

УДК 616.74-009.12+618.2-059+618.5-08

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У
БОЛЬНЫХ ДИСТРОФИЧЕСКОЙ И
ВРОЖДЕННОЙ МИОТОНИЕЙ**

Маремкулов Азамат Русланович
к.м.н.

Неврологическое отделение №1 Неврологического центра МУЗ Городская больница №2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение», Краснодар, Россия

Антипова Людмила Николаевна,
к.м.н.

Неврологическое отделение №1 Неврологического центра МУЗ Городская больница №2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение», Краснодар, Россия

В статье представлен обзор данных литературы по проблеме миотонии в акушерско-анестезиологическом аспекте. Кратко изложены основные генетические, клинические и диагностические критерии.

Ключевые слова: ДИСТРОФИЧЕСКАЯ МИОТОНИЯ РОССОЛИМО-ШТЕЙНЕРТА-КУРШМАННА-БАТТЕНА, ВРОЖДЕННАЯ МИОТОНИЯ, БОЛЕЗНЬ ТОМСЕНА, БОЛЕЗНЬ БЕККЕРА, БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ

UDC 616.74-009.12+618.2-059+618.5-08

**PECULIARITIES OF PREGNANCY
AND LABOUR IN PATIENTS WITH
DYSTROPHIC AND CONGENITAL
MYOTONY**

Maremkoulov Azamat Ruslanovich
Dr. Sc. (Med.)

Neurologic branch №1 of Neurologic centers of MEH City hospital №2 «The Krasnodar versatile medical-diagnostic association», Krasnodar, Russia

Antipova Liudmila Nikolaevna
Dr. Sc. (Med.)

Neurologic branch №1 of Neurologic centers of MEH City hospital №2 «The Krasnodar versatile medical-diagnostic association», Krasnodar, Russia

The literature data review of myotony in obstetric-anesthesiologic peculiarities. The basic genetic, clinical and diagnostic criteria have been given in brief.

Key words: DYSTROPHIC MYOTONY, ROSSOLIMO-STEINERT-CURSCHMANN-BATTEN, CONGENITAL MYOTONY, THOMSEN DISEASE, BECKER DIEASE, PREGNANCY, LABOUR

Миотонии входят в группу нервно-мышечных заболеваний, которые составляют наиболее значительную часть всей наследственной неврологической патологии человека [1]. Клинически миотония проявляется выраженными мышечными спазмами с последующим затруднением расслабления мышц, возникающими при целенаправленных движениях. Феномен представляет собой замедленную релаксацию мышцы после ее сокращения вследствие нестабильности мембраны мышечного волокна, приводящей к появлению повторяющихся разрядов сокращения мышцы вслед за одиночным стимулом или коротким периодом ее сокращения [1, 4, 5, 12]. Миотонии не входят в когорту абсолютно фатальных заболеваний, а степень инвалидизации у женщин, достигших фертильного возраста, может быть минимальной. Несмотря на часто встречающееся бесплодие у женщин с этой патологией, часть из них имеют возможность родить ребенка. В этом контексте представляют интерес сама возможность и особенности вынашивания беременности и рождения ребенка у женщин из семей с соответствующими генетическими аномалиями. Актуальными являются вопросы развития критических состояний во время беременности и родов у женщины и плода, влияния беременности на течение заболевания матери и особенностей течения беременности и развития плода при наличии заболевания у матери.

Дистрофическая миотония Россолимо-Штейнерта-Куршманна-Баттена (ДМ) - мультисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью патологического гена. Инцидентность составляет 3-5 случаев на 100 тысяч населения в России и 1 случай на 8 тысяч населения в Европе [1, 8, 9, 12]. В гендерном аспекте заболевание в 3 раза реже встречается у женщин [8], по другим данным оба пола поражаются с одинаковой частотой. ДМ связана с мутацией в нестабильном участке ДНК 19-й хромосомы (19q13.2-13.3) гена DMPK, что

