

А.В. Шатилло

Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков

Показания и эффективность кортикостероидной терапии у больных мышечной дистрофией Дюшенна в стадиях поздней сохраненной и утраченной способности к самостоятельному передвижению. Анализ серии наблюдений

В настоящее время кортикостероиды (КС) являются единственной группой лекарственных препаратов, длительное применение которых обеспечивает замедление прогрессирующего снижения мышечной силы и нарушения двигательных функций у лиц с мышечной дистрофией Дюшенна — фатального наследственного заболевания, поражающего поперечно-полосатые мышцы. Однако степень эффективности и безопасности применения КС в определенных клинических ситуациях требует научно-практического подтверждения. В частности, нуждается в доказательствах клиническая целесообразность применения КС у детей, потерявших способность к самостоятельному передвижению. Проведен ретроспективный анализ результатов применения КС в течение 1 мес у 8 больных в стадии утраченной способности к самостоятельному передвижению и в поздней амбулантной стадии. В анализ не включали детей с ожирением и нарушением углеводного обмена. Сделан вывод о целесообразности и безопасности пробного 1-месячного курса КС у всех пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна в данной стадии заболевания, которые не имеют противопоказаний к применению КС.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна; кортикостероиды; безопасность; эффективность; показания к терапии; биопсия мышц; иммуногистохимия; ютрофин.

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — хроническое наследственное заболевание, характеризующееся постепенной утратой мышечной ткани и быстро прогрессирующей потерей двигательных функций. Заболевание обусловлено мутациями гена *DMD* (Duchenne Muscular Dystrophy gene), который кодирует структурный белок мышц дистрофин, ответственный за «амортизацию» механических нагрузок на миоциты. Ген *DMD* локализуется в поло-вой хромосоме X, что обуславливает рецессивное, сцепленное с полом, наследование.

Клиника заболевания достаточно типична и впервые была описана Е. Мегуоп еще в 1852 г., детальное систематическое изучение серии случаев выполнил Гийом Бенджамин Аманд Дюшенн (Guillaume Benjamin Amand Duchenne) десятилетием позже. Мальчики, унаследовавшие от матери X-хромосому с мутантным геном, в раннем возрасте, как правило, имеют некоторую задержку этапов двигательного развития, осваивая ходьбу к 1,5–2,5 годам. В среднем к 4–6 годам их двигательные навыки продолжают развиваться и улучшаться. После этого этапа ребенок достигает периода «плато» — относительной стабилизации двигательных функций, мышечной силы и выносливости. Продолжительность этапа плато не превышает 1 года и чаще всего

составляет несколько месяцев. На этих этапах у многих ребят формируется характерный «атлетический» фенотип с преобладанием псевдогипертрофии икроножных мышц. Отмечен своеобразный характер бега больных детей — их бег представляет собой как бы подпрыгивание на носках одной ноги с быстрой поочередной сменой ног.

Этап плато сменяется периодом угасания двигательных функций, который, в зависимости от характера мутации и внешних факторов, завершается потерей способности к самостоятельному передвижению (у части больных — уже с 8-летнего возраста). К 13 годам без соответствующей терапии практически все больные МДД теряют способность к самостоятельному передвижению.

В настоящее время, несмотря на детальное изучение молекулярно-биологических механизмов МДД, почти двухвековой опыт клинических наблюдений и интенсивную разработку перспективных терапевтических подходов, предложенных в последнее десятилетие, современная прикладная медицина располагает лишь симптоматической терапией и лечением кортикостероидами (КС) при МДД. Относительная эффективность тех или иных методик и подходов зачастую не имеет более высокого уровня доказательности, чем мнения экспертов. Одним из немногих исклю-

чений из этого правила является КС-терапия, эффективность которой подтверждена несколькими рандомизированными клиническими испытаниями (Manzur A.Y. et al., 2008).

