

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения России.

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

Тема: Прогрессирующая мышечная дистрофия
Дюшенна/Беккера.

Выполнила: ординатор 2 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Парамонова А.И

Красноярск 2022

Содержание.

1. Введение	стр. 3
2. Этиология и патогенез	стр. 3
3. Клиника	стр. 4
4. Диагностика	стр. 5
5. Лечение	стр. 7
6. Прогноз	стр. 8
7. Список использованных источников.	стр. 9
Приложение 1.....	стр. 10

Введение. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (ДМД) — генетически детерминированное заболевание, наследуемое по X-сцепленному рецессивному типу, манифестирующее в раннем возрасте развитием симметричной мышечной слабости. Это наиболее часто встречающаяся форма миодистрофии у детей, распространенность в популяции составляет 1 на 3500 новорожденных мальчиков. Болезнь дебютирует в раннем детском возрасте. Потеря способности к самостоятельной ходьбе чаще всего происходит к 8–10 годам.

Миодистрофия Беккера является относительно доброкачественной формой заболевания с поздним дебютом в 10–20 лет и медленным прогрессированием симптомов мышечной слабости с сохранением способности к самостоятельной ходьбе в течение 15–20 лет от начала заболевания.

Этиология и патогенез. В основе развития заболевания лежит дефицит белка дистрофина в мышечном волокне, возникающим в результате мутаций гена DMD, расположенного в области короткого плеча X-хромосомы (локусы Xp21.1–p21.2). Наиболее распространённые причины дистрофинопатии при МДД — внутригенные делеции (65% всех случаев) либо дупликации. Около двух третей случаев заболевания — результат наследования по материнской линии, оставшиеся случаи МДД возникают из-за спонтанных мутаций. Продукт гена DMD — белок дистрофин, входит в состав дистрофин-гликопротеинового комплекса — трансмембранного белкового комплекса, включающего дистрогликаны, саркогликаны, дистробревины. Дистрофин локализуется в сердечной и скелетной мышцах и расположен на внутриклеточной поверхности сарколеммы рядом с саркомерами, обеспечивая связь между внутриклеточным актиновым цитоскелетом и внеклеточным матриксом. Недостаток дистрофина приводит к нарушению работы дистрофин-гликопротеинового комплекса, нестабильности мембран, мышечной дегенерации и некрозу мышечных волокон, вследствие активации факторов воспаления происходит замещение мышц жиром и рубцовой тканью. Дистрофин играет важную роль не только в функционировании мышц, но и в архитектурной организации центральной нервной системы, поэтому его дефицит приводит к нарушению целостности синаптических окончаний, снижению синаптической пластичности и интеграции региональных клеточных сигналов, что может объяснить снижение интеллектуальной функции у пациентов с ДМД.

Клиника. В настоящее время выделяют пять клинических стадий развития ДМД (см. приложение 1):

- преклиническая (досимптомная);
- ранняя амбулаторная (с сохранённой способностью к самостоятельному передвижению);
- поздняя амбулаторная (с сохранённой способностью к самостоятельному передвижению);
- ранняя неамбулаторная (с утраченной способностью к самостоятельному передвижению);
- поздняя неамбулаторная (с утраченной способностью к самостоятельному передвижению).

Дебют миодистрофии Дюшенна (ДМД) приходится на возраст 2-4 лет, при этом первыми симптомами обычно бывают задержка моторного и психоречевого развития, что может служить основной жалобой при обращении к врачу. Позднее развивается мышечная слабость, затрагивающая проксимальные мышцы, как правило, сперва нижних конечностей. Отмечаются быстрая утомляемость при беге, прыжках, подъеме по ступенькам, частые спотыкания и падения. Может наблюдаться ходьба на носках за счет ретракции ахиллова сухожилия.