выражается в патологической его амплификации, приводящей к увеличению числа копий тринуклеотидной последовательности цитозин-тимин-гуанин (CNG) от 50 до нескольких тысяч. В норме число повторов CNG варьирует от 5 до 37. ДМ - типичный вариант болезней «экспансии» повторов тринуклеотидных триплетов. Число повторов возрастает в последующих поколениях и коррелирует с более тяжелым течением заболевания. Количество повторов у ребенка при наследовании от матери возрастает в значительно большей степени, чем, если болезнь унаследована от отца. МД характеризуется прогрессирующим течением с вовлечением в патологический процесс многих органов и систем, не ограничиваясь лишь нервно-мышечным поражением. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования с феноменом антиципации, вариабельной, но высокой степенью пенетрантности мутантного гена, который отвечает за выработку миотонинпротеинкиназы - белка, локализуемого в скелетной и гладкой мышечной ткани, миокарде (волокна Пуркинье и вставочные диски кардиомиоцитов), а также центральной нервной системе (апикальная мембрана эпендимы и хориоидальных сплетений, синапсы мозжечка, гиппокамп, средний и продолговатый мозг) [1, 4, 5, 11]. Первые симптомы заболевания проявляются в различном возрасте, но наиболее часто в 16-20 лет [1, 6, 8, 9]. Клиника ДМ представлена полиорганным поражением с вовлечением в патологический процесс нервной, мышечной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также органа зрения [19]. Для данных пациентов характерными (с усугублением выраженности при охлаждении) являются напряжение мышц и затруднение движений из-за скованности, слабость лицевой и шейной мускулатуры и дистальных мышц конечностей, мышечная атрофия (удлиненное и утонченное лицо, тонкая шея, опущены веки и углы рта), снижение или исчезновение сухожильных рефлексов, возможна дисфагия [1, 4, 11, 12]. В результате нарушений перистальтики кишечника развивается мегаколон. Парез диафрагмы

и межреберных мышц приводят к гиповентиляции и рецидивированию бронхолегочных заболеваний, а также артериальной гипоксемии, гиперкапнии и легочной гипертензии [6, 8, 22]. В развернутой картине болезни у 65% пациентов развивается тяжелая кардиомиопатия с поперечной блокадой, желудочковыми аритмиями, приступами Морганьи-Адамса-Стокса и сердечной недостаточностью [6]. Кроме того, ДМ может сопровождаться ранней лобно-теменной алопецией, гипогонадизмом (тестикулярной атрофией), импотенцией и азооспермией у мужчин, нарушением менструального цикла, бесплодием и гирсутизмом у женщин, гиперинсулинизмом или сахарным диабетом, гипотиреозом, атрофией надпочечников и нарушением секреции гормона роста [5, 6, 8, 13, 18, 20]. Для 85% больных типична катаракта [4, 8, 19, 20], которая может быть единственным манифестным симптомом. Около 30% пациентов с ДМ имеют различные психоневрологические отклонения, проявляющиеся гиперсомнией, обструктивными сонными апноэ, апатией, снижением IQ и когнитивных способностей [1, 5, 6, 8, 9, 21]. Помимо генетического картирования (достоверно устанавливающего диагноз) и характерной клинической картины, при ДМ имеются некоторые отличительные лабораторно-инструментальные и нейрофизиологические диагностические особенности. Специфическим нейрофизиологическим маркером для данной группы заболеваний является миотоническая реакция - снижение скорости проведения импульса по эфферентным волокнам периферических нервов с уменьшением числа функционирующих двигательных единиц при электронейромиографическом обследовании [1, 8, 15]. При биохимическом исследовании может наблюдаться незначительное повышение уровня креатининфосфокиназы сыворотки крови [5, 8]. Инструментальные исследования выявляют у этих пациентов в 40-50% случаев дегенерацию желтого пятна с деколорацией дисков зрительных нервов и пигментную ретинопатию при осмотре глазного дна; истончение кортикального слоя и остеопороз при рентгенологическом исследо-

вании трубчатых костей; дегенеративно-дистрофические изменения головного мозга, проявляющиеся уменьшением объема больших полушарий, гипофиза и мозолистого тела, увеличением размеров желудочков мозга, а в 45% случаев лейкоареозом при проведении магнитно-резонансная томографии [1, 4, 5, 6, 14, 17, 20]. В биопсийном материале определяются необычно маленькие волокна I типа в сочетании с необычно большими волокнами II типа, при этом примерно в 20% случаев выявляется доминирование волокон I типа, а в 25% случаев - дефицит волокон II типа [8, 11].

