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., проф. Прокопенко С. В.

**Реферат на тему:**

**"Миодистрофия Дюшенна"**

 **Выполнила:** ординатор 1 года

 Кафедры нервных болезней с курсом ПО

 специальность 31.08.42 Неврология

 **Григоль Мария Игоревна**

**Красноярск 2023**

**Оглавление:**

Общие сведения .............................................................................................................................3

Распространенность и тип наследования............................................................................3

Молекулярный механизм и патоморфология.............................................................3 - 4

Клиническая картина...............................................................................................................4 -8

Диагностика.................................................................................................................................8 -9

Лечение.......................................................................................................................................9-10

Прогноз.............................................................................................................................................10

Список литературы:.....................................................................................................................11

**Общие сведения** Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна — наследуемая сцеплено с Х-хромосомой патология мышечной системы, проявляющаяся в первые 3-5 лет жизни и характеризующаяся быстро распространяющейся и усугубляющейся мышечной слабостью. Первоначально поражаются мышцы тазового пояса и бедер, затем — плеч и спины, постепенно наступает обездвиженность. Миодистрофия сопровождается скелетными деформациями и поражением сердца.

**Распространенность и тип наследования**

 Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна — это наследственное Х-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией гена DMD, кодирующего белок дистрофин, приводящее к отсутствию или недостаточной функции дистрофина. Обычно поражает мальчиков в детском возрасте. Оно характеризуется слабостью проксимальных и гипертрофией икроножных мышц. В среднем к 11 годам пациенты теряют возможность самостоятельно передвигаться и становятся неамбулаторными больными. Смерть обычно наступает к 20 годам вследствие кардиореспираторных осложнений.

Клинически выделяют 2 формы:
Прогрессирующая миодистрофия Дюшенна и прогрессирующая миодистрофия Беккера.
1. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна— наиболее тяжелая форма с манифестацией в возрасте 2-5 лет и прогрессирующим злокачественным течением: формированием вялых парезов, параличей и контрактур мышц, обездвиженности.
2. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера - 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 Дюшенна оценивается как 1:3500–6000 новорожденных мальчиков. По наиболее актуальным научным данным общемировая заболеваемость составляет 1:5000 новорожденных мальчиков. Заболеваемость оценивается как 1 на 20 000 новорожденных мальчиков. Данные по заболеваемости в РФ на данный момент отсутствуют.

**Молекулярный механизм и патоморфология**

 В основе миодистрофии Дюшенна лежит мутация в гене дистрофина (DMD), приводящая к развитию дефицита и/или нарушению функции одноименного белка. Обычно мутация является наследственной; в трети случаев — мутация спонтанная. Ген дистрофина — один из самых больших генов человека, 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 сердечно-сосудистой систем — связывает внутренний цитоскелет с сарко- и дистрогликанами в мембране и внеклеточном матриксе, обеспечивает механическую и структурную стабильность мембраны мышечных волокон при их сокращении. Дистрофин также является амортизатором, обеспечивающим возвращение мышцы в исходное состояние после сокращения. При прогрессировании заболевания мышечные волокна замещаются фиброзной и жировой тканью. Изоформы белка дистрофина с меньшей молекулярной массой участвуют в работе различных органов и систем, задействованы в работе клеток мозга.

**Клиническая картина** В зависимости от прогрессирования симптоматики, выделяют 5 стадий миодистрофии Дюшенна.

1 стадия — бессимптомная (доклиническая). На этой стадии диагноз может быть заподозрен в случае определения повышенной активности КФК в крови, необъяснимом повышении уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) или наличия случаев заболевания в семейном анамнезе и установлен после проведения молекулярно-генетического исследования.

2 стадия (ранняя амбулаторная) - сохранена способность к самомстятельному передвжению. Для этой 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, псевдогипертрофия мышц голеней. Способность подъема по ступеням сохранена.

3 стадия (поздняя амбулаторная) — сохраняется способность к самостоятельному передвижению, но отмечается нарастание всех симптомов из 2 стадии (нарастают трудности при ходьбе, утрачивается способность подниматься по ступеням и подъема с пола).

4 стадия (ранняя неамбулаторная) — утрачивается способность самостоятельно передвигаться, для передвижения требуются специальные средства, развивается сколиоз, сохраняется двигательная активность рук.

5 стадия (поздняя неамбулаторная) — ограничены функции верхних конечностей, трудно удерживать положение тела, нарастает сердечная и дыхательная недостаточность.

