

## Реабилитация детей с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна

Н.Ю. Николенко, О.В. Гончарова, С.Б. Артемьева, Е.Е. Ачкасов, Е.Б. Литвинова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

## Rehabilitation of children with progressive muscular dystrophy Duchenne

N.Yu. Nikolenko, O.V. Goncharova, S.B. Artemyeva, E.E. Achkasov, E.B. Litvinova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow; Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна является наиболее распространенной формой миодистрофии, характеризующейся мышечной слабостью, атрофиями мышц и прогрессирующим течением вследствие прогрессирующей дегенерации мышечных волокон. До настоящего времени это заболевание считается неизлечимым. Больные получают только поддерживающую терапию, направленную на улучшение качества жизни и профилактику осложнений. Статья посвящена рассмотрению наиболее актуальных методов, используемых в реабилитации детей с данной патологией. Представлен обзор современных данных о влиянии физических упражнений на дистрофиндефицитные мышцы. Особый акцент делается на необходимости проведения дальнейших исследований для разработки специальных рекомендаций для медицинского персонала, пациентов и их семей.

*Ключевые слова:* дети, прогрессирующая мышечная дистрофия, болезнь Дюшенна, патогенез, клинические проявления, реабилитация, физические упражнения.

Duchenne muscular dystrophy is the most common form of myodystrophy characterized by muscle weakness and atrophy and a progressive course due to progressive muscle fiber degeneration. Until now, this disease is regarded as incurable. Patients receive only maintenance therapy aimed at improving the quality of life and preventing complications. The article considers the most relevant methods used in the rehabilitation of children with this pathology. It reviews an update on the impact of physical exercises on dystrophin-deficient muscles. Particular emphasis is placed on the need for further investigations to elaborate specific recommendations for medical staff, patients and their families.

*Key words:* children, progressive muscular dystrophy, Duchenne disease, pathogenesis, clinical manifestations, rehabilitation, physical exercises.

**П**рогрессирующие мышечные дистрофии — группа наследственных заболеваний с дебютом в большинстве случаев в детстве. Заболевания характеризуются мышечной слабостью, атрофиями мышц и прогрессирующим течением вследствие прогрессирующей дегенерации мышечных волокон [1].

Существуют разные клинические формы прогрессирующих мышечных дистрофий. Самой распространенной является прогрессирующая мышечная

дистрофия Дюшенна с X-сцепленным рецессивным характером наследования; заболеваемость составляет около 30 на 100 000 родившихся мальчиков в год [2]. Клинические проявления мышечной дистрофии Дюшенна обычно замечают к 3—5 годам жизни: изменяется походка по типу «утиной», отмечаются запинания при ходьбе, мальчики испытывают проблемы во время бега, прыжков и активных игр с ровесниками, а также сложности при подъеме по ступенькам [2]. К 5 годам мышечная слабость выявляется при мышечных тестах, наблюдается вставание «лесенкой». В 6-летнем возрасте отмечаются контрактуры ахилловых сухожилий и подвздошно-большеберцовых трактов, походка на передних отделах стоп, гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника, слабость проксимальных мышц ног и таза. Затем эта слабость распространяется на руки, шею, другие области, появляется затруднение при стоянии без посторонней помощи или неспособность подняться по лестнице [2]. Ранние признаки могут включать псевдогипертрофию мышц и низкую выносливость.

По мере прогрессирования состояния миоциты испытывают истощение и постепенно замещаются

© Коллектив авторов, 2014

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2014; 4:28–31

**Адрес для корреспонденции:** Николенко Nicoletta Юрьевна — асп. каф. лечебной физкультуры и спортивной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова  
Гончарова Ольга Викторовна — д.м.н., проф. той же каф., зав. отделением охраны здоровья матери и ребенка ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения

Ачкасов Евгений Евгеньевич — д.м.н., проф., зав. той же каф.