Экспериментальные исследования на моделях МДД у животных показывают второстепенную роль иммуносупрессивного действия КС в их позитивном модифицирующем влиянии на течение болезни (Fisher I. et al., 2005; Baltgalvis K.A. et al., 2009; Vandenburgh H. et al., 2009). По-видимому, этот эффект, в первую очередь, обусловлен неким прямым стимулирующим влиянием на контрактильную способность миоцитов, что, в свою очередь, продлевает период двигательной активности на уровне, близком к нормальному. Со своей стороны, сохраненная способность к передвижению и поддержание вертикального положения тела вследствие общих физиологических закономерностей дольше поддерживают функциональное состояние других жизненно важных систем организма.

Следует отметить, что, хотя нам не удалось выявить ни одной публикации, где бы ставились под сомнение необходимость и эффективность применения КС при МДД, остается множество нерешенных вопросов относительно предпочтений тех или иных терапевтических стратегий их назначения в определенных клинических ситуациях.

Одним из таких вопросов является вопрос о назначении КС больным, утратившим способность к самостоятельному передвижению, и лицам с сохраненной остаточной способностью к передвижению на небольшие расстояния.

Практическая и теоретическая важность решения этого вопроса очевидны, но для Украины эта важность усиливается некоторыми особенностями менталитета и оказания медицинской помощи этой категории больных. Во-первых, достаточно большая доля пациентов подходит к установлению диагноза и осознанию его значения именно в тех стадиях МДД, когда становится понятно — диагноз верен, чуда не происходит, и ребенок уже не может ходить. Во-вторых, в сознании большей части населения живет глубоко укоренившийся страх и убежденность относительно вреда гормонов, этот страх поддерживает многими медицинскими работниками — как малознакомыми с МДД, так и имеющими представление об этом заболевании.

В самом деле, потенциальные и неизбежные побочные эффекты КС достаточно хорошо известны и никем не оспариваются. Искусство врача, применяющего в своей практике КС, заключается в способности предотвращать или минимизировать их нежелательные эффекты. Врач, не владеющий необходимым опытом применения КС в своей практике, должен строго придерживаться действующих клинических протоколов лечения — суеверия, некомпетентность и интуиция не должны лежать в основе выбора стратегии лечения.

Цель представленного анализа — предварительная оценка вариабельности клинической эффективности применения КС, выявление различных подгрупп больных МДД в стадиях потери способности к передвижению и возможных клинических и параклинических предикторов эффективности КС для дальнейшего изучения вопросов эффективности в проспективных исследованиях.

Объект и методы исследования

Характеристика больных. В анализ включены данные обследований детей, с диагнозом МДД, верифицированным иммуногистохимическим или молекулярно-генетическим методами, без стероидной терапии в течение 1 года до получения рекомендаций по приему КС в клинике ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины». Также критериями включения в данный анализ были либо полная утрата способности к самостоятельному передвижению, либо быстро прогрессирующее (в течение 3–6 мес) учащение падений и уменьшение выносливости к прохождению коротких расстояний (до 30–40 м). Критерием исключения являлось наличие ожирения и нарушение обмена углеводов на момент решения вопроса о назначении КС.

Количество больных, состояние которых соответствовало вышеописанным критериям, составило 8, их средний возраст составил $10,8 \pm 1,3$ года, а возраст утраты способности к самостоятельному передвижению $10,0 \pm 1,0$ года (табл. 1).

Для общей оценки функционального состояния мальчиков при осмотре исследователем использовалась шкала North Star (The North Star Ambulatory Assessment (NSAA) — Амбулаторное обследование «Северная звезда» (Mazzone E.S. et al., 2009). Для самостоятельной «экспресс-оценки» влияния КС на мышечную силу и выносливость рекомендовался тест с подъемом груза массой 125 г при удержании его в кисти и при сгибании руки в локте, с опорой на локоть. При достаточной для подъема груза силе учитывалось количество подъемов до умеренной субъективно переносимой усталости. Также проведен ретроспективный анализ физикального обследования, результатов функциональных тестов и данных патоморфологического исследования мышц. Патоморфологическое исследование

мышцы проводили на этапе верификации диагноза в группе больных без установленной мутации гена при молекулярно-генетическом исследовании.

