилатации левого желудочка появляется митральная регургитация до второй степени (реже — аортальная), а также нарушения ритма и/или проводимости сердца (у 48% больных), что также создает предпосылки для вторичного ремоделирования миокарда по типу дилатации [20].

Отличительной особенностью миодистрофий Эмери—Дрейфусса является превалирование патологии сердечно-сосудистой системы в общей клинической картине заболевания [21]. Дебют сердечно-сосудистых нарушений может наблюдаться

до появления клинически значимой мышечной слабости [22]. Спектр сердечно-сосудистых нарушений крайне разнообразен. Для аутосомно-доминантных форм более характерны суправентрикулярные аритмии, пароксизмальная тахикардия, желудочковая экстрасистолия (часто высоких градаций по Лауну), атриовентрикулярная блокада [23]. Для Х-сцепленных форм очень характерно наличие трепетания предсердий, синдрома слабости синусового узла, брадикардии, атриовентрикулярной блокады, на фоне которых проявляются различные варианты предсердных и желудочковых аритмий [24]. Именно поражение сердечной мышцы и проводящей системы сердца служит основной причиной летальных исходов. В подавляющем большинстве случаев причиной смерти являются нарушения ритма и проводимости или сердечная недостаточность вследствие развившейся кардиомиопатии [25].

Конечностно-поясные формы прогрессирующих мышечных дистрофий (к настоящему времени выделено около 30 форм) имеют различные варианты наследования. Популяционная (кумулятивная) частота всех форм конечностно-поясных мышечных дистрофий составляет 1,2—2,5 на 100 000 населения. Сердечно-сосудистые нарушения в виде кардиомиопатии, аномалий ритма и проводимости сердца выявляются при формах 2D, 2E, 2C, и 2F (аутосомно-рецессивных), связанных соответственно с патологией α , β , γ - и σ -субъединиц дистрофинассоциированного саркогликанового комплекса [26], а также при форме 2I, связанной с мутацией гена *FKRP* [27], при которой примерно у половины больных развивается дилатационная кардиомиопатия [28]. Форма 1B (аутосомно-доминантная), обусловленная мутациями гена *LMNA* и являющаяся аллельным вариантом аутосомно-доминантной формы миопатии Эмери—Дрейфусса, может сопровождаться дилатационной кардиомиопатией, фибрилляцией и параличом предсердий, желудочковыми аритмиями, атриовентрикулярной блокадой и внезапной сердечной смертью, однако вышеописанные изменения обнаруживаются в более позднем возрасте, чем при миопатии Эмери—Дрейфусса [29—31]. При конечностно-поясных прогрессирующих мышечных дистрофиях (особенно при форме 1B) может выявляться фиброадипозная дегенерация миокарда правого, а также левого желудочков [27]. В единичном наблюдении описана кардиомиопатия при форме 2A [32], однако более часто отмечается вторичное ремоделирование миокарда на фоне клапанной дисфункции [33].

Частота встречаемости плечелопаточно-лицевой миодистрофии Ландузи—Дежерина составляет 2,9 на 100 000 населения. Это третья по частоте встречаемости прогрессирующая мышечная дистрофия [34]. Нарушения ритма и проводимости сердца выявляются у 12% больных. В основном это парок-

сизмальная тахикардия и неустойчивая суправентрикулярная тахикардия [35]. Документирован случай дебюта плечелопаточно-лицевой миодистрофии с гипертрофической кардиомиопатией [36]. Среди других видов сердечно-сосудистых нарушений отмечены дилатационная кардиомиопатия и нарушения проводимости сердца [37].

Врожденные миопатии

Врожденные миопатии — центронуклеарная миопатия, миотубулярная миопатия, болезнь центрального стержня, немалиновая миопатия, врожденная диспропорция мышечных волокон — также могут сопровождаться поражением сердечно-сосудистой системы [38, 39]. Спектр нарушений включает различные варианты миокардиальной дисфункции, ремоделирование миокарда и различные виды кардиомиопатий. Тяжесть поражения сердца варьирует от минимальной до средней при большинстве форм врожденных миопатий. В большинстве случаев изменения носят медленно прогрессирующий характер. Возможно развитие легочной гипертензии [40].