119992 Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр.4

Артемьева Светлана Брониславовна — к.м.н., зав. психоневрологическим отделением №2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Литвинова Елена Борисовна — врач того же отделения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

жировой и фиброзной тканью. К 8—10 годам могут потребоваться костыли при ходьбе, к 12 годам большинство пациентов прикованы к инвалидной коляске [2]. Контрактуры становятся необратимыми, часто возникает и прогрессирует сколиоз, вызывающий боль. Происходит деформация грудной клетки и ухудшение функции легких, которая и без того нарушена вследствие ослабления дыхательной мускулатуры. В 16—18 лет большинство пациентов легко подвергаются тяжелым респираторным инфекциям, нередко с летальным исходом [2]. Другие причины смерти — аспирация пищи и острое расширение желудка. Нарастает кардиомиопатия, хотя летальный исход от острой сердечной недостаточности встречается редко. Средняя продолжительность жизни пациентов составляет примерно 25 лет [3].

При клиническом обследовании у детей с мышечной дистрофией Дюшенна по данным электромиографии выявляются признаки первично-мышечной патологии, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) мышц — специфические дегенеративные изменения в мышцах бедра и голени (*m. biceps femoris*, *m.gastrocnemius*), при биопсии мышечной ткани — выраженные признаки миодистрофии и отсутствие дистрофина в мышечных волокнах [3]. При лабораторном исследовании определяется характерное для данного заболевания чрезмерное (в 20—100 раз) повышение уровня сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), что отличает его от других форм прогрессирующих мышечных дистрофий, при которых отмечается нормальный уровень КФК или умеренное его повышение [4]. При ДНК-диагностике можно выявить мутации в виде делеций, дупликаций и точковых мутаций гена дистрофина.

Хотя ген прогрессирующей миодистрофии Дюшенна был впервые картирован в 1987 г. в локусе Хр21, до настоящего времени это не способствовало «прорыву» в области поиска новых способов терапии заболевания, помимо поддерживающих средств [5]. В последние годы проведено множество исследований, направленных на создание новых лекарств для больных миодистрофией Дюшенна. Наиболее распространенными являются: введение гена дистрофина, замещение дистрофина, «игнорирование» стоп-кодона гена дистрофина, клеточные трансплантации, воздействие на кальциевые каналы мышц, восстановление мышечных мембран, подавление дистрофического процесса, стимуляция мышечной регенерации [6]. Симптоматическое лечение, например, кортикостероидами, направлено на контроль появления и прогрессирования симптомов, таких как мышечная слабость и кардиомиопатия. При начальной стадии заболевания курс поддерживающей терапии включает физиотерапию, двигательную и дыхательную гимнастику, использование ортопедических ортезов, трудотерапию, психотерапию; на поздних ста-

диях заболевания — ортопедические операции, меры для профилактики дыхательной и сердечной недостаточности, такие как неинвазивная вентиляция легких и т. д. [3].

#### **Этиология и патогенез прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна**

Заболевание вызывается мутацией на X-хромосоме человека в гене *DMD*, который кодирует белок дистрофина, расположенный на цитоплазматической поверхности мышечной сарколеммы [5]. Дистрофин является важным структурным компонентом мышечной ткани, который обеспечивает структурную устойчивость к дистрофинассоциированному гликопротеиновому комплексу (ДАГ-комплекс) клеточной мембраны. ДАГ-комплекс участвует в образовании устойчивой связи между цитоскелетом мышечных волокон и внеклеточным матриксом [7]. При дефекте или отсутствии дистрофина мышечные волокна становятся хрупкими, что приводит к разрыву мембран и увеличению их проницаемости при сокращении мышц [5], это обуславливает выход растворимых ферментов, таких как креатинкиназа, из клеток в обмен на ионы, такие как ионы кальция [8]. Считается, что увеличение уровня внутриклеточного кальция приводит к активации ферментов, таких как фосфолипаза  $A_{(2)}$ , что обуславливает повышение проницаемости мембран. Кроме того, увеличение уровня активных форм кислорода на ранней стадии заболевания способствует перекисному окислению липидов, повреждению мембран и открытию ионных каналов [8].

Понимание патогенеза болезни, механизма повреждения миоцитов и нарушения проницаемости мембраны является важным аспектом в назначении поддерживающей терапии, особенно при составлении комплексов лечебной гимнастики и физиотерапии. Усиление сократимости поврежденных мышц при лечебной физкультуре, повышение потенциала действия мембран при воздействии электрического потока на поврежденные мышцы могут спровоцировать еще большую дегенерацию мышечных волокон.