Основная цель забора биоптата мышцы — иммуногистохимическое подтверждение наличия дистрофинопатии путем проведения соответствующих реакций с моноклональными антителами к N- и C-участкам дистрофина (производство «Novocastra», Великобритания). Кроме того, проводились реакции с моноклональными антителами к другим структурным протеинам миоцитов — ютрофину, альфа-саркогликану и спектрину. Параллельно выполнялись стандартное окрашивание гематоксилин/эозином и окрашивание толуидиновым синим. Для исследования брали участок дельтовидной мышцы более слабой руки или, при отсутствии убедительной разницы, — недоминантной руки.

КС назначали в стандартной дозе — 0,75 мг/кг/сут, по ежедневной схеме с соответствующими рекомендациями по приему препаратов кальция, профилактике контрактур, дозированной физической активности и рациону питания.

Результаты и их обсуждение

В табл. 2 представлены результаты опроса и тестирования всех семей в период 1 мес после начала терапии КС.

Ни у одного из больных не отмечалось значимой и объективно задокументированной патологии, которую можно было бы связать с применением КС.

Один пациент стал предъявлять жалобы на боль в груди, которую мать связывала с применением КС, прекратившуюся вскоре после отмены приема препаратов.

У 6 больных отмечалось значительное усиление аппетита, у всех имела место прибавка массы тела разной степени.

У 4 (50%) больных отмечалось повышение показателей по функциональной

Таблица 1

Характеристика больных, отобранных для ретроспективного анализа эффективности КС				
Идентификационный номер больного; возраст на момент назначения КС, лет	Возраст на момент установления диагноза, лет	Возраст начала очевидной деградации способности к самостоятельному передвижению, лет	Прием КС в анамнезе	Возраст полной утраты способности к самостоятельному передвижению, лет
№ 1; 12	6	9	–	10
№ 2; 10	10	9	–	Сохранена
№ 3; 10	8	6	–	8
№ 4; 13	7	12	+	Сохранена
№ 5; 12	6	9	–	11
№ 6; 10	5	9	–	10
№ 7; 11	7	9	–	11
№ 8; 9	5	9	–	10

Таблица 2

Динамика некоторых показателей через 1 мес после терапии КС					
Идентификационный номер больного; возраст на момент назначения КС, лет	Количество баллов по функциональной шкале North Star до применения КС	Количество баллов по функциональной шкале North Star после применения КС	Экспрессия ютрофина*	Прирост массы тела за 1 мес, %	Субъективная оценка динамики состояния родителями (+/–)
№ 1; 12	2	2	↑↑	0,72	++
№ 2; 10	18	24	–**	1,05	++
№ 3; 10	2	2	Норма	1,56	+/-
№ 4; 13	32	31	↑	1,23	+
№ 5; 12	9	12	↑↑↑	0,89	–
№ 6; 10	12	10	Норма	1,68	–
№ 7; 11	13	15	↑	1,12	+/-
№ 8; 9	11	11	Норма	2,14	+/-

*Полуколичественная оценка по интенсивности окрашивания препарата, обработанного моноклональными антителами к ютрофину. **Биопсия не выполнялась, поскольку диагноз был верифицирован молекулярно-генетическим исследованием. ++Выраженный положительный эффект; +некоторое улучшение; +/- без динамики; – ухудшение.

шкале North Star от 1 до 6 баллов. В 1 случае показатель снизился на 1 балл, в 3 — остался без изменений.

Тест с подъемом груза с фиксированной массой во всех случаях показал прирост силы/выносливости, то есть количество повторов возрастало на 15–110%.

Анализ биоптатов во всех случаях показал выраженные дистрофические изменения ткани мышц с преобладанием соединительной и жировой ткани. Мышечные волокна, сохранившиеся в незначительных количествах, имели признаки некроза и регенерации (рис. 1).

Для дальнейших клинико-структурных сопоставлений среди других структурных белков (кроме дистрофина), наиболее перспективными оказались данные иммуногистохимического полуколичественного определения ютрофина, поскольку у разных больных отмечалась различная степень его экспрессии. Выявлены как нормальное содержание ютрофина — 3 случая, так и различные степени усиления его экспрессии в остальных случаях (рис. 2).

