

# ОСТЕОПОРОЗ У ДЕТЕЙ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ (ПМД) ДЮШЕННА: ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

**Е.В. Тозлиян, педиатр-эндокринолог, генетик, к. м. н., Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва**

**Ключевые слова:** дети, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, остеопороз, диагностика, лечение

**Keywords:** children, progressing Duchenne muscular dystrophy, osteoporosis, diagnostics, treatment

Первое наблюдение псевдогипертрофической миопатии принадлежит Е. Meryon (1852). G.V.A. Duchenne в 1861 году описал больного с псевдогипертрофическим мышечным параличом, обратив внимание на необычное сочетание – увеличение икроножных мышц с прогрессирующей мышечной слабостью. Частота ПМД Дюшенна варьирует от 9,7 до 32,6 на 100 тыс. живорожденных мальчиков. Высокая распространенность заболевания в популяции в значительной мере связана со значительной частотой новых мутаций [1].

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу. Около 1/3 случаев является результатом новых мутаций [Saito K. et al., 1992]. В генетических исследованиях было установлено, что болезнь сцеплена с локусом Хр21. У 8–10% больных установлено наличие интерстициальных делеций хромосомы Хр21 [Patil S.R., 1985; Wilcox D.E., 1986]. Одним из важнейших достижений молекулярной генетики явилась идентификация гена прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна [Koenig M., 1987] и продук-

та гена – дистрофина и его изоформ [Hoffman E.P. et al., 1988]. Этот ген имеет более 70 экзонов, кодируемый этим геном дистрофин состоит из 3685 аминокислот. Мутации, приводящие к полному нарушению синтеза дистрофина, проявляются клиническим фенотипом прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна [Saito K. et al., 1992]. Установлено, что 54–65% случаев болезни обусловлены делециями гена дистрофина [2]. Локализация делеций гена дистрофина предопределяет риск повторного заболевания в семье. В случае проксимальных делеций повторный риск

заболевания составляет 30%, тогда как при дистальных делециях – 4% [Passos-Buenos M.R. et al., 1992].

### КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

Основными диагностическими признаками прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна являются:

- рецессивный, сцепленный с X-хромосомой тип наследования;
- начало заболевания в возрасте 2–5 лет;
- слабость и атрофии мышц тазового и плечевого пояса, проксимальных отделов верхних конечностей;
- псевдогипертрофии преимущественно икроножных мышц;
- кардиомиопатия;
- выраженные костно-суставные изменения (сколиоз, поясничный гиперлордоз, деформации грудной клетки и стоп, контрактуры крупных суставов, остеопороз [3]);
- признаки первичной мышечной дистрофии в биоптатах скелетных мышц;
- первично-мышечный характер изменений при электромиографическом исследовании;
- МРТ-паттерн при исследовании мышц;
- быстро прогрессирующее течение с глубокой инвалидизацией к 10–15 годам.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

ПМД Дюшенна необходимо дифференцировать от других псевдогипертрофических форм прогрессирующих мышечных дистрофий, врожденной дисплазии тазобедренных суставов, витамин-D-резистентного рахита и др.

Таким образом, ПМД Дюшенна – тяжелое наследственное нервно-мышечное заболевание. У большинства больных с ПМД Дюшенна выражена костная патология, наиболее типичными в ранних стадиях заболевания являются сколиоз, поясничный лордоз, деформации грудной клетки, остеопения. Прогрессирование миодистрофического процесса, а также прием глюкокортикостероидов (используются при этом заболевании с целью снижения степени прогрессирования патологического процесса) усугубляют костно-сустав-



ные нарушения, приводя к выраженному остеопорозу. Систематизация уникальных случаев сочетаний болезни с различными патологическими состояниями имеет исключительно важное значение для изучения клинического полиморфизма и возможной генетической гетерогенности заболевания, поиска наиболее эффективных симптоматических средств терапии с целью улучшения качества жизни больных с этим тяжелым заболеванием [4].

**Целью работы** было: исследовать показатели фосфорно-кальциевого обмена, степень остеопороза у детей с ПМД Дюшенна, оценить влияние комплексной терапии метаболитами витамина D, препаратами кальция и фосфора на показатели фосфорно-кальциевого обмена, минеральной плотности кости (МПК) и маркеров костного метаболизма у детей с ПМД Дюшенна в сравнении с пациентами, не получавшими лечения.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 25 детей с ПМД Дюшенна (диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом) в возрасте 9–15 лет. 15 детей (1-я группа) регулярно получали терапию метаболитами витамина D, препаратами кальция и фосфора; 10 детей (2-я группа) – терапию метаболитами витамина D, препаратами кальция и фосфора не получали (или данное лечение было несистематическим). Для оценки показателей фосфорно-кальциевого обмена исследовали уровень общего и ионизированного кальция, фосфора крови и кальция в суточной моче по общепринятой методике.