#### **Методы реабилитации детей с миодистрофией Дюшенна**

Многие исследователи довольно скептически относятся к включению лечебной физкультуры в схему лечения пациентов, так как считают, что эти методы не полностью изучены, особенно по параметрам интенсивности, частоты, времени и типу упражнений [9]. По мнению R. Grange и J. Call, те упражнения, которые используются для увеличения мышечной силы и выносливости у здоровых людей, могут усугубить повреждение мышц при дистрофиях [10].

S. Kimura и соавт. при клиническом описании пациента с мышечной дистрофией Дюшенна и *spina bifida* обратили внимание на то, что у данного пациента активные мышцы (*m. Biceps brachii*)

были повреждены намного больше, чем неактивные (m. Gastrocnemius) [11]. А. Mokhtarian и соавт. на модели (mdx-мышц) показали, что неподвижность мышц уменьшает некроз мышечных волокон в дистрофиндефицитных мышцах и что мышечные сокращения играют важную роль в дегенерации скелетных мышц [12]. С другой стороны, С. McDonald предположил, что для улучшения качества жизни пациенты должны иметь некоторую физическую активность для профилактики атрофии мышц и ряда осложнений, связанных с прогрессированием заболевания, а также для поддержания функции мелкой моторики [13].

R. Landish и соавт. в результате исследований модели mdx-мышц с добровольной и форсированной ходьбой пришли к выводу, что форсированные упражнения повреждают дистрофиндефицитные мышцы намного больше, чем добровольные упражнения [14]. Т. Marqueste и соавт., исследуя с использованием МРТ эффект первой и последующих попыток бега mdx-мышц в колесе с наклоном вниз, показали, что эксцентрические упражнения индуцируют повреждение мышц больше, чем любые другие виды упражнений. При этом не все мышцы повреждаются одинаково, что зависит от их анатомических свойств. Также авторы обнаружили, что повторение физических упражнений на низкой частоте и интенсивности меньше влияет на повреждение мышц и даже может уменьшить вероятность фиброза в дистрофиндефицитных мышцах из-за включения мышечной адаптации [15].

Т. Gaiad и соавт. обнаружили, что у собак породы золотистый ретривер с мышечной дистрофией (GRMD-собаки), выполнявших частые упражнения низкой интенсивности (свободная прогулка), было отмечено улучшение тарзального диапазона движения по сравнению с контрольной группой. Это может свидетельствовать о положительном влиянии частых упражнений низкой интенсивности на профилактику осложнений при заболевании [16].

К. Bushby и соавт., согласно полученным патофизиологическим данным, рекомендуют избегать силовых тренировок высокого сопротивления и эксцентричных упражнений для предотвращения дальнейшего повреждения мышечных волокон [17]. Вместо этого пациенты должны регулярно выполнять субмаксимальную функциональную укрепляющую деятельность, в том числе сочетать упражнения в бассейне и/или ежедневные индивидуальные занятия

лечебной физкультурой 2 раза в день по 12–15 мин с минимальной физической нагрузкой для предотвращения атрофии мышц [5].