При немалиновых миопатиях кардиомиопатия (обычно дилатационная) описывается редко. У отдельных больных дилатационная кардиомиопатия является манифестирующим симптомом заболевания. Течение кардиомиопатии — доброкачественное, однако могут наблюдаться внезапные выраженные ухудшения на фоне сопутствующей патологии. В случаях с ранним дебютом миопатического синдрома и кардиомиопатии последняя может быстро прогрессировать и привести к летальному исходу [41, 42].

Другие миопатии

Миофибрилярные миопатии (десминопатия; миопатии, связанные с патологией β -кристаллина, филамина, миотилина, обусловленные дефектами генов *BAG3* и *LDB3*) также протекают с вовлечением сердечно-сосудистой системы. Отдельные формы сопровождаются особенно тяжелым поражением сердца у большинства больных: десминзависимая миопатия, филаминзависимая миопатия, мерозинопатии, дистрогликанопатии, врожденные миопатии, обусловленные мутациями гена ламина [43].

При десминзависимой миофибрилярной миопатии часто развивается аритмогенная дисплазия правого желудочка, что может потребовать трансплантации сердца [44]. Также при десминопатии возможно развитие полной атриовентрикулярной блокады с необходимостью имплантации электрокардиостимулятора [45]. При наблюдении группы из 28 больных с десминопатией у 27 пациентов были выявлены выраженные сердечно-сосудистые нарушения. Основной проблемой было прогрессирование (иногда торпидное) атриовентрикулярной блокады и внезапная сердечная смерть. За 10 лет наблюдений 18% больных умерли от сердечно-сосудистых нарушений, еще у 46% были выявлены жизнеугрожающие изме-

нения сердца. При этом не наблюдалось корреляции между тяжестью миопатического синдрома и кардиальных нарушений [46].

При филаминзависимой миофибриллярной миопатии отмечается тяжелое поражение сердца в виде дилатационной кардиомиопатии вследствие множественных разрывов мышечных волокон при механическом стрессе [47].

Недифференцированные миофибриллярные миопатии также могут сопровождаться тяжелыми сердечно-сосудистыми нарушениями: рестриктивная кардиомиопатия, атриовентрикулярная блокада, пароксизмальная тахикардия, неустойчивая суправентрикулярная тахикардия, нарушение реполяризации миокарда, фибрилляция предсердий, осложненная тромбозом болей [43]. В целом частота развития кардиомиопатии при миофибриллярных миопатиях составляет 15–30% [48].

Врожденные мышечные дистрофии

К врожденным мышечным дистрофиям, протекающим с поражением сердца, относятся мерозинопатии; миопатии, связанные с дефицитом коллагена VI типа; дистрогликанопатии, ламинзависимые врожденные миопатии, а также врожденные миопатии, связанные с мутацией гена *SEPN1*, которые ранее рассматривались в рамках «синдрома ригидного позвоночника» [49]. Для мерозинзависимых миопатий характерно ремоделирование миокарда по типу дилатации с последующим присоединением систолической дисфункции. Дистрогликанопатии наиболее часто сопровождаются развитием кардиомиопатии по дилатационному типу с тяжелым течением, описаны случаи гипертрофической кардиомиопатии, а также изолированной систолической дисфункции [50]. По данным М. Рапе и соавт. [51], частота выявления дилатационной кардиомиопатии с застойной сердечной недостаточностью у детей с патологией альфа-дистрогликана (средний возраст 102 обследованных больных на момент последнего обращения был 9,3 года) составляет 5–6%, в то время как нарушения проводимости сердца выявляются только у 1% пациентов. В отдельных случаях поражение сердца может протекать с явлениями выраженной сердечной недостаточности [52].