Планирование беременности должно осуществляться с обязательным медико-генетическим консультированием, позволяющим определить риск рождения больного ребенка. Вероятность рождения больного ДМ ребенка составляет 1:2 (50%) при наличии этого заболевания у предыдущего ребенка, 1:12 (8,3%) при имеющейся миотонии у отца и 1:4 (25%), если миотонией больна мать [1, 3, 12]. Если мать несет 100 нуклеотидных повторов, имеется 90% риска, что у ее ребенка будет 400 повторов и более. По данным, приводимым Вельтищевым Ю.Е. с соавт. [8], число тринуклеотидных повторов у потомства, превышающее 100, тесным образом связано с тем, кто из родителей страдает МД - отец или мать. Если болен отец, повышение числа копий более 100 наблюдается в 92% случаев, если больна мать - в 44% случаев. В период беременности возможны пренатальная диагностика генетической аномалии применением ДНК-анализа и решение вопроса о возможности пролонгирования беременности [1, 9]. С учетом полиорганности поражения при ДМ, включающего возможность патологии репродуктивной системы, могут возникать трудности с наступлением беременности, что потребует привлечения дополнительных технологий для зачатия, успешного прогрессирования беременности и рождения ребенка. В связи с наличием при данном заболевании феномена антиципа-

ции, потенциальным родителям необходимо в полной мере разъяснить возможность более тяжелого проявления болезни у ребенка.

Течение беременности на фоне ДМ характеризуется высоким риском (до 50%) самопроизвольного аборта и преждевременных родов. Во время беременности отмечается учащение миотонических спазмов, нарастание мышечной слабости и ухудшение соматического статуса [1, 10]. Для компенсации возможных умеренных дыхательных нарушений, обусловленных поражением дыхательных мышц, целесообразно рекомендовать такому беременным физиологически более благоприятное положение (например, на левом боку) для обеспечения большей экскурсии грудной клетки и дыхательного объема.

Период родов у женщин, страдающих ДМ, характеризуется рядом особенностей, как в отношении матери, так и ребенка. Возможно значительное удлинение периода родов, развитие послеродовых кровотечений вследствие гипотонии и атонии матки, задержки частей последа в матке [10]. Возможно предлежание плаценты. Особо следует отметить у больных ДМ высокий риск развития такого жизнеугрожающего состояния, как злокачественная гипертермия при проведении анестезиологического пособия с применением наркотических анальгетиков и общей анестезии. Деполяризующие (лептокураре) мышечные релаксанты (препараты суксаметония - дитилин, листенон, миорелаксин, сукцинилхолин) оказывают холиномиметическое действие, блокируя N-холинорецепторы, вызывают миотонические спазмы при любой форме миотонии. В необходимых случаях следует предпочесть недеполяризующие (пахикараре) миорелаксанты (аминоэстеразы - рапакурониум, рокурониум, пипекурониум, панкурониум, векурониум, доксакуриум; производные бензилизохинолина - мивакуриум, атракуриум, цисатракуриум), которые, являясь антагонистами ацетилхолина, взаимодействуют с N-холинорецепторами и парализуют нервно-

мышечную передачу, чем исключают возможности деполяризации концевой пластины (постсинаптической мембраны) и возбуждения мышечного волокна. Такая ситуация может потребовать продленной искусственной вентиляции легких. Наиболее предпочтительна регионарная анестезия обезболивания родов, которая не устраняет миотонических спазмов. В случаях необходимости купирования мышечных спазмов может быть применена перидуральная анестезия. При тяжелых формах ДМ, сопровождающихся выраженной мышечной слабостью, возможно возникновение гиперкалиемических аритмий, что требует пристального наблюдения с обязательным контролем ЭКГ и уровня калия в крови [2, 7, 10, 16]. Купирование мышечных спазмов возможно назначением новокаинамида; с ограничениями (исключив I триместр беременности и период грудного вскармливания) диакарба и антагонистов кальция [1, 7]. Хинидин и дифенин эффективны, но не могут использоваться при беременности [7, 10]. Категорически противопоказаны больным миотонией наркотические анальгетики, недеполяризующие миорелаксанты, сукцинилхолин, препараты калия и калийсберегающие диуретики, β -адреноблокаторы и статины [1, 7, 10, 16].

Возможно рождение ребенка не только с классической, но и с врожденной формой ДМ, которая является тяжелым и прогностически неблагоприятным заболеванием с высоким (до 16%) уровнем смертности у этих новорожденных вследствие тяжелой кардиомиопатии или несвоевременного протезирования дыхательной функции [1, 10]. Новорожденный ребенок имеет отличительные стигмы, позволяющие заподозрить врожденную миотонию: лицевая диплегия (необычно острый рот, верхняя губа в виде перевернутой «V»), генерализованная мышечная гипотония, деформация суставов, артрогрипоз, слабость диафрагмы и межреберных мышц [1, 9]. В таких случаях встает вопрос о проведении немедленной интубации и ИВЛ

продолжительностью до 4 недель. У выживших детей отдаленный прогноз остается серьезным в связи с задержкой психического развития и быстрым прогрессированием клинических проявлений ДМ [1, 5, 9].