А. Gomes и соавт. при исследовании морфологического эффекта пассивных растяжек на неподвижную (камбаловидную) мышцу у здоровых крыс отметили, что пассивные растяжки индуцировали повреждение мышечных волокон. По мнению авторов, пассивные растяжки должны с особой осторожностью назначаться пациентам с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна [18]. Опубликованные рекомендации К. Bushby и соавт. для пациентов с нервно-мышечными расстройствами включают комплекс активных и/или пассивных растяжек, которые, по мнению авторов, должны выполняться для предотвращения или уменьшения контрактур, как минимум, 4–6 раз в неделю [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реабилитационные методы лечения, включающие лечебную физкультуру, пассивные и активные растяжки, не могут привести к излечению прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна, но направлены на улучшение качества жизни пациентов, страдающих от этого заболевания, и уменьшение частоты осложнений болезни, в том числе на предотвращение мышечных, скелетных, сердечных нарушений в связи с потерей мышечной силы [5]. За последнее десятилетие проведено множество исследований эффективности и влияния реабилитационных методов на дистрофиндефицитные мышцы. Согласно мнению многих авторов, эксцентрические упражнения повреждают дистрофиндефицитные мышцы, и такой тип физических упражнений противопоказан для пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна. Также установлено, что добровольные упражнения и упражнения низкой интенсивности положительно влияют на предотвращение осложнений. Необходимо дальнейшее изучение реабилитационных методов, особенно по параметрам интенсивности, частоты, времени и типу упражнений, так как в настоящее время не существует медикаментозной терапии, способствующей полному излечению детей с мышечной дистрофией Дюшенна. В этой связи методы реабилитации играют важную роль в улучшении качества жизни и в профилактике осложнений прогрессирующего заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. <http://meduniver.com/Medical/Neurology/223.html>
2. <http://medbiol.ru/medbiol/contisdis/0001a6a1.htm#000c67b8.htm>
3. [http://en.wikipedia.org/wiki/Muscular\\_dystrophy](http://en.wikipedia.org/wiki/Muscular_dystrophy)
4. Brown R.H., Mendell J.R. Muscular Dystrophies and other muscle diseases. In: I.E. Braunwald (ed). Harrison's Principles

- of Internal Medicine, 15th edition, vol. 2. McGraw-Hill Professional Publishing 2001; 2529—2540.
5. *Gaiad T., Araujo K., Caromano F., Eduardo C.* Duchenne Muscular Dystrophy: Experimental models on Physical Therapy. In: M. Hegde (ed). Muscular Dystrophy [Internet], 2012. <http://www.intechopen.com/books/muscular-dystrophy/duchenne-muscular-dystrophy-experimental-models-on-physical-therapy>.
  6. *Царегородцев А.В., Сухоруков В.С.* Проблемы и перспективы таргетной терапии наследственных болезней у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2013; 4: 6—13. (Caregorodcev A.V., Suhorukov V.S. Problems and prospects of targeted therapy of hereditary diseases in children. Ros Vestn Perinatol i Pediat 2013; 4: 6—13.)
  7. <http://ru.wikipedia.org/wiki/>
  8. *Allen D.G., Whitehead N.P.* Duchenne muscular dystrophy-- what causes the increased membrane permeability in skeletal muscle? Int J Biochem Cell Biol 2011; 43: 3: 290—294.
  9. *Markert C.D., Ambrosio F., Call J.A. et al.* Exercise and Duchenne muscular dystrophy: toward evidence-based exercise prescription. Muscle Nerve 2011; 43: 4: 464—478.
  10. *Grange R.W., Call J.A.* Recommendations to define exercise prescription for Duchenne Muscular Dystrophy. Exercise and Sport Sciences Rev 2007; 35: 1: 12—17.
  11. *Kimura S., Kesawa M., Nomura K. et al.* Immobility reduces muscle fiber necrosis in dystrophin deficient muscular dystrophy. Brain & Development 2006; 28: 7: 473—476.
  12. *Mokhtarian A., Lefaucheur J.P., Even P.C. et al.* Hindlimb immobilization applied to 21-day-old mdx mice prevents the occurrence of muscle degeneration. J Appl Physiol 1999; 86: 3: 924—931.
  13. *McDonald C.M.* Physical activity, health impairments, and disability in neuromuscular disease. Amer J Physical Med & Rehabil 2002; 81: 11: 108—120.
  14. *Landisch R.M., Kosir A.M., Nelson S.A. et al.* Adaptative and nonadaptative responses to voluntary wheel running by mdx mice. Muscle Nerve 2008; 38: 1290—1303.
  15. *Marqueste T., Giannesini B., Fur Y.L. et al.* Comparative MRI analysis of T2 changes associated with single and repeated bouts of downhill running leading to eccentric-induced muscle damage. J Appl Physiol 2008; 105: 299—307.
  16. [http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v13n3/aop030\\_09.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v13n3/aop030_09.pdf)
  17. *Gomes A.R., Cornachione A., Salvini T.F. et al.* Morphological effects of two protocols of passive stretch over the immobilized rat soleus muscle. J Anatomy 2007; 210: 3: 328—335.

Поступила 31.03.14