При дальнейшем ухудшении клиники усиливаются нарушения походки, из-за слабости мышц брюшного пресса и разгибателей бедра происходит наклон таза вперёд с развитием компенсационного гиперлордоза в грудопоясничном отделе позвоночника, при этом характерна «утиная» походка. Также отмечается положительный симптом Говерса: пациент встает, упираясь руками в бедра, «взбирается» по себе. Развивается достоверная псевдогипертрофия икроножных, ягодичных, дельтовидных мышц (замена отдельных увеличенных групп мышц жировой или фиброзной тканью, особенно на лодыжках). По мере прогрессирования происходит нарастание слабости мышц плечевого пояса: при осмотре обращают на себя внимание «крыловидные лопатки». При недостаточной двигательной активности быстро развиваются контрактуры голеностопных, коленных, тазобедренных, локтевых суставов, а также мелких суставов кисти. Выраженный сколиоз и слабость дыхательной мускулатуры являются причиной дыхательных нарушений, в дальнейшем прогрессирующая потеря дыхательной функции приводит к рестриктивному типу повреждения лёгких и создаёт у пациентов значительный риск развития тяжёлых респираторных осложнений. В период, предшествующий потере способности к передвижению, обычно становятся значительными поведенческие изменения в виде общего снижения

интеллекта, нарушения вербальной речи и чтения, эмоционально-волевых расстройств. При типичном течении инвалидизация с отсутствием способности к самостоятельному передвижению развивается в возрасте от 6 до 14 лет.

Примерно у 90% пациентов наблюдается субклинически или клинически выраженное поражение сердца. В начальном периоде заболевания изменения могут определяться только по ЭКГ, однако по мере прогрессии присоединяется клиника рестриктивной кардиомиопатии, переходящей в дилатационную с развивающейся сердечной недостаточностью в результате увеличения объема желудочков с нарушением их сократительной функции. В поздних стадиях заболевания также могут наблюдаться нарушения работы гладкой мускулатуры в виде замедления моторики желудочно-кишечного тракта, дилатации желудка и пареза мочевого пузыря.

Мышечная дистрофия Беккера значительно отличается по возрасту манифестации клиники, тяжести и течению заболевания. Чаще всего дебют заболевания приходится на возрастной промежуток от 5 до 10 лет, при этом клиника соответствует типичным нарушениям при ДМД, однако выражена значительно меньше и прогрессирует более длительно, способность к самостоятельному передвижению сохраняется значительно дольше, около 15-20 лет.

Диагностика. При обследовании пациента необходимо обращать внимание на типичные жалобы, мужской пол пациента, развитие заболевания и семейный анамнез (установленный диагноз «Прогрессирующая миодистрофия» у родственников мужского пола по материнской линии или неуточненное нервно-мышечное заболевание, наличие в семье женщин носительниц патологического гена).

При осмотре необходимо обратить внимание на такие клинические признаки, как:

- исследование мышечного тонуса и силы: проксимальный тип мышечных атрофий и парезов, слабость мышц тазового и плечевого пояса;
- исследование сухожильных рефлексов: снижение или утрата сухожильных рефлексов;
- исследование походки: неуклюжая, «утиная» походка;
- визуальный осмотр мышц: псевдогипертрофия икроножных и дельтовидных мышц;
- положительный симптом Говерса;

- осмотр костно-суставной системы: контрактуры крупных суставов, поясничный лордоз, сколиоз, деформация грудной клетки и стоп
- нейроповеденческие расстройства (СДВГ, аутистические проявления, обсессивно-компульсивные расстройства)
- непрогрессирующие отклонения в когнитивных функциях (нарушение кратковременной словесной памяти, дислексия, специфические расстройства обучения);
- эмоциональные расстройства (депрессия, тревожность).

Для достоверной оценки двигательного дефицита при ДМД используются специализированные диагностические шкалы: шкала Северная звезда (NSAA), шкала измерения двигательной функции, тест 6-минутной ходьбы, время прохождения 10 метров. Также необходимо оценить ограничение в повседневной деятельности, способность к самообслуживанию, дееспособность в школе и общественных местах.

В лабораторных исследованиях характерно выраженное повышение уровня креатинфосфокиназы (в случае ДМД – более 5-10 тыс. Является ранним облигатным признаком, может выявляться на доклинической стадии). Также характерно повышение печеночных трансаминаз и лактата.