Полученные данные, а также весьма значительный опыт применения КС у детей при другой патологии, позволяют утверждать, что применение КС в указанной дозировке, около 0,75 мг/кг массы тела в течение 1 мес, является достаточно безопасным в отношении побочных действий и осложнений. У единственного вышеуказанного больного, предъявлявшего жалобы на боль в груди, при объективном обследовании не удалось установить значимой кардиальной патологии и патологии позвоночника. Следует отметить, что этот ребенок, несмотря на рекомендуемые ограничения, практиковал интенсивные физические упражнения как до приема КС, так и в период терапии. При этом на фоне применения КС количество повторов поднятия груза увеличилось в >2 раза. Учитывая, что боль в груди не является типичным нежелательным явлением для приема КС, можно предположить, что боль вызвана перетренировкой мышц. Косвенно такое предположение подтверждается тем, что после отмены КС количество повторов поднятия груза вернулось к исходному, и боль в груди перестала беспокоить.

Данные анализа тестов с поднятием груза с фиксированной массой указывают на наличие позитивной реакции на применение КС, выражающейся в нарастании силы/выносливости. При этом прирост силы имел достаточно большой разброс ($46,6 \pm 30,1\%$), а в 2 случаях, когда он составил 16 и 18%, этот прирост был сопоставим с эффектом плацебо.

Отдельно следует прокомментировать динамику показателей по функциональной шкале North Star. Некоторая положительная динамика была зафиксирована лишь в половине случаев, однако хорошо известно, что данная шкала имеет эффекты насыщения в области максимума и минимума определяемых функциональных возможностей, и она не подходит для оценки больных, теряющих способность к передвижению. Это хорошо видно из того факта, что больные, не показавшие позитивной динамики по данной шкале, показывали хоро-

ший прирост силы по тесту с подъемом груза фиксированной массы. Единственный больной, показавший негативную динамику (потерял 1 балл в ходе теста на поднятие с пола и увеличил время передвижения на расстояние в 10 м на 3 с), имел исходно высокие функциональные показатели, ухудшение которых можно связать с увеличением массы тела.

В целом минимальная прибавка массы тела, наблюдавшаяся в этой группе, в 1–2% за месяц близка к нормальной для здоровых мальчиков этого возраста (Майданник В.Г., Дадакина М.А., 1993), но для больных МДД такая прибавка все же может быть чрезмерной. Хотя ограниченное количество наблюдений не позволяет делать уверенные выводы о цифрах допустимой прибавки массы тела, вероятно, прибавка >1,5% за месяц у больных с остаточной способностью к передвижению (ходьба на несколько метров и передвижение с опорой) является чрезмерной и не компенсируется прибавкой в силе ног. В случае утраченной способности к передвижению даже прибавка в 1,5–1,8% в месяц может компенсироваться преимуществами нарастания силы рук и улучшения ручного самообслуживания, а также благодаря возможному торможению прогрессирования сколиоза за счет нарастания силы мышц спины. Можно полагать, что прибавка массы тела <1,0% в месяц обес-

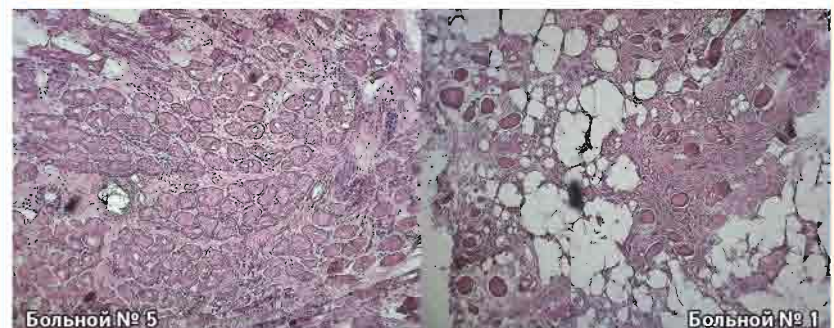
печивает максимальное соотношение польза/риск при применении КС.