Содержание 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D), паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови определяли методом ИФА-наборов (США). Для оценки состояния костного обмена определяли уровень остеокальцина (ОК), С конечного телопептида коллагена I-го типа (СТх). МПК определяли в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедренной кости и в дистальном отделе лучевой кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) – денситометрии.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

У 23 детей (92%) показатели общего, ионизированного кальция и фосфора были в норме. У 2 детей (8%) отмечалась гипокальциемия. 40% детей имели повышенный уровень ОК и СТх. Содержание 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D) у 80% детей с ПМД Дюшенна было значительно снижено. Вторичный гиперпаратиреоз отмечался в 60% случаев. Остеопения (по данным денситометрии) у детей с ПМД Дюшенна выявлена в 60% случаев, остеопороз – в 32% случаев.

В 1-й группе через 12 месяцев после начала лечения (комплексная терапия активными метаболитами витамина D, препаратами кальция и фосфора) выявлена достоверная положительная динамика уровня паратиреоидного гормона крови от  $101 \pm 5,1$  пг/мл до  $65 \pm 7,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), в то время как во 2-й группе динамика отсутствовала ( $98,6 \pm 4,7$  пг/мл и  $96,2 \pm 3,1$  пг/мл). При исследовании маркеров костного метаболизма выявлена нормализация уровня СТх от  $0,88$  ( $0,6; 1,1$ ) нг/мл исходно до  $0,45$  ( $0,3; 0,6$ ) нг/мл через 12 месяцев и ОК от  $44,5$  ( $31,6; 54$ ) нг/мл до  $27,6$  ( $16,5; 34,1$ ) нг/мл ( $p < 0,05$ ) в 1-й группе (на терапии). Во 2-й группе также отмечалось исходное повышение костных маркеров, которые через год оставались в прежних пределах (СТх  $0,74$  ( $0,6; 0,9$ ) нг/мл исходно и  $0,78$  ( $0,6; 1$ ) нг/мл через 12 месяцев). ОК исходно  $39,6$  ( $28,1; 47$ ) нг/мл и  $36,5$  ( $34,4; 52,4$ ) нг/мл через 12 месяцев.

В группе лечения в поясничном отделе позвоночника, дистальном отделе лучевой кости, проксимальном отделе бедренной


кости выявлен достоверный прирост МПК на 8% по Z-критерию через год. Во 2-й группе статистически значимых изменений МПК не выявлено.

### ВЫВОДЫ

1. Изменение состояния костного обмена, остеопения и остеопороз, вторичный гиперпаратиреоз у детей с ПМД Дюшенна выявлены в большинстве случаев.

2. У детей с ПМД Дюшенна отмечалось выраженное снижение уровня 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D<sub>3</sub>) в крови, что требует незамедлительного назначения лечебных доз витамина D.

3. С целью коррекции дефицита витамина D, остеопения и остеопороза у детей с ПМД Дюшенна целесообразно использовать комплексное лечение – препараты кальция и фосфора, активные метаболиты витамина D.

4. В перспективе необходимо проведение исследований по использованию в терапии остеопороза у детей с тяжелыми заболеваниями (ПМД Дюшенна) таких эффективных препаратов, как бисфосфонаты (в настоящее время их использование ограничено в детской практике). 

### Список литературы:

1. Бадалян Л.О., Темин П.А., Никанорова М.Ю. и др. Ранняя диагностика и лечение прогрессирующих мышечных дистрофий: Методические рекомендации. Москва: МЗ СССР, 1989, 49 с.

2. Малыгина Н.А. Молекулярно-генетические исследования миодистрофии Дюшенна и Бекера. Корреляции тяжести заболевания с типом делеции // Молекулярная диагностика наследственных болезней и медико-генетическое консультирование. М., 1995, т. 2, с. 5–13.

3. Carter D.R., Bouxsein M.L., Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data // J. Bone Miner. Res., 1992; 7: 135–7.

4. Bianchi M.L., Biggar D., Bushby K. et al. Endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy // J. Neuromuscular Disorders, 2011; 21: 298–303.