Генетическое тестирование включает мультиплексную амплификацию зонда для поиска делеций и дупликаций, позволяющую идентифицировать до 70% генетических мутаций при ДМД, а также секвенирование генов (при отрицательных результатах амплификации) для определения точечных мутаций и небольших делеций/вставок, которое позволяет идентифицировать остальные 25–30% генетических мутаций.

При наличии ДМД иммуноцитохимическое окрашивание мышц с помощью антител к дистрофину позволяет определить его отсутствие в мышечном биоптате. При мышечной дистрофии Беккера дистрофин определяется частично, также, как у женщины-носителя ДМД.

Проведение МРТ мышц позволяет обнаружить замещение мышц жировой тканью, а также идентифицировать отёк на ранних стадиях мышечной дегенерации.

Также в перечень обследования входят ЭНМГ, ЭКГ, Эхо-КГ, УЗИ мышц и внутренних органов.

Схема диагностического поиска представлена на рисунке 1.

В дифференциальный диагноз входят такие группы заболеваний, как:

- воспалительные миопатии: миозит, миозит с включениями;

- метаболические миопатии: болезнь Помпе и другие гликогенозы, митохондриальные миопатии;
- болезни мотонейрона: спинальные мышечные атрофии, боковой амиотрофический склероз;
- болезни нервно-мышечной передачи: миастения гравис, врожденные миастенические синдромы.

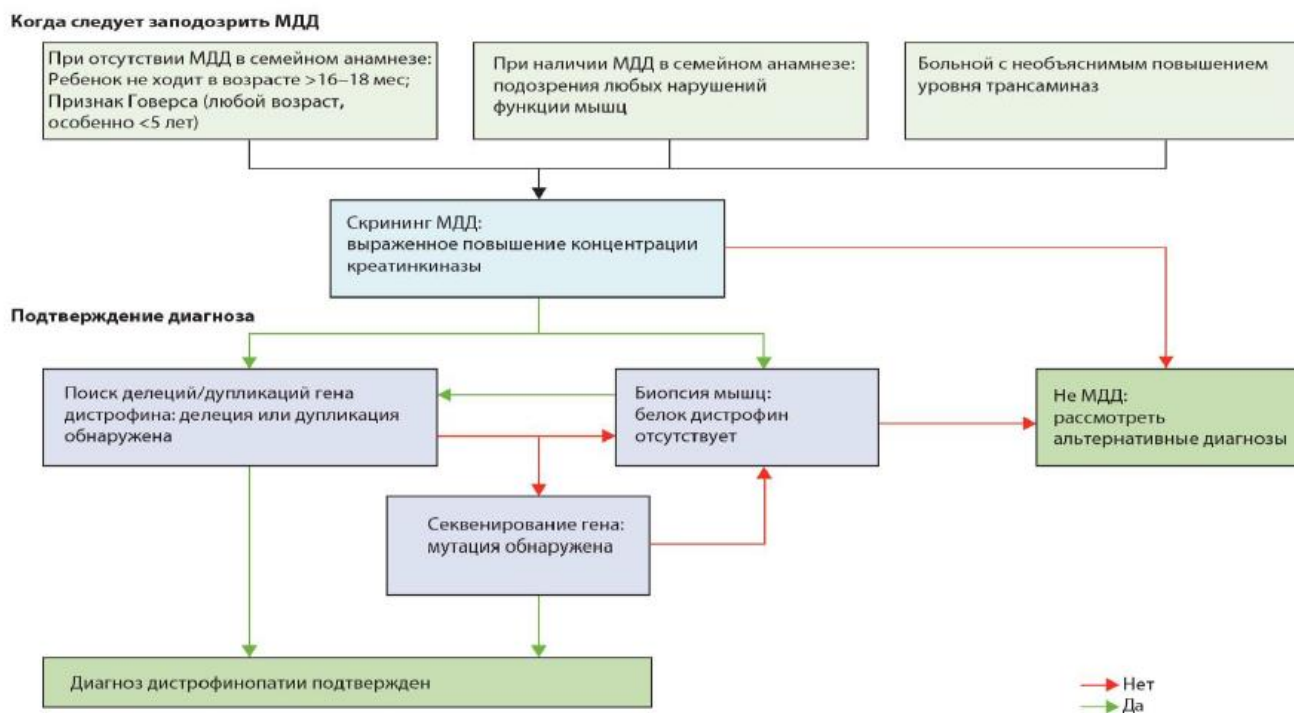


Рисунок 1.