При врожденной мышечной дистрофии Фукуямы дилатационная кардиомиопатия отмечается у 6% больных, при этом систолическая миокардиальная дисфункция наблюдается более часто — у 43%. Причиной такого расхождения частоты выявляемых признаков служит развитие прогрессирующего миокардиального фиброза, препятствующего дилатации желудочков. Все изменения достоверно прогрессируют с возрастом: у больных в возрасте до 10 лет и старше 15 лет частота миокардиальной систолической дисфункции достоверно различается [53, 54].

При врожденной мышечной дистрофии типа 1С примерно у половины больных диагностируют ди-

латационную кардиомиопатию. Для больных врожденными миопатиями, связанными с мутациями гена ламина, характерно тяжелое течение сердечно-сосудистых нарушений с развитием дилатационной или гипертрофической кардиомиопатии и жизнеугрожающих желудочковых аритмий [55].

В противоположность вышеназванным формам, протекающим с поражением сердечно-сосудистой системы, существуют врожденные мышечные дистрофии, при которых сердце не затронуто: болезнь Ульриха, врожденная миопатия, связанная с дефицитом интегрина. По поводу миопатии Бетлема, которая, как ранее считалось, протекает без поражения сердца, мнения исследователей начинают меняться в связи с появлением публикаций о сердечно-сосудистых нарушениях при данной форме миопатии [50, 56].

Миотоническая дистрофия

Распространенность миотонической дистрофии — 1:8000 [27]. В настоящее время выделено два варианта заболевания: 1-й тип (болезнь Штейнберта) наиболее распространен и связан с увеличением СТГ-тринуклеотидных последовательностей в гене *DMPK*; 2-й тип (встречается редко) — с увеличением CCTG — тетрануклеотидных последовательностей в гене *ZNF9*. Жалобы со стороны сердца предъявляют около 30% больных. Поражение сердечно-сосудистой системы при 1-м типе выявляется у $1\frac{1}{3}$ больных в возрасте до 40 лет [57]. По данным Р. Melacini и соавт. [58], у пациентов с количеством повторов до 500 нормальная ЭКГ наблюдалась в 55% случаев, полная блокада левой ножки пучка Гиса — в 5% случаев, поздние желудочковые потенциалы — в 33% случаев, комплексные желудочковые аритмии отсутствовали. У пациентов с количеством повторов от 500 до 1000 нормальные ЭКГ-показатели регистрировались в 50% случаев, поздние желудочковые потенциалы — в 75%, полная блокада левой ножки пучка Гиса и комплексные желудочковые аритмии не выявлялись. Пациенты с количеством повторов до 1500 и выше имели нормальную ЭКГ в 17% случаев, полную блокаду левой ножки пучка Гиса — в 42%, поздние желудочковые потенциалы — в 83% и комплексные аритмии — в 29%. Таким образом, проведение молекулярного генетического анализа может помочь в выявлении пациентов группы высокого риска по развитию жизнеугрожающих состояний (желудочковых тахикардий и атриовентрикулярных блокад высокой степени).

По данным других авторов, в большинстве случаев при миотонической дистрофии 1-го типа выявляется субклиническая систолическая миокардиальная дисфункция (у 18,5% больных), диастолическая миокардиальная дисфункция (у 15%), однако могут быть диагностированы дилатационная кардиомиопатия, гипертрофия миокарда (у 7,4%), нарушения атриовентрикулярного и внутрижелудочкового проведения, фибрилляция и трепетание предсердий [27,

57, 59]. Высокий риск внезапной сердечной смерти в связи с блокадой проведения по субгиссовым структурам [60]. В целом в лечении сердечно-сосудистых нарушений нуждаются 27% больных миотонической дистрофией I-го типа [61].

Метаболические заболевания

Сердечно-сосудистые нарушения встречаются при различных метаболических миопатиях, митохондриальных заболеваниях, синдроме Барта, синдроме МакЛеода [50].

