ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский
университетимени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской
ФедерацииКафедра нервных болезней с курсом ПО

РЕФЕРАТ

Тема: «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна»

Выполнила:
ординатор 2 года
обученияКозлова А.Е.

КРАСНОЯРСК 2024г

Оглавление

Определение ***3***

Этиология и патогенез ***4***

Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ***5***

Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ***6***

Диагностика ***8***

Лечение ***10***

Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации ***11***

Литература ***12***

Определение

Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшена (МДД) - это наследственное, Х-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией гена DMD, кодирующего белок дистрофин, приводящее к отсутствию или недостаточной функции дистрофина, обычно поражающее мальчиков в детском возрасте. Оно характеризуется слабостью проксимальных и гипертрофией икроножных мышц. В среднем к 11 годам пациенты теряют возможность самостоятельно передвигаться (переходят в неамбулаторную фазу). Смерть обычно наступает к 20 годам вследствии кардиореспираторных осложнений. Клинически выделяется 2 формы: прогрессирующая миодистрофия Дюшенна (МДД) и прогрессиющая миодистрофия Беккера (МДБ). Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (миодистрофия Дюшенна) наиболее тяжелая форма с манифестацией в возрасте 2-5 лет и прогрессирующим злокачественным течением: формированием вялых парезов, параличей и контрактур мышц, обездвиженности. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера (миодистрофия Беккера, МДБ) доброкачественная форма 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.

По разным источникам заболеваемость МДД оценивается как 1:3500-6000 новорожденных мальчиков. По наиболее актуальным научным данным общемировая заболеваемость МДД составляет 1:5000 новорожденных мальчиков. 7 Заболеваемость МДБ оценивается как 1 на 20 000 новорожденных мальчиков. Данные по заболеваемости в РФ на данный момент отсутствуют.

Этиология и патогенез

В основе МДД и МДБ лежит мутация в гене дистрофина (DMD), приводящая к развитию дефицита и/или нарушению функции одноименного белка. Обычно мутация является наследственной; в трети случаев - спонтанная мутация (de novo). Ген дистрофина - один из самых больших генов человека и содержит 79 экзонов. Среди мутаций в ~65% случаев встречаются крупные делеции; ~10% мутаций представлено дупликациями, а остальные случаи - точковыми и малыми мутациями, из которых 10-15% представлены нонсенс-мутациями (стоп-мутация). Белок дистрофина участвует в работе скелетных мышц, дыхательной и сердечнососудистой систем - связывает внутренний цитоскелет с сарко- и дистрогликанами в мембране и внеклеточном матриксе, обеспечивает механическую и структурную стабильность мембраны мышечных волокон при сокращении. Дистрофин также является амортизатором, обеспечивающим возвращение мышцы в исходное состояние после напряжения. При прогрессировании заболевания мышечные волокна замещаются фиброзной и жировой тканью.

Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

МДД относится к группе поясно-конечностных мышечных дистрофий (ПКМД) характеризующихся поражением проксимальных отделов верхних и нижних конечностей. В зависимости от прогрессирования симптоматики, выделяют 5 стадий МДД.

1 стадия – бессимптомная (доклиническая). На этой стадии диагноз может быть поставлен в случае выявления повышенного Определение активности креатинкиназы в крови (уровня креатинфосфокиназы (КФК)), необъяснимом повышении уровня трансаминаз (активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) или наличия случаев заболевания в семейном анамнезе.

2 стадия (ранняя амбулаторная) - ранняя с сохраненной способностью к самостоятельному передвижению. При этой стадии характерны следующие симптомы: нарастающая мышечная слабость, быстрая утомляемость, частые падения, использование приема Говерса при подъеме из положения сидя и лежа, изменение походки по типу «утиной», хождение на носках, сохранена способность подъема по ступеням, псевдогипертрофия мышц голеней.

3 стадия (поздняя амбулаторная) - поздняя с сохраненной способностью к самостоятельному передвижению (отмечаются нарастающие трудности при ходьбе, потеря способности подниматься по ступеням и вставания с пола).

4 стадия (ранняя неамбулаторная) - ранняя с утраченной способностью к самостоятельному передвижению (пациент способен некоторое время передвигаться самостоятельно, но большую часть времени для передвижения требуются специальные средства), развитие сколиоза.

5 стадия (поздняя неамбулаторная) - поздняя с утраченной способностью к самостоятельному передвижению с ограничением функции верхних конечностей, трудностями удержания положения тела.

Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Большинству мальчиков, страдающих миодистрофией Дюшенна, диагноз заболевания устанавливается только после завершения доклинической стадии заболевания. В этот период (до 2-3х лет жизни) проиходит интенсивный естественный рост мышц, преобладающий над дистрофическими процессами, в связи с чем симптомы заболевания обычно не выражены, либо вообще не проявляются. В результате заболевание часто не распознается на этой стадии. Тем не менее, при тщательном наблюдении выявляется задержка речевого и моторного развития. Ребенок обычно позже 8 начинает держать голову, самостоятельно сидеть и ходить. При МДД возраст начала самостоятельной ходьбы обычно превышает 18 месяцев. Также случайно находкой может быть бессимптомное повышение креатинфсфокиназы (КФК) и трансаминаз. Необходимо отметить, что выраженное повышение КФК (зачастую в сотни раз) наблюдается на всех стадиях заболевания и должно рассматриваться врачом как однозначный повод заподозрить МДД и проводить дальнейшие исследования для подтверждения или исключения данного заболевания. Повышение АЛТ и АСТ (зачастую в десятки раз) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в несколько раз) имеют при МДД внепеченочное происхождение.

На ранней амбулаторной стадии (обычно с 3-5 лет) наблюдается появление классических признаков миодистрофии Дюшенна: нарастающая мышечная слабость (в большей степени в проксимальных отделах), проявляющаяся быстрой утомляемостью, частыми падениями, затруднением подъемов по лестнице. Пациент использует прием Говерса («вставание лесенкой» - ребенок упирается рукой в собственное бедро для того, чтобы встать с пола) при вставании, походка изменяется по типу «утиной» (переваливающейся). Характерно хождение на пальцах или подушечках пальцев. При осмотре могут наблюдаться псевдогипертрофия мышц голеней, «крыловидные» лопатки, гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника, снижение сухожильных рефлексов и тонуса мышц. На этой стадии (в 2-5 лет) у 5% больных может наблюдаться поражение сердечной мышцы (кардиомиопатия) в виде систолической миокардиальной дисфункции (снижение фракции выброса левого желудочка менее 55% в исследовании по Тейхгольцу). При этом размер левого желудочка как правило не увеличен. Также уже с самой ранней стадии можно заметить изменения на ЭКГ: тахикардию в дневное и ночное время; укорочение интервала PQ, признаки повышения электрической активности правого желудочка (зубец R>S в отведениях V1-V2), а также увеличение амплитуды зубца Q отведениях III, aVF, V5-V6.

На поздней амбулаторной стадии мышечная слабость заместно прогрессирует. Ходьба существенно затрудняется, усиливается искривление позвоночника (гиперлордоз, сколиоз), начинают формироваться контрактуры (одними из ранних являются контрактуры голеностопных суставов). У

больных 6-9 лет кардиомиопатия в виде систолической миокардиальной дисфункции выявляется в 18% случаев.

Ранняя неамбулаторная стадия характеризуется утратой способности самостоятельно передвигаться, ребенку требуется использование кресла-каталки. В начале он может управлять ей самостоятельно, и обычно хорошо справляется с этим. Происходит дальнейшее образование сгибательных контрактур коленных, тазобедренных, локтевых суставов. Формируется S-образный сколиоз. Начинают развиваться сердечная и легочная патология. У больных 10-13 лет из-за снижения физической нагрузки (потеря способности к самостоятельной ходьбе) и тем самым снижения нагрузки на миокард, кардиомиопатия в виде систолической миокардиальной дисфункции выявляется в 12% случаев.

На поздней амбулаторной стадии функция верхних конечностей постепенно утрачивается, и повышается риск развития осложнений заболевания. Нарастает сердечная и легочная недостаточности.

Поражение сердца характеризуется дилатационной кардиомиопатией, нарушением ритма и проводимости, вследствие сердечного фиброза. Первые признаки поражения сердца могут выявляться у небольшой части больных уже в 2-5 лет, а затем частота выявления кардиомиопатии нарастает до 38% в 14 лет, 57% в 15 лет, а в возрасте старше 18 лет кардиомиопатия в виде систолической миокардиальной дисфункции выявляется более чем в 61% наблюдений. Долгое время сердечная патология может протекать субклинически (в отсутствии симптомов сердечной недостаточности) поскольку клинические проявления хронической сердечной недостаточности I и IIA стадии заметны только при физической нагрузке (для I стадии она должна быть умеренной, а для IIA стадии – небольшой), а на неамбулаторной стадии больной не может себе позволить физическую нагрузку, необходимю для проявления сердечной недостаточности.

В большинстве случаев смерть пациентов с МДД наступает от сердечной и дыхательной недостаточности в середине третьего десятилетия жизни. Тем не менее, своевременное начало лечение, проведение регулярных физиотерапевтических и реабилитационных мероприятий, появление патогенетических методов терапии позволяют сегодня значительно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с МДД.