Лечение. Единственный из доступных методов медикаментозного лечения, который позволяет замедлить утрату мышечной силы и функций, уменьшить риск развития ортопедических осложнений и стабилизирует функциональное состояние легких и сердца – терапия глюкокортикостероидами.

Согласно протоколу ведения стандартные схемы ведения включают:

- преднизон/преднизолон 0,75 мг/кг/сутки, утренний прием – препарат первой линии при отсутствии таких факторов, как избыток веса и/или нарушение поведения;
- дефлазокорт 0,9 мг/кг/сутки, утренний прием – препарат первой линии при наличии существующих проблем с весом и/или поведением.

Также проводится метаболическая терапия, направленная на улучшение обменных процессов в скелетных мышцах, костной ткани, печени и миокарде, нормализацию белкового и жирового обмена, угнетает образование

кетокислот, снижает лактат-ацидоз; для профилактики и устранения побочных эффектов гормональной терапии.

- витамины группы В;
- витамин Д3;
- левокарнитин;
- препараты кальция

Рекомендовано проведение немедикаментозной терапии:

- диета, обогащенная витаминами, микроэлементами, пищевые добавки, содержащие кальций, витамины группы В, Д;
- адекватная физическая активность под контролем родителей, мед. персонала, инструктора.

На поздних стадиях заболевания в случае осложнений возможно проведение хирургического лечения:

- хирургическая коррекция суставов и связок при контрактурах нижних конечностей, патологических установках стоп;
- хирургическая коррекция и стабилизация позвоночника при сколиозе;
- трахеотомия – при неэффективности неинвазивной вентиляции легких, аспирационном синдроме;
- гастростомия – при значительной потере веса, невозможности восполнения дефицита питательных веществ и воды пероральными средствами;

Необходимо мультидисциплинарное и комплексное ведение таких пациентов с учетом индивидуального профиля и стадии клинического прогрессирования. Обязательным является наблюдение врачей смежных направлений: реабилитолога, ортопеда, кардиолога, пульмонолога, эндокринолога, психолога, логопеда.

Прогноз. При мышечной дистрофии Дюшенна прогноз в 100% случаев неблагоприятный. Смерть от кардио-респираторных нарушений наступает в большинстве случаев в течение второй или начале третьей декады жизни.

Для дистрофии Беккера прогноз более благоприятный, больные дети как правило доживают до третьего десятилетия и дольше, в зависимости от тяжести течения болезни.

Список использованных источников:

1. Жан Айкарди. Заболевания нервной системы у детей. – М.: Бином, 2013г, том 2, стр 888 – 894.
2. Д.Д. Гайнетдинов, А.А. Новоселова. Современные возможности диагностики и лечения мышечной дистрофии Дюшенна. – Казань., Казанский медицинский журнал, 2020 г., том 101, №4, стр. 530-537.
3. Клинический протокол диагностики и лечения прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера, 2016 г.
4. О.С. Грознова, С.Б. Артемьева. Поражение сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей мышечной дистрофии Беккера. – М.: Российский вестник перинатологии и педиатрии, 4, 2013. Стр. 83 – 87.

Приложение 1.