При метаболических миопатиях, развивающихся при гликогенозах II, III, IV, VII и IX типов, могут наблюдаться следующие расстройства: полная атрио-вентрикулярная блокада, ригидная синусовая тахикардия, систолическая миокардиальная дисфункция (вплоть до застойной сердечной недостаточности), некомпактный миокард, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия [62–64]. При дефектах карнитинового обмена у части больных выявляется кардиомиопатия со специфическими нарушениями на ЭКГ — гигантскими T-зубцами [65].

Врожденные кардиомиопатии с миопатическим синдромом

Указанные заболевания часто являются аллельными вариантами миопатий (различных форм Эмери—Дрейфусса, Дюшенна, конечностно-поясных миодистрофий типов 1B, 1C, 1E, 2F, 2G, 2J, 2L, миозиновых и т.п.) [4]. Однако в случае с врожденными кардиомиопатиями изменения со стороны сердца настолько выражены, что нередко маскируют проявления миопатического синдрома. Как правило, врожденные кардиомиопатии, протекающие на фоне миопатического синдрома, плохо поддаются терапевтической коррекции и имеют фатальный исход [66]; сроки его наступления могут сильно варьировать в зависимости от затронутого гена.

В последнее время большое внимание уделяется поражению сердца у больных спинальными мышечными атрофиями [67]. При этих заболеваниях в сердечной мышце нарушается нормальное распределение десмина (фокально или диффузно), что, по мнению некоторых исследователей [68], обуславливает вовлечение сердечной мышцы в патологический процесс. Патогенез поражения сердечно-сосудистой системы представляется следующим образом: нарушение легочной вентиляции вследствие атрофии дыхательных мышц и сколиоза создает предпосылки к повышению давления в малом круге кровообращения и, таким образом, к повышенной нагрузке на правые отделы сердца. Однако сердечная мышца, в которой, как и в скелетной, нарушено распределение цитоскелетных компонентов, не способна компенсировать повышенную нагрузку. Поэтому у больных со спинальной мышечной атрофией (особенно I и II типов) почти в 40% случаев выявля-

ются ЭКГ-признаки перегрузки правого желудочка и чаще, чем в целом по популяции, диагностируется кардиомиопатия [67]. Кардиомиопатия обычно бывает дилатационной, однако может наблюдаться и гипертрофическая форма.

Врожденная атаксия Фридрейха — мультисистемное заболевание, связанное с нарушением синтеза митохондриального белка фратаксина. Несмотря на известную генетическую причину, патогенез поражения сердца остается недостаточно ясным. У подавляющего большинства больных формируется гипертрофическая кардиомиопатия, которая носит прогрессирующий характер и может приводить к развитию сердечной недостаточности с летальным исходом [69].

При полиневропатиях — болезни Шарко—Мари—Тута — аномалии со стороны сердечно-сосудистой системы встречаются менее чем у половины пациентов (у 43%). Если из этих случаев исключить функциональные кардиопатии, то частота сердечно-сосудистых нарушений составит лишь 13%. Наиболее часто обнаруживаются нарушения проводимости сердца, суправентрикулярная тахикардия и ишемические изменения миокарда [70]. Причиной заболевания являются мутации гена LMNA [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышеизложенному, можно констатировать, что при большей части нервно-мышечных заболеваний имеется поражение не только скелетных мышц, но и миокарда. Этиология и патогенез сердечно-сосудистых нарушений аналогичны таковым в скелетной мышце — генетически детерминированное отсутствие (или аномальная представленность) структурных компонентов клеток поперечно-полосатых мышц. Имеющийся структурный дефект приводит к функциональной некомпетентности клетки, что в свою очередь результируется ее преждевременной гибелью и замещением фибroadипозной тканью. В зависимости от функциональной значимости и топической представленности отсутствующих или аномальных структурных компонентов клетки подобные процессы при нервно-мышечных заболеваниях могут протекать преимущественно в скелетных мышцах или преимущественно в миокарде, формируя клиническую картину «первично мышечного» или «первично кардиологического» заболевания. И кардиологам, и неврологам следует внимательно относиться к нервно-мышечным и сердечно-сосудистым симптомам, не забывая о возможности единого этиологического фактора в формировании болезни. Такой подход к ведению пациента будет способствовать установлению точного диагноза, возможности прогнозирования течения кардиомиопатических и миопатических нарушений, оптимизации тактики ведения больного,

первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых расстройств, раннему началу лечения, адекватному подбору терапии и снижению смертности.

Вопросы профилактики и лечения сердечно-сосудистых нарушений при нервно-мышечных заболеваниях у детей в настоящее время являются обширной темой для дискуссий, поскольку проработаны недостаточно. Не оставляет сомнений, что при наличии генетически детерминированного структурного дефекта поперечно-полосатой мышцы, приводящего к функциональной неполноценности и гибели клеток, патологические изменения будут носить прогрессирующий

характер. Восстановить утерянные клетки невозможно, в связи с чем основной задачей профилактики и терапии будет предотвращение гибели клеток миокарда. Поэтому лечение больных с нозологиями, которые сопровождаются развитием кардиомиопатии, должно начинаться на ранних этапах заболевания. Требуется обязательное генетическое подтверждение диагноза, поскольку в начале болезни клиническая симптоматика при разных заболеваниях может быть схожей. Подобный подход к ведению и лечению может показаться спорным, но он оправдан улучшением качества жизни и увеличением выживаемости больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Finsterer J., Stullberger C., Wahbi K. Cardiomyopathy in neurological disorders. *Cardiovasc Pathol* 2013; 22: 5: 389–400.
2. Finsterer J., Stullberger C. Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 1: 9–24.
3. Kostareva A., Sejersen T., Sjöberg G. Genetic spectrum of cardiomyopathies with neuromuscular phenotype. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013; 5: 325–340.
4. Kaplan J., Hamroun D. The 2014 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscular Disorders* 2013; 23: 1081–1111.
5. Perrot A., Spuler S., Geier C., Dietz R., Osterziel K.J. Cardiac manifestations of muscular dystrophies. *Z Kardiol* 2005; 94: 5: 312–320.
6. Hsu D.T. Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11: 1: 35–38.
7. Katzberg H., Karamchandani J., So Y.T., Vogel H., Wang C.H. End-stage cardiac disease as an initial presentation of systemic myopathies: case series and literature review. *J Child Neurol* 2010; 25: 11: 1382–1388.
8. English K.M., Gibbs J.L. Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 3: 231–235.
9. Hermans M.C., Pinto Y.M., Merckies I.S. et al. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 8: 479–492.
10. Posada Rodriguez I.J., Gutiérrez-Rivas E., Cabello A. Cardiac involvement in neuromuscular diseases. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 12: 882–901.
11. Limongelli G., D'Alessandro R., Maddaloni V. et al. Skeletal muscle involvement in cardiomyopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013; 14: 12: 837–861.
12. Fayssol A., Nardi O., Orlikowski D., Annane D. Cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: pathogenesis and therapeutics. *Heart Fail Rev* 2010; 15: 1: 103–107.
13. Carboni N., Mura M., Mercuri E. et al. Cardiac and muscle imaging findings in a family with X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 2: 152–158.
14. James J., Kinnett K., Wang Y. et al. Electrocardiographic abnormalities in very young Duchenne muscular dystrophy patients precede the onset of cardiac dysfunction. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 7: 462–467.
15. Ergul Y., Ekici B., Nisli K. et al. Evaluation of the North Star Ambulatory Assessment scale and cardiac abnormalities in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health* 2012; 10: 1440.
16. Kaspar R.W., Allen H.D., Montanaro F. Current understanding and management of dilated cardiomyopathy in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Am Acad Nurse Pract* 2009; 21: 5: 241–249.
17. Nigro G., Comi L. I., Limongelli F. M. et al. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J of Cardiology* 1990; 26: 271.
18. Грознова О.С., Тренева М.С. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов у больных миопатией Дюшенна в длительном катамнезе. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 4: 1: 87–89. (Groznova O.S., Treneva M.S. Use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a beta-blocker in patients with Duchenne muscular dystrophy during a long term follow up. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 4(1): 87–89.)
19. Connuck D.M., Sleeper L.A., Colan S.D. et al. Characteristics and Outcomes of Cardiomyopathy in Children with Duchenne or Becker Muscular Dystrophy: A Comparative Study from The Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2008; 155: 6: 998–1005.
20. Грознова О.С., Артемьева С.Б. Поражение сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей мышечной дистрофии Беккера. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2013; 4: 83–87. (Groznova O.S., Artem'eva S.B. Cardiovascular system lesion in Becker's progressive muscular dystrophy. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2013; 4: 83–87.)
21. Puckelwartz M., McNally E.M. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2011; 101: 155–166.
22. Nigro G., Russo V., Ventriglia V.M. et al. Early onset of cardiomyopathy and primary prevention of sudden death in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 3: 174–177.
23. Грознова О.С., Новиков П.В. Ранняя диагностика поражения сердца при X-сцепленной форме мышечной дистрофии Эмери–Дрейфусса у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2011; 1: 27–32. (Groznova O.S., Novikov P.V. Early diagnosis of cardiac lesion in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy in children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2011; 1: 27–32.)
24. Грознова О.С., Тренева М.С. Генетические аспекты возникновения жизнеугрожаемых состояний у больных миопатией. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2011; 5: 38–41. (Groznova O.S., Treneva M.S. Genetic aspects of the occurrence of life-threatening conditions in patients with myopathy. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2011; 5: 38–41.)
25. Ishikawa K., Mimuro M., Tanaka T. Ventricular arrhythmia in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a lesson from an autopsy case. *Intern Med* 2011; 50: 5: 459–462.
26. Norwood F., de Visser M., Eymard B. et al. EFNS guideline