Таким образом, беременная женщина, страдающая ДМ, требует особого внимания в период пролонгирования беременности и особого протокола ведения родов. Рождение ребенка у больной ДМ женщины сопряжено с высоким риском наличия у новорожденного врожденной дистрофической миотонии с вероятной необходимостью оказания ему реанимационных мероприятий в постпартальном периоде.

Врожденная миотония (ВМ) является гетерогенным по типу наследования заболеванием, имеет одинаковое по частоте представление у обоих полов [3], встречается в 0,3-0,7 случаях на 100 тысяч населения [9] и характеризуется миотонической скованностью и истинной мышечной гипертрофией. В подавляющем большинстве случаев ВМ является спорадическим заболеванием как проявление первичной мутации гена [1, 4, 9], а в четверти случаев носит наследственный характер с аутосомно-доминантным (болезнь Томсена) типом наследования (19%) или аутосомно-рецессивным (болезнь Беккера) типом (6%). Для всех наследуемых форм болезни мутантный ген картирован в хромосомном участке 7q23-35 [1, 6, 8]. Заболевание имеет доброкачественное течение и не приводит к инвалидизации. Косвенным признаком, позволяющим заподозрить наличие ВМ у плода, является его малая подвижность. В неонатальном периоде врожденная миотония проявляется изменением голоса во время плача, ребенок задыхается, после плача мышцы лица очень медленно расслабляются [9]. Чаще всего первые проявления ВМ наблюдаются при аутосомно-доминантной форме в раннем (1-3 годы жизни), а при аутосомно-рецессивной форме - в школьном (8-10 лет) возрасте [4, 9]. В случаях позднего начала заболевания первыми страдают мышцы нижних конечно-

стей, а в последующем к ним присоединяются и верхние, возможно вовлечение в процесс жевательных мышц, мышц языка и шеи [1, 6]. Другими проявлениями ВМ могут быть спазм и гипертрофии скелетной мускулатуры. Специфичным клиническим признаком является симптом повышенной механической возбудимости мышц - перкуссионные миотонические «бугорок» и «ровик» [4, 5, 9]. У таких пациентов выявляется атлетическое телосложение с хорошо развитой рельефной мускулатурой в сочетании с мышечной слабостью [9] и снижением общего рефлексогенного фона [1, 6, 8, 9]. В случае подозрения на наличие ВМ пациентам проводится клинко-лабораторное исследование, включающее, при необходимости, биопсию мышц. Диагностика заболевания базируется на результатах электромиографического исследования. Игольчатая миография регистрирует переменную частоту повторных осцилляций в пределах от 20 до 80 циклов в 1 секунду от момента первоначального введения иглы в мышцу и до начала произвольного ее сокращения, выявляются двухфазные пики потенциалов длительностью менее 5 мс и позитивные волны - менее 50 мс [1, 5, 8]. Активность креатининфосфокиназы сыворотки у таких пациентов в пределах нормы [4, 6, 9]. В мышечных биоптатах как при доминантной, так и при рецессивной форме заболевания не обнаруживаются волокна ПВ типа, но характерна гипертрофия мышечных волокон [8]. Достоверно диагностика ВМ осуществляется на основании медико-генетического консультирования.

При планировании беременности в семье, где имеются больные ВМ родственники, для установления диагноза и определения показаний к пролонгированию беременности проводится медико-генетическое консультирование и ДНК-анализ, позволяющий проводить пренатальную диагностику, а также выявлять среди потенциальных родителей асимптомных носителей заболевания [8]; вероятность рождения больного ребенка рассчиты-

вается в каждом конкретном случае с учетом данных генеалогического древа и имеющейся в семье формы болезни. С учетом возникновения ВМ вследствие первичной спорадической мутации гена примерно в 75% случаев, у фенотипически и генотипически здоровых родителей может родиться больной ребенок.

Течение беременности при ВМ благоприятно, хотя и может наблюдаться ухудшение в состоянии пациенток, выражающееся в учащении мышечных спазмов и общей слабости [10]. Частота акушерских осложнений у данных больных не выше, чем в общей популяции [10]. Это объясняется тем, что при врожденной миотонии имеется поражение только скелетных мышц, а миометрий остается интактным.

Роды при ВМ протекают, как правило, благоприятно. Особенности оказания анестезиологического пособия этим больным аналогичны тем, что имеются при ДМ и описаны в предыдущем разделе [2, 10, 16].