Интересной находкой является самый большой прирост мышечной силы/выносливости, по показателю количества повторений поднятий груза у больных № 1 и № 5. Как видно из табл. 2, у этих же больных отмечалась наибольшая экспрессия ютрофина. Хотя для широкого обобщения этих двух совпадений недостаточно, это согласуется с данными литературы (Courdier-Fruh I. et al., 2002; Miura P. et al., 2008), где сообщается о воздействии КС на регуляцию синтеза ютрофина. Ютрофин является структурным белком, гомологичным дистрофину, который в норме экспрессируется лишь в области концевой пластинки нервномышечного синапса, а диффузное усиление его экспрессии в миоцитах свидетельствует о хронической регенерации и клинически часто проявляется сравнительно более легким фенотипом, поскольку ютрофин способен частично компенсировать функцию дистрофина.

Выводы

Краткосрочная — до 1 мес — терапия КС у больных МДД в поздней амбулаторной стадии и после утраты способности к самостоятельному передвижению не приводила к сколько-нибудь значимым побочным эффектам или осложнениям и, по всей видимости, является безопасной.

Рис. 1



Микрофотографии материала биопсии дельтовидной мышцы. Окраска гематоксилин/эозином, $\times 100$. Различная степень дистрофических изменений у двух больных — общее количество миоцитов снижено в результате замещения соединительнотканскими элементами, миоциты с выраженными признаками некроза и хронической регенерации

Рис. 2



Микрофотографии материала биопсии дельтовидной мышцы. Иммуногистохимическая окраска с моноклональными антителами к ютрофину, $\times 400$. На фото больного № 5 отмечается четкая, выраженная во всех волокнах окраска (реакция с ютрофином) вдоль клеточной мембраны. На фото больного № 3 клеточная мембрана едва различима, не замкнута и визуализируется лишь в некоторых волокнах

У больных, сохранивших способность к самостоятельному передвижению, очень важным является контроль за калорийностью пищи, что представляет значительную трудность для многих родителей, учитывая усиление чувства голода у ребенка и возможность больных иметь самостоятельный доступ к пище. Для неамбултантных детей эта проблема несколько менее значима.

Полученные данные не позволяют делать выводы об эффективности терапии КС и ее влиянии на качество жизни в данной группе больных, однако подтверждают тенденцию к увеличению силы/выносливости мышц под влиянием КС.

Выявлен большой разброс реакций на КС, что указывает на необходимость набора больших групп больных и/или приложения значительных усилий для стандартизации условий в ходе изучения вопросов эффективности посредством контролируемых клинических испытаний. Следует отметить, что большие группы пациентов в клинике редких болезней, к которым относится МДД, к сожалению, являются большой организационной проблемой и препятствием для дальнейшего продвижения в этой области, так же как и стандартизация условий.

Поскольку часть больных, отобранных для этого исследования, имела остаточную способность к передвижению, в анализ была включена динамика показателей функциональной шкалы North Star, однако ее неадекватность для данной клинической группы вытекает из результатов исследования.

Очевидно, что при наличии различной выраженности реакций на КС, кроме функциональных и антропометрических показателей, весьма полезной видится разработка биомаркеров как эффективности, так и безопасности применения КС в этой группе. Экспрессия ютрофина в мышцах может оказаться перспективным маркером-предиктором эффективности КС, а динамика прироста массы тела может быть вполне доступным и информативным маркером их безопасности уже при нынешнем уровне знаний о заболевании.

Таким образом, с учетом неблагоприятного прогноза заболевания и данных вышеприведенного анализа, пробный курс КС продолжительностью в 1 мес может быть рекомендован всем больным, утратившим способность к самостоятельному передвижению в пределах 1 года–2 лет, и больным, сохраняющим остаточную способность передвигаться, при условии еженедельного контроля прироста массы тела и силы конечностей. Целесообразность продолжения терапии >1 мес должна определяться индивидуально в зависимости от переносимости и эффективности КС-терапии у конкретного пациента.

Благодарность

Оборудование и большая часть реактивов для иммуногистохимического анализа были приобретены за средства «Союза родителей детей — инвалидов с прогрессирующими мышечными и нейромышечными заболеваниями» и его основателя Ольги Бачишевой.

