

Сердечно-сосудистые нарушения у больных X-сцепленной прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери—Дрейфуса

О.С. Грознова, Д.А. Харламов, С.Б. Артемьева, Г.Е. Руденская, Т.А. Адян, О.П. Рыжкова

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

Cardiovascular disorders in patients with X-linked Emery—Dreifuss progressive muscular dystrophy

O.S. Groznova, D.A. Kharlamov, S.B. Artemyeva, G.E. Rudenskaya, T.A. Adyan, O.P. Ryzhkova

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

Приведены результаты клинического наблюдения 5 больных с генетически подтвержденным диагнозом X-сцепленной формы миопатии Эмери—Дрейфуса. При полном отсутствии жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы по данным кардиологического обследования у всех больных выявлены нарушения ритма и проводимости сердца: трепетание предсердий — у 3, неустойчивая суправентрикулярная тахикардия — у 3, экстрасистолия III и выше градации по Лауну — у 3, атриовентрикулярная блокада — у 4. Дилатация правого предсердия была патогномичным и самым ранним признаком поражения миокарда. Обсуждаются вопросы обследования, ведения и лечения больных. Обосновываются показания к имплантации электрокардиостимулятора (имплантирован у 2 больных) и преимущества монофокальных моделей при данной нозологии.

Ключевые слова: дети, прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса X-сцепленная, ген эмерин, клинические симптомы, кардиомиопатия, атриомегалия, нарушение ритма сердца, нарушение проводимости сердца, электрокардиостимулятор, лечение.

The paper gives the results of a clinical observation of 5 patients with genetically verified X-linked Emery—Dreifuss myopathy. Having no cardiovascular complaints, all the patients were found to have cardiac rhythm and conduction disturbances, such as atrial flutter ($n=3$), unstable supraventricular tachycardia ($n=3$), Lown grade III or higher premature contraction ($n=3$), and atrioventricular block ($n=4$), as evidenced by cardiological examination. Right atrial dilation was a pathognomonic and earliest sign of myocardial damage. The paper discusses the examination, management, and treatment of the patients. Indications for implantation of a pacemaker (implanted in 2 patients) and the advantages of monofocal models in this nosology are substantiated.

Key words: children, X-linked Emery—Dreifuss myopathy, emerin gene, clinical symptoms, cardiomyopathy, atriomegaly, cardiac rhythm disturbances, cardiac conduction disturbance, pacemaker, treatment.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса является редким генетически детерминированным заболеванием, характеризующимся мышечной слабостью, атрофией мышц и развитием контрактур [1]. Типичным паттерном, отличающим миопатию Эмери—Дрейфуса от других форм прогрессирующих мышечных дистрофий, являются контрактуры локтевых суставов, синдром «ригидной» спины, ретракция ахилловых сухожилий

и сердечно-сосудистые нарушения в отсутствие выраженных псевдогипертрофий и умственной отсталости [2].

Выделено несколько вариантов наследования миопатии Эмери—Дрейфуса [3]: X-сцепленный (ген *emerin* и ген *FHL1*); аутосомно-доминантный (ген *LMNA*; ген *SYNE1*; ген *SYNE2*) и аутосомно-рецессивный (возможно ген *LMNA*). В настоящей статье мы приводим данные о X-сцепленной форме болезни, связанной с мутацией гена эмерина.

Несмотря на яркие клинические проявления, диагностика миопатии Эмери—Дрейфуса для практических врачей представляет сложности ввиду относительно позднего дебюта заболевания, превалирования сердечно-сосудистых нарушений на ранних стадиях болезни, относительно доброкачественно текущего миопатического синдрома, отсутствия выраженного повышения активности креатинфосфокиназы и печеночных ферментов в крови. Однако своевременная постановка диагноза таким больным необходима, поскольку именно сердечно-сосудистые нарушения являются жизнелимитирующим клини-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:66–70

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — к.м.н., в.н.с. отделения патологии сердечно-сосудистой системы НИКИ педиатрии
Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., в.н.с. отделения психоневрологии и эпилептологии того же учреждения
Артемьева Светлана Брониславовна — к.м.н., зав. тем же отделением 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
Рыжкова Оксана Петровна — к.м.н., н.с. лаборатории ДНК-диагностики того же учреждения
115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

ческим симптомом [4–6], приводящим к внезапной сердечной смерти на фоне доброкачественно текущего миопатического синдрома, что требует особых подходов к ведению больного [7].