- on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1305–1312.
27. Verhaert D., Richards K., Rafael-Fortney J.A., Raman S.V. Cardiac Involvement in Patients with Muscular Dystrophies: Magnetic Resonance Imaging Phenotype and Genotypic Considerations. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 1: 67–76.
 28. Finsterer J., Ramaciotti C., Wang C.H. et al. Cardiac findings in congenital muscular dystrophies. *Pediatrics* 2010; 126: 3: 538–545.
 29. Muchir A., Bonne G., van der Kooi A.J. et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1453–1459.
 30. Kitaguchi T., Matsubara S., Sato M. et al. A missense mutation in the exon 8 of lamin A/C gene in a Japanese case of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and cardiac conduction block. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 542–546.
 31. Jethwa H., Jacques T.S., Gunny R. Limb girdle muscular dystrophy type 2B masquerading as inflammatory myopathy: case report. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013; 11: 19.
 32. Okere A., Reddy S.S., Gupta S., Shinnar M. A cardiomyopathy in a patient with limb girdle muscular dystrophy type 2A. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 1: 12–13.
 33. Грознова О.С., Руденская Г.Е., Рыжкова О.П. Поражение сердечно-сосудистой системы при конечностно-поясной мышечной дистрофии тип 2А (калпаинопатия). *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 6: 22–24. (Groznova O.S., Rudenskaja G.E., Ryzhkova O.P. Lesion of the cardiovascular system in limb-girdle muscular dystrophy type 2A (calpainopathy). *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 6: 22–24.)
 34. Della Marca G., Frusciante R., Scatena M. et al. Heart rate variability in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Funct Neurol* 2010; 25: 4: 211–216.
 35. Trevisan C.P., Pastorello E., Armani M. et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and occurrence of heart arrhythmia. *Eur Neurol* 2006; 56: 1: 1–5.
 36. Tsuji M., Kinoshita M., Imai Y. et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy presenting with hypertrophic cardiomyopathy: a case study. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 2: 140–142.
 37. Groh W.J. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm* 2012; 9: 11: 1890–1895.
 38. Vatterli G., Neri M., Piffer S. et al. Clinical, morphological and genetic studies in a cohort of 21 patients with myofibrillar myopathy. *Acta Myol* 2011; 30: 2: 121–126.
 39. Chauveau C., Bonnemant C.G., Julien C. et al. Recessive TTN truncating mutations define novel forms of core myopathy with heart disease. *Hum Mol Genet* 2013; 1: 8.
 40. Holst J.M., Willis M.J. A Fatal Case of Cor Pulmonale with Undetected Chronic Hypoventilation in an Infant with a Known Congenital Myopathy. *Case Rep Pediatr* 2012; 2012: 836420.
 41. Gatayama R., Ueno K., Nakamura H. et al. Nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy in childhood. *Pediatrics* 2013; 131: 6: 1986–1990.
 42. Taglia A., D'Ambrosio P., Palladino A., Politano L. On a case of respiratory failure due to diaphragmatic paralysis and dilated cardiomyopathy in a patient with nemaline myopathy. *Acta Myol* 2012; 31: 3: 201–203.
 43. Finsterer J., Stöllberger C., Höftberger R. Restrictive cardiomyopathy as a cardiac manifestation of myofibrillar myopathy. *Heart Lung* 2011; 40: 5: 123–127.
 44. Uppin M.S., Meena A.K., Sundaram C. Spectrum of congenital myopathies: a single centre experience. *Neurol India* 2013; 61: 3: 254–259.
 45. Cao L., Hong D., Zhu M. et al. A novel heterozygous deletion-insertion mutation in the desmin gene causes complete atrioventricular block and mild myopathy. *Clin Neuropathol* 2013; 32: 1: 9–15.