Дебют миодистрофии Дюшенна приходится на период от 1 до 5 лет. Как правило, уже на 1-ом году жизни заметно некоторое отставание моторного развития ребенка. Отмечается задержка сроков начала сидения, самостоятельного вставания и ходьбы. Когда ребенок начинает ходить, он отличается неуклюжестью и большей, по сравнению со сверстниками, неустойчивостью; часто спотыкается.
 Мышечная слабость возникает на 3-4-ом годах жизни. Первоначально она выражается в патологически повышенной утомляемости при ходьбе по лестнице или на длинные расстояния. Со временем становится заметной типичная для миодистрофий утиная походка. Обращают на себя внимание особенности поведения ребенка — каждый раз, поднимаясь из положения сидя на корточках, он активно опирается руками о собственное тело, как бы взбираясь по нему как по лесенке (симптом Говерса).
 Мышечные атрофии начинаются с мышц бедер и тазового пояса. Для дистрофии Дюшенна характерно их быстрое восходящее распространение на плечевой пояс, мускулатуру спины и проксимальных отделов рук. Вследствие мышечных атрофий формируется «осиная» талия и отстоящие от спины «крыловидные» лопатки. Типичным симптомом выступает псевдогипертрофия икроножных мышц. Наблюдается выпадение сухожильных рефлексов, сначала коленных - затем с трицепса и бицепса плеча.
 На поздней амбулаторной стадии слабость мышц неуклонно прогрессирует. Ходьба существенно затрудняется, увеличивается гиперлордоз позвоночника, формируются контрактуры (одними из первых появляются контрактуры голеностопных суставов). В возрасте 6–9 лет кардиомиопатия выявляется уже в 18% случаев в виде систолический миокардиальной дисфункции.
 Ранняя неамбулаторная стадия характеризуется утратой способности самостоятельно передвигаться, ребенок вынужден пользоваться креслом-каталкой, которой может управлять самостоятельно пока сохранена двигательная активность рук. Прогрессирование болезни приводит к формированию сгибательных контрактур коленных, тазобедренных и локтевых суставов. Формируется выраженный S-образный сколиоз. Начинают развиваться сердечная и легочная недостаточность. В возрасте 10–13 лет из-за снижения физической нагрузки (в первую очередь из-за утраты способности к самостоятельной ходьбе) снижается физиологическая нагрузка на миокард. Кардиомиопатия в виде систолической миокардиальной дисфункции на этой стадии болезни выявляется в 18% случаев.
 На поздней неамбулаторной стадии функция верхних конечностей постепенно утрачивается. Еще больше нарастает сердечная и легочная недостаточности.
 Фиброз сердца приводит к развитию дилятационной кардиомиопатии, нарушению ритма и проводимости миокарда. Частота выявления кардиомиопатии увеличивается до 38% в возрасте 14 лет, до 57% в 15 лет, а у лиц старше 18 лет уже больше, чем в 61% случаев.
 Сердечная патология может долго протекать субклинически (без явных симптомов сердечной недостаточности) поскольку признаки хронической сердечной недостаточности IIА стадии заметны только при физической нагрузке, но на неамбулаторной стадии больной не может себе позволить физическую нагрузку, необходимую для проявления сердечной недостаточности. По мере прогрессирования болезни у пациента появляется выраженная тахикардия, далее могут присоединяться отеки, диспноэ (время появления которого зависит от состояния дыхательных мышц). При критическом снижении фракции выброса (ФВ <<35%), а также на фоне фиброза левого желудочка развивается анасарка, асцит, выраженная слабость и тахикардия. В этих случаях на любом этапе могут присоединяться нарушения сердечного ритма различного характера.
 Поражение легких приводит к хроническим респираторным инфекциям у всех пациентов. С потерей амбулаторности ЖЕЛ неуклонно уменьшается на 8–12% в год. У большинства больных обнаруживается обструктивное апноэ сна.
 У 30% пациентов наблюдаются интеллектуальные нарушения, особенности нейроразвития, оперативной памяти и поведения.
 Остеопороз встречается у всех детей с миодистрофией Дюшенна и выявляется тогда, когда мальчики еще способны к самостоятельному передвижению. С возрастом плотность костей продолжает уменьшаться. Переломы трубчатых костей, связанные с остеопорозом и частыми падениями, встречаются часто, приблизительно у 21–44% пациентов.
 У больных часто бывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и проблемы с питанием, которые приводят к дисбалансу питательных веществ и жидкости, потере или наоборот, набору массы тела. В поздней стадии заболевания появляются дисфагия и контрактура нижней челюсти.
 В связи с регулярным приемом кортикостероидов системного действия у многих пациентов развиваются такие нежелательные явления как нарушения роста и полового созревания, надпочечниковая недостаточность, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, усиление остеопороза, формирование катаракты. Все перечисленные нарушения требуют обязательной коррекции и наблюдения у профильных специалистов.
 В большинстве случаев смерть пациентов наступает от сердечной и дыхательной недостаточности в конце второго – середине третьего десятилетия жизни. Тем не менее, своевременное назначение кортикостероидов системного действия, проведение регулярных реабилитационных мероприятий, своевременный контроль работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем, появление патогенетических методов терапии позволяют сегодня значительно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов.
 При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на:

 • бессимптомное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и КФК, ЛДГ в сыворотке крови;

 • задержку моторного и речевого развития;

 • псевдогипертрофию мышц голени;

 • повышенную утомляемость (снижение выносливости);

 • частые падения или неуклюжесть;

 • изменение паттерна походки;

 • трудности при подъеме по лестнице;

 • сложности выполнения обычных моторных заданий (приседания, бег или преодоление препятствий), неспособность прыгать;

 • использование вспомогательных приемов Говерса при подъеме с пола;

 • ходьбу на пальцах;

 • снижение мышечного тонуса;

 • снижение или отсутствие сухожильных рефлексов;

 • боли в мышцах;

 • боли в спине;

 • эквинусную установку стоп;

 • псевдогипертрофию мышц голени;

 • утрату навыка самостоятельной ходьбы;

 • поведенческие нарушения;

 • задержку речевого развития или нарушениея артикуляции;

 • трудности с обучением и вниманием;

 • общую мышечную слабость и быструю физическая утомляемость

Физикальное обследование пациентов при подозрении на МДД/ МДБ включает:

 • измерение роста;

 • измерение веса;

 • визуальную оценку походки: миопатическая, по типу переваливающейся (утиной);

 • визуальный осмотр мышц: псевдогипертрофия икроножных мышц; проксимальное распределение мышечных гипо/атрофий и парезов;

 • исследование мышечного тонуса: снижение мышечного тонуса, больше в проксимальных отделах;

 • исследование мышечной силы: слабость проксимальных мышц конечнотей, мышц тазового и плечевого пояса;

 • исследование сухожильных рефлексов: снижение или утрата сухожильных рефлексов;

 • положительный симптом Говерса: использование вспомогательных приемов при подъеме с пола;

 • использование вспомогательных приемов при слабости мышц шеи при поднимании головы при вставании из положения лежа на спине;

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

 • наличие поведенческих расстройств: синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), аутистические проявления, обсессивно-компульсивные расстройства;

 • непрогрессирующие отклонения в когнитивных функциях: нарушение кратковременной словесной памяти, дислексия, специфические расстройства обучения;

 • наличие эмоциональных расстройств: депрессия, тревожность, аффективность;

 • исследование сердечно-сосудистой системы: увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления;

 • исследование дыхательной системы: увеличение ЧДД, ослабленное дыхание при аускультации

**Дифференциальная диагностика**

Установить диагноз миодистрофии Дюшенна помогает анамнез, неврологическое обследование, результаты электрофизиологического тестирования, определение креатинфосфокиназы (КФК) в биохимическом анализе крови, морфологическое и иммунохимическое исследование образцов мышечной ткани, генетическое консультирование и анализ ДНК:

 *ЭФИ*. Электронейро- и электромиография определяют сохранность проведения импульсов по нервным волокнам, пониженную амплитуду М-ответа, что свидетельствует о первично-мышечном типе поражения. Характерным является 30-50-кратный подъем уровня креатинфосфокиназы.

 *Генетическая диагностика*. На консультации генетика проводится генеалогическое исследование, позволяющее выявить наличие случаев миодистрофии Дюшенна в семье больного и определить женщин, являющихся носительницами мутантного гена дистрофина. Диагностика ДНК позволяет выявить аномалии в гене дистрофина. Следует учитывать, что невыявление мутации при ДНК-анализе не говорит о ее отсутствии, поскольку поиск точковых мутаций обычно не входит в задачи анализа из-за его большой длительности и трудоемкости.

 *Биопсия*. В случаях, когда имеется клиническая картина миодистрофии, а анализ ДНК не выявил наличие мутации, показана биопсия мышц. Морфологическое исследование биоптата определяет разнокалиберность и некроз миоцитов, их замещение соединительнотканными элементами. Иммунохимический анализ говорит о полном отсутствии дистрофина в исследуемых мышечных волокнах.

  *Другие исследования*. Дополнительно осуществляется обследование костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем — проводится консультация ортопеда, рентгенография позвоночника, обзорная рентгенография ОГК, консультация кардиолога, ЭКГ, эхокардиография. По показаниям рекомендуется консультация эндокринолога, пульмонолога и др. специалистов.