Актуальность вопроса внезапной сердечной смерти у этих пациентов хорошо иллюстрирует тот факт, что поражение сердечно-сосудистой системы, приводящее к летальному исходу в семьях с доброкачественно текущей миопатией, было описано на 60 лет раньше, чем выделение миопатии Эмери—Дрейфуса в отдельную нозологию [8]. С 1987 г. наличие кардиомиопатии, а также нарушений ритма и проводимости сердца является одним из критериев диагноза миопатии Эмери—Дрейфуса [9, 10].

В свете сказанного чрезвычайно важным становится подбор медикаментозной и особенно антиаритмической терапии больным, однако публикации на эту тему в научной литературе практически отсутствуют. До настоящего времени научные труды уверяют, что кардиомиопатия, нарушения ритма и проводимости сердца при Х-сцепленной форме болезни наблюдаются только в возрасте старше 20 лет [11].

Прогноз для жизни при всех формах миодистрофий неблагоприятный. При Х-сцепленной форме миопатии Эмери—Дрейфуса исследование поражения сердечно-сосудистой системы осуществлялось при единичных наблюдениях, а также имеется публикация с наблюдением 5 пациентов [12]. Авторы сообщали о выявлении жизнеугрожающих аритмий и нарушений проводимости сердца, требующих экстренной коррекции [3, 13, 14], в то время как наличие кардиомиопатии в указанных публикациях дискутировалось. Казалось, что достойным выходом из проблемы будет превентивная имплантация кардиостимулятора при брадикардических формах нарушения ритма и проводимости сердца и дефибриллятора при тахикардических формах [15]. Однако подобное оперативное лечение не имело однозначного положительного эффекта: в отдельных наблюдениях было показано, что электрокардиостимулятор не спасает больного от внезапной сердечной смерти из-за желудочковых тахикардий, а возможно и провоцирует их [16]. Мировое сообщество перешло на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора таким больным, но оказалось, что и при имплантированном нормально работающем кардиовертере-дефибрилляторе может наблюдаться внезапная сердечная смерть у больных с данной нозологией [17, 18]. Таким образом, понятных и однозначно эффективных путей предотвращения внезапной сердечной смерти у больных прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери—Дрейфуса на настоящий момент нет.

По данным литературы, проявления поражения проводящей системы сердца дебютируют в позднем подростковом возрасте [19] или после второй дека-

ды жизни [11]. Вначале имеет место экстрасистолия обычно с узким, но возможно и с широким QRS-комплексом на фоне прогрессирующего снижения вольтажа зубца Р и удлинения интервала PQ [20–22]. Развитие атриовентрикулярной блокады является типичным признаком миопатии Эмери—Дрейфуса. Ее степень постепенно усугубляется до полной блокады. На поздних стадиях появляется идиовентрикулярный ритм вследствие паралича предсердий. Амплитуда зубца Р при этом прогрессивно снижается [21].

Таким образом, отличительной особенностью миопатии Эмери—Дрейфуса является превалирование патологии сердечно-сосудистой системы в общей клинической картине заболевания, дебют сердечно-сосудистых нарушений может наблюдаться до возникновения клинически проявляемой мышечной слабости. Именно поражение сердечной мышцы и проводящей системы сердца служит наиболее частой причиной летальных исходов. В подавляющем большинстве случаев причиной смерти являются жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости или сердечная недостаточность вследствие развившейся кардиомиопатии. Тем не менее проблемы ранней диагностики и лечения сердечно-сосудистых нарушений у больных миопатией Эмери—Дрейфуса остаются нерешенными.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приводим клиническое наблюдение за группой больных ($n=5$) с генетически подтвержденным диагнозом Х-сцепленной прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса. Исходно в группу включены больные в возрасте от 6 до 11 лет. Срок наблюдения составил от 3 до 18 лет. Всем больным осуществлялось молекулярно-генетическое исследование, при котором была выявлена мутация гена эмерина. Всем больным проведено кардиологическое обследование, включавшее электрокардиографию, холтеровское мониторирование, доплерэхокардиографическое исследование. Частота наблюдения составила 1 раз в 3–12 мес. Статистический анализ результатов затруднен из-за малого количества больных в группе, однако для нозологии со столь небольшой распространенностью даже описательное наблюдение каждого случая имеет практическое и научное значение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст дебюта клинических симптомов заболевания, лабораторно-инструментальные и анамнестические данные приведены в таблице.