 46. Wahbi K., Bühin A., Charron P. et al. High cardiovascular morbidity and mortality in myofibrillar myopathies due to DES gene mutations: a 10-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 3: 211–218.
 47. Fujita M., Mitsuhashi H., Isogai S. et al. Filamin C plays an essential role in the maintenance of the structural integrity of cardiac and skeletal muscles, revealed by the medaka mutant *zacro*. *Dev Biol* 2012; 361: 1: 79–89.
 48. Selcen D., Engel A.G. Myofibrillar Myopathy. *Handb Clin Neurol* 2011; 101: 143–154.
 49. Sparks S., Quijano-Roy S., Harper A. et al. Congenital Muscular Dystrophy Overview. In: R.A. Pagon, M.P. Adam, T.D. Bird et al. (eds). *GeneReviews™*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301468>[uid].
 50. Finsterer J., Stöllberger C. Cardiac involvement in primary myopathies. *Cardiology* 2000; 94: 1: 1–11.
 51. Pane M., Messina S., Vasco G. et al. Respiratory and cardiac function in congenital muscular dystrophies with alpha dystroglycan deficiency. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 8: 685–689.
 52. Bello L., Melacini P., Pezzani R. et al. Cardiomyopathy in patients with POMT1-related congenital and limb-girdle muscular dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 12: 1234–1239.
 53. Nakanishi T., Sakauchi M., Kaneda Y. et al. Cardiac involvement in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Pediatrics* 2006; 117: 6: 1187–1192.
 54. Yoda M., Tanabe H., Nishino I., Suma H. Left ventriculoplasty for dilated cardiomyopathy in Fukuyama-type muscular dystrophy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 2: 514–516.
 55. Hermans M.C., Pinto Y.M., Merkies I.S. et al. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 8: 479–492.
 56. Грознова О.С., Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при митопатии Бетлема. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 2: 35–39. (Groznova O.S., Leont'eva I.V., Suhorukov V.S. et al. Cardiovascular system involvement in Bethlehem myopathy. *Ros vest perinatol i pediat* 2012; 2: 35–39.)
 57. Dhand U.K., Raja F., Aggarwal K. Structural myocardial involvement in adult patients with type 1 myotonic dystrophy. *Neurol Int* 2013; 5: 1: e5.
 58. Melacini P., Buja G., Fasoli G. et al. The natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: an eight-year follow-up in 17 patients. *Clin Cardiol* 1988; 11: 231–238.
 59. Bhakta D., Lowe M.R., Groh W.J. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I. *Am Heart J* 2004; 147: 224–227.
 60. Babuty D., Fauchier L., Tena-Carbi D. et al. Cosnay P. Is it possible to identify infrahisian cardiac conduction abnormalities in myotonic dystrophy by non-invasive methods? *Heart* 1999; 82: 634–637.
 61. Finsterer J., Stüllberger C., Blazek G. et al. Cardiac involvement over 10 years in myotonic and Becker muscular dystrophy and mitochondrial disorder. *Int J Cardiol* 2007; 119: 2: 176–184.
 62. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Проблемы современной диагностики метаболических кардиомиопатий. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 4: 1: 55–63. (Leont'eva I.V., Belozеров Ju.M., Suhorukov V.S., Nikolaeva E.A. Modern aspects of metabolic cardiomyopathy diagnostics. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 4: 1: 55–63.)
 63. Николаева Е.А., Козина А.А., Леонтьева И.В., Иткус Ю.С. Системное митохондриальное заболевание: проблема дифференциальной диагностики и лечения. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 4: 2: 54–61. (Nikolaeva E.A.,