 При этом дифференциальную диагностику следует проводить с другими миопатиями — метаболической, воспалительной, миодистрофией Беккера, мышечной дистрофией Дрейфуса, дистрофией Эрба-Рота, а также с полиневропатиями, полимиозитом, БАС.

**Лечение**

Терапия, применяемая в клинической практике, включает симптоматическое и патогенетическое направление. В рамках данных направлений применяется медикаментозная терапия, физическая реабилитация, респираторная поддержка:

 1. Кортикостероиды. Основная роль в лечении мышечной дистрофии Дюшенна на сегодняшний день отводится глюкокортикостероидам, которые назначаются как способным, так и не способным к самостоятельному передвижению пациентам. ГКС помогают замедлить прогрессирование мышечной слабости, оказывают умеренный пульмопротективный и кардиопроективный эффект, снижают риск развития ортопедических осложнений.
Из-за большого количества побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии необходим тщательный мониторинг состояния ребенка, своевременная коррекция дозы и схемы приема препарата.

 2. Метаболическая терапия. Направлена на улучшение обменных процессов в скелетной мускулатуре, костях, сердечной мышце, печени, снижение побочных эффектов от приема ГКС. Включает назначение витаминов группы В, левокарнитина, препаратов Са, витамина D.

 3.Физическая терапия. С целью минимизировать образование контрактур и продлить двигательную активность пациентов проводится ЛФК, массаж, физиотерапия, пассивная и активная растяжка. Рекомендуется использование ортезов, вертикализатора, специальных шин, занятия лечебным плаванием.

 4.Респираторная поддержка. Важное значение имеет контроль дыхательной функции и газового состава крови. При падении ЖЕЛ до 40% рекомендована искусственная вентиляция легких в период сна. В дальнейшем время ИВЛ растет пропорционально снижению ЖЕЛ. В начале ИВЛ может осуществляться при помощи масочного аппарата. Затем необходима трахеостомия, и ИВЛ проводится путем присоединения аппарата к трахеостомической трубке. Современные портативные аппараты ИВЛ работают на батареях и могут быть закреплены на инвалидной коляске.

5.Экспериментальная терапия. Перспективным направлением является разработка и использование препаратов, нацеленных на восстановление синтеза или замещение дистрофина. В 2020 г. в России был зарегистрирован первый таргетный препарат для лечения мышечной дистрофии Дюшенна - аталурен, который подходит 10% пациентам с нонсенс-мутацией (стоп-кодоном). Препарат позволяет возобновить синтез белка дистрофина в организме, требует пожизненного приема. Другие аналогичные лекарственные средства (этеплирсен, голодирсен) в РФ пока не одобрены к применению. Положительные результаты на стадии клинических испытаний у пациентов с миодистрофией Дюшенна показал микродистрофин. Идет поиск и апробация методов заместительной генной терапии.

**Прогноз** Из всех форм миодистрофии дистрофия Дюшенна имеет наиболее неблагоприятный прогноз. Манифестация -носительниц аномального гена дистрофина и предупреждение рождения у них больного ребенка. В рамках профилактических мер проводятся консультации генетика для планирующих беременность супружеских пар, консультации беременных и пренатальная ДНК-диагностика.

**Список литературы:**

1. Алексеева, Т.М. Патопсихологические методики для оценки когнитивных нарушений у больных мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера и процедура их применения / Т.М. Алексеева, И.М.  Никольская, О.А. Никишина // Давиденковские чтения: Материалы XVIIой Всерос. науч.-практ. конф.: Сб. тез. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье».- 2015. − С. 14−15
2.Баранов, А. Н. Генная терапия миодистрофии Дюшенна / А. Н. Баранов,  А. В. Киселев, B. C. Баранов // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, N 4. –  С. 9–16.
3.Врожденная структурная миопатия с диспропорцией мышечных воолокон / Д. В. Влодавец, В. С. Сухоруков, Д. А. Харламов, Е. Д.  Белоусова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007.
4.Быстрицкий, А. А. Доменная организация гена дистрофина человека:  автореф. дис. канд. биол. наук : 03.00.03/ Быстрицкий Андрей Александрович ; Ин-т биологии гена РАН. – М., 2001. – 19 с.
5.Болезни нервной системы : Руководство для врачей : в 2-х т. / под ред. Н.  Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина,  2001. – Т. 1. – 743 с.
6. Клинические рекомендации "Союз педитров России" , "Миодистрофия Дюшенна/Миодистрофия Беккера - пересмотр 2023г.