Дилатация правого предсердия являлась самым ранним симптомом поражения миокарда у наблю-

дававшихся пациентов с X-сцепленной формой миопатии Эмери—Дрейфуса. По мере ее прогрессирования снижалась амплитуда вольтажа зубца *P* вплоть до полного его исчезновения на поздних стадиях заболевания. Механическая систола правого предсердия также ослабевала в динамике, что можно было заметить по прогрессирующему уменьшению предсердной волны доплеровского потока на трикуспидальном клапане.

Особенностью развития кардиомиопатии у больных являлось преимущественное поражение правых отделов сердца: первично поражалось правое предсердие в виде выраженной прогрессирующей дилатации. Функция трикуспидального клапана оставалась удовлетворительной. Умеренная дилатация полости правого желудочка наблюдалась у 80% пациентов. На ранних стадиях заболевания у 60% больных выявлялась небольшая симметричная необструктивная гипертрофия миокарда левого желудочка.

На самых ранних этапах поражения скелетных

мышц (когда больные еще не жаловались на мышечную слабость, но имелись жалобы на тугоподвижность локтевых суставов, трудности при хождении на пятках, ограничение сгибания головы) у всех пациентов уже выявлялись признаки синдрома слабости синусового узла: брадикардия, миграция водителя ритма сердца, паузы ритма, превышающие возрастную норму, а также замещающие ритмы. В стадии выраженных клинических проявлений заболевания (когда присоединялись жалобы на слабость мышц плечевого пояса, трудности при вставании с пола) по данным кардиологического обследования были выявлены экстрасистолия III и более градации по Лауну, транзиторное трепетание предсердий (брадиформа), периоды узлового ритма, паузы ритма были 2–3 с и более. На этой стадии больному назначалась антиаритмическая терапия по показаниям, а также проводилось определение показаний к имплантации электрокардиостимулятора и осуществлялась его установка.

Таблица. Клинические и лабораторно-инструментальные данные у больных с X-сцепленной формой миопатии Эмери—Дрейфуса

Больной	О.О.	Р.А.	Ц.Д.	Т.А.	Г.А.
Год рождения	1985	1983	1986	1996	2004
Мутация гена эмерина	ins 4 bp nt 229	ins 12 bp + del 2 bp nt 72	c.187+1G>A	c.266-1delgGCTACAA	c.655C>T(Gln219Stop)
Заболевание в семье	+ (дядя)	—	—	—	+ (дядя)
Возраст установления диагноза миопатии, годы	11	8	11	15	6
Дебют контрактур, годы	10	?	9	12	6
Дебют сердечных нарушений, годы	11	9	10	11	6
Электрокардиостимулятор	+	—	—	+	—
Трепетание предсердий	+	—	+	+	—
Суправентрикулярная тахикардия	+	—	—	+	+
Желудочковая экстрасистолия (степень по Лауну)	IV	III	IV	II	II
Атриовентрикулярная блокада (степень)	I—III	I—II	III	—	I
Синкопэ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Жалобы со стороны сердца	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Социализация	Окончил колледж; работает	Окончил колледж	Окончил колледж; работает; женат; есть дочь	Окончил школу (очно)	Учится в школе (очно)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, наблюдая в длительном катамнезе группу больных с Х-сцепленной формой миопатии Эмери—Дрейфуса, мы выявили следующие закономерности:

1) полное отсутствие жалоб на ощущение неритмичного сердцебиения (при первичном обращении не предъявлял ни один больной);

2) отсутствие синкопальных состояний (не наблюдалось ни у одного больного ни на какой стадии заболевания);

3) хорошая переносимость физических нагрузок: все наблюдаемые больные за все время катамнеза сохраняли способность к самостоятельной ходьбе, подъему по лестнице, посещению образовательных учреждений и (по возрасту) к общедоступному трудоустройству, несмотря на миопатический синдром;

4) у всех больных наблюдалось прогрессирование брадикардии с возрастом. Однако резких изменений частоты сердечных сокращений не наблюдалось ни у одного больного за время катамнеза. Снижение частоты сердечных сокращений по данным холтеровского мониторирования было плавным, что позволяло наблюдать больных 1 раз в 6 мес;

5) атриовентрикулярная блокада ни у одного больного не стала стойко полной (3-й степени) на момент, пока визуализация зубца Р была еще возможной;