- Kozina A.A., Leont'eva I.V., Itkis Ju.S. Systemic mitochondrial disease: a problem of differential diagnosis and treatment. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 4: 2: 54—61.
64. *Stöllberger C., Finsterer J., Sodeck G.H., Weidinger F.* Complete atrioventricular block and reversible systolic dysfunction in left ventricular hypertrabeculation/non-compaction with metabolic myopathy. *Cardiol Young* 2011; 21: 2: 229—232.
 65. Леонтьева И.В., Алимина Е.Г., Золкина И.А. Клиническое значение оценки показателей карнитинового обмена при кардиомиопатиях у детей. *Практика педиатра* 2012; октябрь: 47—52. (Leont'eva I.V., Alimina E.G., Zolkina I.A. Evaluation of carnitine metabolism clinical aspects in children with cardiomyopathy. *Praktika peditra* 2012; oktjabr: 47—52.
 66. *Stojanovska J., Garg A., Patel S. et al.* Congenital and hereditary causes of sudden cardiac death in young adults: diagnosis, differential diagnosis, and risk stratification. *Radiographics* 2013; 33: 7: 1977—2001.
 67. *Distefano G., Sciacca P., Parisi M.G. et al.* Heart involvement in progressive spinal muscular atrophy. A review of the literature and case histories in childhood. *Pediatr Med Chir* 1994; 16: 2: 125—128.
 68. *Goebel H.H., Fardeau M.* Familial desmin-related myopathies and cardiomyopathies—from myopathology to molecular and clinical genetics. 36th European Neuromuscular Center (ENMC)-Sponsored International Workshop 20—22 October, 1995, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 1996; 6: 5: 383—388.
 69. *Weidemann F., Sturk S., Liu D. et al.* Cardiomyopathy of Friedreich ataxia. *J Neurochem* 2013; 126: Suppl 1: 88—93.
 70. *Isner J.M., Hawley R.J., Weintraub A.M., Engel W.K.* Cardiac findings in Charcot—Marie—Tooth disease. A prospective study of 68 patients. *Arch Intern Med* 1979; 139: 10: 1161—1165.

Поступила 13.01.14