Приблизительно в 8% проявление МДД может также наблюдаться у лиц женского пола, являющихся носителем дефектного гена. Это может происходить в результате таких нарушений как лайонизация (инактивация) Х –хромосомы или полной или мозаичной формах синдрома Шерешевского-Тернера. Клинические проявления обычно дебютируют в период гормональных перестроек, таких как беременность, начало менструаций, климакс. Заболевания у женщин обычно протекает в значительно более мягкой форме, чем у мужчин. Помимо мышечной слабости, достаточно часто могут наблюдаться нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как нарушения сердечного ритма, развития дилятационной кардиомиопатии.

Диагностика

При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на следующие жалобы:

о бессимптомное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и КФК, ЛДГ в сыворотке крови; о повышенная утомляемость (снижение выносливости);

о частые падения или неуклюжесть;

о патологическое изменение походки;

о трудности при подъеме по лестнице;

о сложности выполнения физической нагрузки (приседания, бег или преодоление препятствий), неспособность прыгать;

о использование вспомогательных миопатических приемов при подъеме с пола;

ходьба на носочках;

о снижение мышечного тонуса; о снижение или отсутствие сухожильных рефлексов;

о боли в мышцах; о боли в спине;

о плоско-вальгусные установки стоп; псевдогипертрофия мышц голени;

о утрата навыка самостоятельной ходьбы;

оповеденческие нарушения;

о задержка речевого развития или нарушения артикуляции; о трудности с обучением и вниманием;

о общая мышечная слабость и быстрая физическая утомляемость. Анамнестические события, на которые необходимо обратить внимание у пациентов с подозрением на МДД/МДБ:

о пол пациента – мужской;

о установленный диагноз «Прогрессирующая миодистрофия» у родственников мужского пола по материнской линии или неуточненное нервно-мышечное заболевание;

о установленный факт наличия в семье женщин-носительниц патологической мутации в гене DMD;

о позднее формирование навыка самостоятельной ходьбы; о задержка становления речи;

о значительное повышение КФК в анамнезе;

о дебют клинических проявлений в большинстве случаев в возрасте 2-5 лет для МДД

Физикальное обследование пациентов при подозрении на МДД/ МДБ включает:

о измерение роста;

о измерение веса;

о исследование походки: миопатическая, по типу утиной (переваливающейся);

о визуальный осмотр мышц: псевдогипертрофия икроножных мышц; проксимальный тип мышечных гипо/атрофий и парезов,

о исследование мышечного тонуса: снижение мышечного тонуса более проксимально

о исследование мышечной силы: слабость мышц тазового и плечевого пояса;

о исследование сухожильных рефлексов: снижение или утрата сухожильных рефлексов;

о симптом Говерса-положительный: использование миопатических приемов при подъеме с пола;

о использование вспомогательных миопатических приемов и слабость мышц шеи при поднимании головы при подъеме из положения лежа на спине;

о осмотр костно-суставной системы: поясничный гиперлордоз, тугоподвижность или контрактуры крупных суставов, сколиоз, «крыловидные» лопатки, деформация грудной клетки, уплощение и деформация стоп;

о наличие поведенческих расстройств: СДВГ, аутистические проявления, обсессивно-компульсивные расстройства;

Лабораторные диагностические исследования

Ранняя диагностика МДД и МДБ – залог правильного ведения пациентов, своевременного использования доступных схем терапии и реабилитации для профилактики осложнений, сохранения качества и продолжительности жизни пациентов.

Определение активности креатинкиназы в крови всем пациентам с клиническими симптомами, характерными для МДД/МДБ, с целью ранней диагностики заболевания. Комментарий: повышение уровня КФК облигатный, ранний доклинический признак. Характерным для МДД является повышение КФК в 10 - 100 раз. В обязательном порядке уровень КФК должен определяться у пациентов в следующих ситуациях: 1) ребенок не начинает ходить в 16-18 месяцев, применяет прием Говерса при вставании или ходит на носках; 2) имеется отягощенный анамнез по МДД или наличие у близких родственников неуточненого нервномышечного заболевания 3) у пациета налюдается повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ) неясного генеза у детей в доклинической стадии (данная клиническая ситуация чаще встречается у детей в возрасте до 3 лет).

Рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования в гене DMD всем пациентам с клиническими симптомам характерными для МДД/МДБ или пациентам без клинической симптоматики, но с повышенным не менее, чем в 20 раз уровнем КФК - для подтверждения диагноза и проведения медико-генетического консультирования семьи.