6) трепетание предсердий у подавляющего большинства (у 2 из 3) больных было транзиторным в течение суток. У одного больного носило более стойкий характер. Трепетание предсердий купировалось при назначении лечения. Однако всегда наблюдался рецидив, несмотря на регулярный прием антиаритмического препарата;

7) у всех больных наблюдалась прогрессирующая атриомегалия правого предсердия (максимально до 90 мм в диаметре), которая, однако, не сопровождалась тромбообразованием в правом предсердии до момента имплантации предсердного электрода кардиостимулятора. После имплантации кардиостимулятора у всех (двух) больных на электродах образовывались тромбы, которые впоследствии на фоне коррекции дозы варфарина под контролем показателя МНО организовывались и не приводили к тромбоэмболии. Столь выраженная атриомегалия не сопровождалась неприятными ощущениями в сердце и не приводила к появлению симптомов застойной сердечной недостаточности.

8) имплантация кардиостимулятора приводила к улучшению субъективных ощущений от переносимости физической нагрузки и субъективному улучшению качества жизни у всех больных. Однако после имплантации кардиостимулятора активные жалобы на неритмичное сердцебиение предъявляли оба больных, у которых ранее подобные жалобы отсутствовали, и это потребовало медикаментозной коррекции, изменения параметров стимуляции и отключения

предсердного электрода.

Проблема лечения кардиальных нарушений у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери—Дрейфуса остается трудной задачей. Лечение кардиомиопатии, нарушений ритма и проводимости сердца при Х-сцепленной форме миопатии Эмери—Дрейфуса обычно заключается в назначении кардиопротективной терапии (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента), подборе антиаритмических препаратов и своевременной имплантации электрокардиостимулятора при наличии показаний [23].

Назначение антиаритмической терапии больным с данной нозологией затруднено в связи с частым наличием противопоказаний к отдельным (а иногда и ко всем) классам антиаритмиков из-за персистирующей выраженной брадикардии, продолжительных пауз ритма, атриовентрикулярной блокады 2-й и 3-й степени, периодов узлового ритма и трепетания предсердий.

Поскольку при Х-сцепленной форме миопатии Эмери—Дрейфуса продолжительные паузы сердечного ритма (у 60% больных в интервале 4,3–7,2 с) и эпизоды выраженной брадикардии протекают бессимптомно, имплантация кардиостимулятора жизненно необходима таким больным.

Имплантация электрокардиостимулятора всем больным на момент постановки диагноза Х-сцепленной формы миопатии Эмери—Дрейфуса представляется не вполне правомерной, поскольку, по нашим наблюдениям, наличие электродов кардиостимулятора в правом предсердии и желудочке больного провоцирует наджелудочковые и желудочковые аритмии, что требует назначения антиаритмических препаратов часто в высоких дозировках (а нередко комбинации препаратов). Поэтому оперативное лечение должно быть четко обоснованным со стороны сердечно-сосудистой системы.

При выборе модели электрокардиостимулятора следует отдать предпочтение монофокальным моделям (с имплантируемым электродом только в желудочек), поскольку «сцепка» предсердно-желудочкового проведения у больных данной нозологией существует транзиторно: из-за прогрессирующего фиброза правого предсердия электрическая и механическая систола правого предсердия постепенно затухает у всех пациентов. После разобщения предсердно-желудочкового проведения функция электрода в полости правого предсердия не будет иметь практического смысла, что поставит вопрос об его отключении, но деимплантировать электрод не принято, а сам факт наличия инородного тела будет способствовать тромбообразованию на нем и провокациям аритмий.

Вероятно, в случае комбинации жизнеугрожающих тахикардических и брадикардических нарушений ритма сердца следует решать вопрос об им-

плантации кардиовертера-дефибриллятора. Однако этот вопрос требует дальнейших исследований и одновременного назначения антиаритмической терапии, поскольку частота возникновения политопных тахикардий у больных велика, а частые срабатывания дефибриллятора несовместимы с удовлетворительным качеством жизни больного.