	Стадия 1 Досимптомная	Стадия 2 Ранняя с сохраненной способностью к самостоятельному передвижению	Стадия 3 Поздняя с сохраненной способностью к самостоятельному передвижению	Стадия 4 Ранняя с утраченной способностью к самостоятельному передвижению	Стадия 5 Поздняя с утраченной способностью к самостоятельному передвижению
Диагностика	<p>На этой стадии диагноз может быть поставлен в случае выявления повышенного уровня креатинкиназы или наличия случаев заболевания в семейном анамнезе</p> <p>Диагностическое обследование и генетическое консультирование</p>	<p>Признак Говерса</p> <p>Утиная походка</p> <p>Может отмечаться хождение на носках</p> <p>Способен подняться по ступенькам</p>	<p>Нарастающие трудности при ходьбе</p> <p>Потеря способности подниматься по ступенькам и вставать с пола</p>	<p>Пациент может быть способен некоторое время передвигаться самостоятельно</p> <p>Способен удерживать положение тела</p> <p>Может развиваться сколиоз</p>	<p>Нарастание ограничения функции верхних конечностей и трудностей с удержанием положения тела</p>
Воздействие на нервную мышечную систему	<p>Планирование мероприятий, предупреждающих дальнейшее развитие заболевания</p> <p>Контроль выполнения плана профилактической иммунизации</p>	<p>Продолжать контролировать показатели, чтобы убедиться, что течение заболевания такое, как ожидали и соответствует интерпретации результатов диагностического обследования</p> <p>Не менее чем 1 раз в 6 мес оценивать функциональный статус, мышечную силу и объем движений для установления стадии заболевания и решения вопроса о необходимости применения ГК или пересмотра уже существующей схемы лечения ГК и контроля побочных эффектов</p>			
Ортопедическая помощь	<p>Необходимость в ортопедической хирургии возникает редко</p>		<p>В определенных ситуациях следует рассмотреть возможность хирургической коррекции контрактур АС</p>	<p>Наблюдение за развитием сколиоза: вмешательство, предполагающее в определенных ситуациях заднюю хирургическую стабилизацию позвоночника</p> <p>Возможно вмешательство, направленное на оптимизацию положения ног в кресле-коляске</p>	
Реабилитация	<p>Обучение и поддержка</p> <p>Профилактические меры, направленные на поддержание эластичности мышц и предупреждение (уменьшение) контрактур</p> <p>Поощрение адекватной физической нагрузки/деятельности</p> <p>Обеспечение адаптивными приспособлениями по мере необходимости</p>		<p>Продолжение ранее начатых мероприятий</p> <p>Необходимо обеспечить пациента подходящим креслом-коляской, возможностью сидеть; необходимо использовать те меры и технологии, которые способствуют максимальной самостоятельности в рамках повседневной деятельности, функционирования и социального участия</p>		
Пулмонологическая помощь	<p>Поддержание в норме функции дыхания</p> <p>Необходимо проконтролировать включение в стандартный план иммунизации 23-валентной пневмококковой и противогриппозной вакцин</p>	<p>Риск развития нарушений дыхания невысок</p> <p>Наблюдение за прогрессированием заболевания</p>		<p>Возрастающий риск развития респираторной патологии</p> <p>Необходимо начать контролировать респираторные показатели</p>	<p>Высокий риск развития респираторной патологии</p> <p>Необходимо проводить углубленное обследование (и вмешательство) в отношении респираторной патологии</p>
Кардиологическая помощь	<p>Эхокардиография на момент установления диагноза или в возрасте до 6-ти лет</p>	<p>Максимальный интервал между обследованиями — 24 мес до 10-летнего возраста, а затем проводить ежегодно</p>	<p>Оцениваемые показатели такие же, что и в более младшей возрастной группе</p> <p>Увеличивающийся с возрастом риск развития сердечной патологии; медицинское вмешательство необходимо даже при отсутствии симптомов</p> <p>Применение стандартных при сердечной недостаточности вмешательств по мере ухудшения функционального состояния сердца</p>		
Поддержание функций ЖКТ, речевых функций, глотания,нутрициологическая помощь		<p>Мониторинг соответствия набора веса возрастным нормам</p> <p>Нутрициологическая оценка наличия избыточной/недостаточной массы тела</p>			<p>Настороженность в отношении возможного наличия дисфагии</p>
Психосоциальная помощь	<p>Поддержка семьи, ранний контроль показателей/проведение вмешательств, направленных на оптимизацию развития, обучения и поведения</p>		<p>Оценка показателей и/или вмешательств направлены на оптимизацию обучения, поведения и способности преодолевать трудности (копинга)</p> <p>Поощрение самостоятельности и социальной активности</p>		<p>Планирование перевода под наблюдение «взрослым» специалистов</p>