Рекомендуется пациентам с подозрением на МДД/МДБ проведение стимуляционной и игольчатой ЭНМГ (Электронейромиография стимуляционная одного нерва Электромиография игольчатая (одна мышца)) с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и выявления степени первично-мышечного поражения при МДД

Лечение

Лечение МДД включает как патогенетическое лечение, так и проведение симптоматической терапии. Ведение пациентов с МДД предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием неврологов (нервно-мышечных специалистов), генетиков, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, ортопедов, физиотерапевтов, клинических психологов и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания. При наличии симптомов поражения органов-мишеней необходима консультация профильного врачаспециалиста.

Терапия глюкокортикоидами. Рекомендуется всем пациентам с МДД/МДБ с возраста 4-5 лет терапия препаратом преднизолон** в дозе 0,75 мг/кг/сутки с целью замедления утраты мышечной силы и функций, уменьшения риска развития ортопедических осложнений, стабилизизации функционального состояния дыхательной и сердечнососудистой систем.

Терапия сердечно-сосудистой патологии. Рекомендуется пациентам с МДД с возраста 6 лет независимо от наличия сердечно-сосудистой патологии применение препаратов группы ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензина II для профилактики развития кардиомиопатии.

Рекомендуется пациентам с МДД/МДБ диета, обогащенная белками, микроэлементами, включение в рацион пищевых добавок, содержащих кальций, витамины группы B, D, левокарнитин для поддержания мышечной массы. Комментарии: рекомендованное кол-во белка для детей в ворзрасте от 4-13 лет составляет 0,95г/кг массы тела в сутки, для детей в возрасте от 14 до 18 лет – 0,85 мг/кг в сутки, для мужчин с 19 лет – 0,8 мг/кг в сутки. Рекомендованные дозы витаминов и микроэлементов должны соотвествовать возрастным нормам. В дополнительном контроле нуждается уровень витамина D.

Рекомендуется у пациентов с МДД на амбулаторной стадии заболевания проведение хирургической лечения контрактур, патололической установки стоп с целью коррекции ортопедических нарушений. Комментарии: операций на стопе, направленных на коррекцию варусного позиционирования и на ахилловом сухожилии для улучшения диапазона тыльного сгибания может быть достаточно для улучшения походки у пациентов с клинически значимым контрактура лодыжки и хороший разгибатель четырехглавой мышцы и бедра сила. Вмешательства на тазобедренных и коленных суставах не рекомендуются.

Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Для оказания данного вида помощи требуется участие врача-невролога, физиотерапевта, реабилитолога и специалистов по ортопедической хирургии. Реабилитолог осуществляет мониторинг и применение программ реабилитации, адаптацию/настройку под индивидуальные потребности пациента в зависимости от стадии заболевания, реакции на терапию и переносимости. Пациентам с МДД необходима поддержка максимального уровня функций скелетно-мышечного аппарата для предотвращения и минимизации вторичных осложнений (развитие контрактур, мышечных атрофий, компенсаторной деформации скелета, остеопении, остеопороза). При проведении реабилитационных мероприятий избегать чрезмерных (максимальных) нагрузок, эксцентрических упражнений с высоким сопртивлением. По показаниям целесообразны занятия с логопедом, врачомоториноларинголом (сурдологом). В зависимости от ведущих клинических симптомов пациентам с МДД может быть назначены различные реабилитационные программы.

1)Методы физической реабилитации:

- активное растягивание;
- активное растягивание с посторонней помощью;
- пассивное растягивание;
- длительное вытяжение с использованием позиционирования, шинирования;
- ортезы (AFO – голень-стопа; KAFO – колено-голень-стопа);
- приспособления для вертикализации.

2) Хирургическое вмешательство при контрактурах нижних конечностей и сколиозах

3) Вспомогательные приспособления для компенсации функций и адаптации:

- ручные кресла-коляски;
- моторизированные кресла-коляски;
- автоматически регулируемые кровати;

4) Физические нагрузки: для предотвращения атрофии и вторичных осложнений пациенты с сохранной способностью к самостоятельному передвижению и пациенты на ранней стадии потери способности к самостоятельному передвижению должны регулярно заниматься укреплением мышц в субмаксимальном (легком) режиме под наблюдением инструкторов, мед. персонала, обученных родителей

- плавание/гидротерапия;
- восстанавливающие упражнения рекреационной направленности.

Литература

1. Клинические рекомендации: Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера.
2. Руденко Д.И., Поздняков А.В., Суслов В.М. Методы визуализации мышечной 50 дистрофии Дюшенна (литературный обзор) // Междунар. неврол. журн.; МНЖ. 2017. №2 (88).
3. Грознова О.С., Влодавец Д.В., Артемьева С.Б. Поражение сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна: особенности 49 диагностики, наблюдения и лечения. Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского 2020; т.99, №3, 95-102.