Таким образом, больные с X-сцепленной формой миопатии Эмери—Дрейфуса нуждаются, прежде всего, в своевременной постановке диагноза, превентивном кардиологическом обследовании, динамическом наблюдении кардиолога, тщательном подборе кардиотропной терапии и взвешенной тактике оперативного лечения сердечно-сосудистых нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Astejada M.N., Goto K., Nagano A. et al. Emerinopathy and laminopathy clinical, pathological and molecular features of muscular dystrophy with nuclear envelopathy in Japan. *Acta Myol* 2007; 26: 3: 159—164.
2. Грознова О.С., Новиков П.В., Белозеров Ю.М. и др. Диагностика и тактика лечения поражения сердца при ауто-сомно-доминантной прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса. *Рос вестн перинатол и педиат* 2007; 3: 42—47. (Groznova O.S., Novikov P.V., Belozеров Ju.M., Rudenskaja G.E., Tverskaja S.A. Cardiac lesion in Emery-Dreifus autosome-dominant progressive muscular dystrophy: treatment and policy. *Ros vestn perinatol i pediat* 2007; 3: 42—47.)
3. Puckelwartz M., McNally E.M. Emery—Dreifuss muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2011; 101: 155—166.
4. Perrot A., Spuler S., Geier C. et al. Cardiac manifestations of muscular dystrophies. *Z Kardiol* 2005; 94: 5: 312—320.
5. Finsterer J., Stöllberger C. Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 1: 9—24.
6. Wożakowska-Kapłon B., Bąkowski D. Atrial paralysis due to progression of cardiac disease in a patient with Emery—Dreifuss muscular dystrophy. *Cardiol J* 2011; 18: 2: 189—193.
7. Грознова О.С., Новиков П.В. Ранняя диагностика поражения сердца при X-сцепленной форме мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2011; 1: 27—32. (Groznova O.S., Novikov P.V. Early diagnosis of cardiac lesion in X-linked Emery-Dreifus muscular dystrophy in children. *Ros vestn perinatol i pediat* 2011; 1: 27—32.)
8. Cestan R., LeJonne N.I. Une myopathie avec retractions familiales. *Nouv. Iconogr Salpetr* 1902; 15: 38—52.
9. Emery A.E.H. X-linked muscular dystrophy with early contractures and cardiomyopathy (Emery—Dreifuss type). *Clin Genet* 1987; 32: 360—367.
10. Yates J.R.W., Warner J.P., Smith J.A. et al. Emery—Dreifuss muscular dystrophy: linkage to markers in distal Xq28. *J Med Genet* 1993; 30: 108—111.
11. Bonne G., Leturcq F., Ben Yaou R. Emery—Dreifuss Muscular Dystrophy. R.A. Pagon, T.D. Bird, C.R. Dolan et. al. (Eds). *Source GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington. Seattle 2013; 427.
12. 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.
13. Finsterer J., Stöllberger C., Keller H. Arrhythmia-related workup in hereditary myopathies. *J Electrocardiol* 2012; 45: 4: 376—384.
14. Parmar M.S., Parmar K.S. Emery—Dreifuss humeroperoneal muscular dystrophy: cardiac manifestations. *Can J Cardiol* 2012; 28: 4: 516. e1—3.
15. 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.
16. 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.
17. Zaim S., Bach J., Michaels J. Sudden death in an Emery—Dreifuss muscular dystrophy patient with an implantable defibrillator. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 4: 325—329.
18. Golzio P.G., Chiribiri A., Gaita F. Unexpected sudden death avoided by implantable cardioverter defibrillator in Emery Dreifuss patient. *Europace* 2007; 9: 12: 1158—1160.
19. Buckley A.E., Dean J., Mahy I.R. Cardiac involvement in Emery Dreifuss muscular dystrophy: a case series. *Heart* 1999; 82: 1: 105—108.
20. Dickey R.P., Ziter F.A., Smith R.A. Emery—Dreifuss muscular dystrophy. *J Pediatr* 1984; 104: 4: 555—559.
21. Russo V., Rago A., Palladino A. et al. P-wave duration and dispersion in patients with Emery—Dreifuss muscular dystrophy. *J Investig Med* 2011; 59: 7: 1151—1154.
22. Russo V., Rago A., Politano L. et al. Increased dispersion of ventricular repolarization in emery dreifuss muscular dystrophy patients. *Med Sci Monit* 2012; 18: 11: 643—647.
23. Грознова О.С., Чечуро В.В. Лечение кардиомиопатии у больных прогрессирующими мышечными дистрофиями. *Рос вестн перинатол и педиат* 2011; 2: 58—62. (Groznova O.S., Chечуро V.V. Treatment for cardiomyopathies in patients with progressive muscular dystrophies. *Ros vestn perinatol i pediat* 2011; 2: 58—62.)

Поступила 25.11.13