В случае рождения больного ВМ ребенка в ситуации отсутствия наследственного отягощения анамнеза и у фенотипически здоровых родителей, необходимо оказание адекватной помощи новорожденному: обеспечение нормального дыхания и купирование мышечных спазмов. В дальнейшем в подобных ситуациях стоит вопрос определения данного случая как спорадической мутации гена или наследственного заболевания, переданного от родителей с аутосомно-доминантной формой болезни при низкой экспрессивности гена либо по аутосомно-рецессивному типу наследования. Родителям больного ВМ ребенка должно быть предложено медико-генетическое консультирование, позволяющее получить достоверный ответ на указанный вопрос.

Литература

1. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: в 3 т. / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. - М.: Медицина, 2001. - Т. 1. - 744 с.
2. Бутров А.В., Шифман Е.М., Филиппович Г.В. Применение мышечных релаксантов у беременных рожениц и родильниц (Обзор литературы) // Новости науки и техники Сер. мед. вып. Реаниматология. Интенсивная терапия. Анестезиология / ВИНТИ. - 2003. - №1. - 87 с.
3. Внутренние болезни: в 10 кн.: Пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. - М.: Медицина, 1993. - Кн. 2. - 544 с.
4. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы: руководство для врачей. - М.: Издательство «Эйдос Медиа», 2002. - 832 с.
5. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Никифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. - М.: Медицина, 1999. - 880 с.
6. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е. и др. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник. - М.: Практика, 1996. - 416 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. - Харьков: Торсинг, 1998. - Т. 1. - 560 с.
8. Наследственные болезни нервной системы: руководство для врачей / Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. - М.: Медицина, 1998. - 496 с.
9. Руководство по детской неврологии / Под ред. В.И. Гузевой. - СПб: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, 1998. - 496 с.
10. Шифман Е.М., Флока С.Е., Ермилов Ю.Н. Заболевания нервной системы у беременных: акушерские и анестезиологические аспекты ведения родов: методические рекомендации // Республиканский перинатальный центр, г.Петрозаводск. Московский областной перинатальный центр, г.Балашиха, 2005. - 20 с.
11. Bassez G., Attarian S., Laforet P. et al. Proximal myotonic myopathy (PROMM): clinical and histology study // Rev. Neurol. — 2001. — Vol. 157. — P. 209-218.
12. Day J.W., Ricker K., Jacobsen J.F. et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum // Neurol. — 2003.— Vol. 60, № 4.— P. 657-664.
13. Griggs R.C., Pandya S., Florence J.M. et al. Randomized controlled trial of testosterone in myotonic dystrophy // Neurology. — 1989. — Vol. 39. — P. 219-222.
14. Hund E., Jansen O., Koch M. et al. Proximal myotonic myopathy with MRI white matter abnormalities of the brain // Neurology. — 1997. — Vol. 48. — P. 33-37.
15. Lazarus A., Varin J., Ounnoughene Z. et al. Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 1041-1046.
16. Meola G., Sansone V. Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies // Neurol. Sci. — 2000. — Vol. 21, № 5. — P. 953-961.
- Phillips M.F., Harper P.S. Cardiac disease in myotonic dystrophy // Cardiovasc. Res. — 1997. — Vol. 33, № 1. — P. 13-22.
17. Ogata A., Terae S., Fujita M., Tashiro K. Anterior temporal white matter lesions in myotonic dystrophy with intellectual impairment: an MRI and neuropathological study // Neuroradiology . — 1998. — Vol. 40. — P. 411-415.
18. Savkur R.S., Philips A.V., Cooper T.A. et al. Insulin receptor splicing alteration in myotonic dystrophy type 2 // Am. J. Hum. Genet. — 2004. — Vol. 74. — P. 1309-1313.

19. Schneider C., Reiners K., Toyka KV. Myotonic dystrophy (DM/Curschmann-Steinert disease) and proximal myotonic myopathy (PROMM/Ricker syndrome). Myotonic muscle diseases with multisystemic manifestations // *Nervenarzt*. — 2001. — Vol. 72, № 8. — P. 618-624.
20. Udd B., Krahe R., Wallgren-Pettersen Falck B., Kalimo H. Proximal myotonic dystrophy — a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss, and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic disorders // *Neuromuscul. Disord.* — 1997. — Vol. 7. — P. 217-228.
21. Wilson B.A., Balleny H., Patterson K., Hodges J.R. Myotonic dystrophy and progressive cognitive decline: a common condition or two separate problems? // *Cortex*. — 1999. — Vol. 35. — P. 113-121.
22. Zifko U.A., Hahn A.F., Remtulla H. et al. Central and peripheral respiratory electrophysiological studies in myotonic dystrophy // *Brain*. — 1996. — Vol. 119. — P. 1911-1922.