Список использованной литературы

- Майданник В.Г., Дадакина М.А.** (1993) Фізичний та психічний розвиток дітей. УДМУ, Київ, 104 с.
- Baltgalvis K.A., Call J.A., Nikas J.B., Lowe D.A.** (2009) Effects of prednisolone on skeletal muscle contractility in mdx mice. *Muscle Nerve*. 40(3): 443–454.
- Courdier-Fruh I., Barman L., Briguet A., Meier T.** (2002) Glucocorticoid-mediated regulation of utrophin levels in human muscle fibers. *Neuromuscul. Disord.*, 12(Suppl. 1): S 95–104.
- Fisher I., Abraham D., Bouri K. et al.** (2005) Prednisolone-induced changes in dystrophic skeletal muscle. *FASEB J.*, 19(7): 834–836.
- Manzur A.Y., Kuntzer T., Pike M., Swan A.** (2008) Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD003725.
- Mazzone E.S., Messina S., Vasco G. et al.** (2009) Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. *Neuromuscul. Disord.*, 19(7): 458–461.
- Miura P., Andrews M., Holcik M., Jamin B.J.** (2008) IRES-mediated translation of utrophin A is enhanced by glucocorticoid treatment in skeletal muscle cells. *PLoS One*, 3(6): e2309.
- Vandenburgh H., Shansky J., Benesch-Lee F. et al.** (2009) Automated drug screening with contractile muscle tissue engineered from dystrophic myoblasts. *FASEB J.*, 23(10): 3325–3334.

Показання та ефективність кортикостероїдної терапії у хворих на м'язову дистрофію Дюшенна у стадії пізньої збереженої та втраченої здатності до самостійного пересування. Аналіз серії спостережень

А.В. Шатілло

Резюме. На сьогодні кортикостероїди (КС) — єдині лікарські засоби, тривале застосування яких забезпечує уповільнення прогресуючого зниження м'язової сили та порушення рухливих функцій у осіб із м'язовою дистрофією Дюшенна — фатального спадкового захворювання, яке вражає попереково-смуагі м'язи. Однак ступінь ефективності та безпеки застосування КС у певних клінічних ситуаціях потребує науково-практичного підтвердження. Зокрема, потребує доказів клінічна доцільність засто-

сування КС у дітей, які втратили здатність самостійно пересуватися. Проведено ретроспективний аналіз результатів застосування КС протягом 1 міс у 8 хворих у стадії втраченої здатності до самостійного пересування та в пізній амбултантній стадії. До аналізу не включали дітей з ожирінням та порушенням вуглеводного обміну. Зроблено висновок щодо доцільності й безпеки пробного 1-місячного курсу КС у всіх пацієнтів із м'язовою дистрофією Дюшенна в цій стадії захворювання, які не мають протипоказань до застосування КС.

Ключові слова: м'язова дистрофія Дюшенна, кортикостероїди, безпека, ефективність, показання до терапії, біопсія м'язів, імуногістохімія, ютрофін.

Indications and efficacy of corticosteroid therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy in late ambulatory and non-ambulant phases. Analysis of case series

A.V. Shatillo

Summary. To date glucocorticoids are the only medication currently available that slows the decline in muscle strength and function in Duchenne muscular dystrophy, fatal hereditary disorder affecting striatum muscles. However it's efficacy and safety in some clinical conditions needs evidence-based improvements. Particularly the benefit of corticosteroids treatment in non-ambulant children still has to be proven. Results of limited (1 month) course of corticosteroids treatment for 8 patients at non-ambulant and late ambulant stages of the disease have been analyzed retrospectively. Patients with obesity and carbohydrates metabolism disorders were not included in the analysis. Conclusion about the benefit of limited (1 month) course of corticosteroids therapy for all patients at these stages of the disease without contraindications to steroids usage has been made.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, corticosteroids, safety, efficacy, indications, muscular biopsy, immunohistochemistry, utrophin.

Адрес для переписки:

Шатілло Андрей Валерієвич
61068, Харків, ул. Академіка Павлова, 46
ГУ «Інститут неврології, психіатрії
і наркології НАМН України»,
отдел дитської психоневрології
і клінічної нейрогенетики
E-mail: shatill@ukr.net

Получено 27.09.2012