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

Реферат на тему « Мышечная дистрофия Дюшенна»

Выполнила:

Ординатор 1 года обучения

Кафедры нервных болезней с курсом ПО

Специальности 31.08.42 неврология

Протасюк Екатерина Николаевна

Красноярск, 2020

Содержание

1)Ведение

2) Этиология и патогенез

3)Клинические проявления

4) Диагностика

5) Лечение

6)Список литературы

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера или миодистрофия Дюшенна, миодистрофия Беккера (МКБ-10: G71.0) — генетическое заболевание, которое характеризуется нарастающей мышечной слабостью и атрофией мышц. Поражаются преимущественно мышцы, отвечающие за движение (скелетные мышцы), и сердечная мышца (миокард). В большинстве случаев мышечная дистрофия Дюшенна и мышечная дистрофия Беккера проявляются только у лиц мужского пола. Оба типа мышечной дистрофии имеют схожие симптомы и возникают вследствие разных мутаций в гене DMD, поэтому иногда их объединяют в один. В то же время болезни различаются по тяжести поражения, возрасту начала заболевания и скорости его прогрессирования.

* Историческая справка

Впервые случай мышечной дистрофии был описан неаполитанским врачом Гаэтано Конте (Gaetano Conte) при участии доктора Л. Джойа (L. Gioja) в 1836 г. Однако открытие ученых не было оценено по достоинству, поскольку многие их коллеги посчитали, что речь идет о случае туберкулеза . В 1847 г. о заболевании с похожей клинической картиной сообщил английский врач В. Литтл (W.J. Little).

Ученым, начавшим систематическое изучение заболевания, принято считать Эдварда Мериона (Edward Meryon) . В 1851 г. Мерион детально описал симптомы заболевания, высказался о возможном характере наследования, а также, основываясь на результатах вскрытия, предположил, что в основе заболевания лежит дефект клеточной мембраны.

Известный французский невролог Гийом Дюшенн (Guillaume Duchenne) описал свой первый случай мышечной дистрофии 17 лет спустя. Поскольку Дюшенн внес значительный вклад в понимание нервно-мышечных заболеваний, одна из самых тяжелых форм мышечной дистрофии была названа в его честь. В 1955 г. немецкий врач Петер Эмиль Беккер (Peter Emil Becker) описал более мягкую форму мышечной дистрофии, которая впоследствии была названа его именем .

Этиология и патогенез

Мышечная дистрофия Дюшенна представляет собой наследственную прогрессирующую мышечную дистрофию, характеризующаяся началом в раннем возрасте, симметричной атрофией мышц в сочетании с сердечно-сосудистыми, костно-суставными и психическими нарушениями, злокачественным течением; наследуется по рецессивному Х-сцепленному типу. Встречаемость составляет приблизительно 1 на 3500 новорожденных мальчиков.

Значительная часть генов, связанных с наследственными болезнями мышщ, кодирует белки, ассоциированные с мембранами мышечных волокон. Одной из основных функций подобных белков является стабилизация мембраны за счет связывания цитоскелета мышечной клетки с внеклеточным матриксом. Это, в первую очередь, относится к стержневидному белку дистрофину.

Мышечная дистрофия Дюшенна обусловлена мутацией в гене дистрофин, локус которого Xp21. Дистрофин отвечает за соединение цитоскелета каждого мышечного волокна с основной базальной пластинкой (внеклеточного матрикса) через белковый комплекс, который состоит из многих субъединиц. Отсутствие дистрофина приводит к проникновению избыточного кальция в сарколему (клеточную мембрану). Как следствие изменения этих сигнальных путей, вода наполняет митохондрии, которые после этого разрываются. При дистрофии скелетных мышц, митохондриальная дисфункция приводит к усилению стресса вызванного цитозольным-кальциевым сигналом и усилению производства стресс-индуцированных активных форм кислорода (АФК). В этом сложном каскадном комплексе, который включает в себя несколько реакций еще до сих пор не понятно до конца, почему из-за повреждения сарколеммы увеличиваются проявления окислительного стресса, который в итоге приводит к смерти клетки. Мышечные волокна подвергаются некрозу и, наконец, происходит замена мышечной ткани жировой, а также соединительной.

Причиной нарушения является синтез дефектного белка дистрофина, вследствие протяженных делеций в гене миодистрофине Дюшенна (DMD), локализованном на X-хромосоме в сегменте Xp21 (метод позиционного клонирования), кодирующем этот самый белок белок. Делеции возникают чаще всего при мейотической рекомбинации либо в процессе пролиферации зародышевых клеток, следствием чего является гонадный мозаицизм — появление нескольких генераций половых клеток (ооцитов) с мутантными и нормальными аллелями.

В соответствии с современными представлениями огромный ген DMD находится под контролем сложной системы регуляции транскрипции и сплайсинга. По крайней мере, восемь независимых промоторов осуществляют альтернативную специфическую транскрипцию первых экзонов в разных тканях и на разных стадиях эмбрионального развития. Один промотор мышечного типа и два мозгового, активные в кортикальном отделе мозга и в клетках Пуркинье соответственно, экспрессируют полноразмерную молекулу дистрофина, в то время как пять других промоторов обеспечивают экспрессию последних доменов взаимоисключающим способом, главным образом в немышечных и в немозговых тканях.

Высококонсервативные последовательности шести экзонов, кодирующих С-конец дистрофина, альтернативно сплайсируются, образуя несколько структурно различающихся изоформ дистрофина, осуществляющих различные функции.

Делеции захватывают от одного до нескольких соседних экзонов и сосредоточены обычно в двух «горячих» районах — в области 5'-конца гена (экзоны 6—19) и в З'-конце (экзоны 40-53). Результатом этого является появление дефектного белка дистрофина.

Считается, что в 30% семей с единичными случаями миодистрофии Дюшенна/Беккера болезнь развивается вследствие спонтанного возникновения в гаметах мутаций в DMD-гене и матери таких больных не являются гетерозиготными носителями этих мутаций. В подобных семьях риск повторного рождения больного ребенка минимален и не превышает общепопуляционной частоты. В остальных 70% семей матери больных мальчиков гетерозиготны по мутациям DMD-гена, и при каждой беременности таких женщин риск повторного рождения больного сына составляет 50%.

Клинические проявления

1. Мужчины с мышечной дистрофией Дюшенна.

Миодистрофия Дюшенна — прогрессирующая миопатия, приводящая к дегенерации и слабости мышц. Начинаясь с мышц тазобедренного пояса и сгибателей шеи, мышечная слабость прогрессивно захватывает плечевой пояс и дистальные мышцы конечностей и туловища. Хотя изредка и выявляют случайно больных в период новорожденности за счет гипотонии или задержки развития, обычно больных мальчиков диагностируют в возрасте от 3 до 5 лет при появлении аномалий походки.

К 5 годам большинство пораженных детей используют приемы Говерса и имеют псевдогипертрофию мышц голеней, т.е. увеличение голеней вследствие замены мышц жировой и соединительной тканью. К возрасту 12 лет основная часть больных обездвижены в инвалидном кресле и имеют контрактуры и сколиоз. Большинство пациентов умирают от нарушения легочной функции и пневмонии; средний возраст смерти — 18 лет.

Почти 95% больных миодистрофией Дюшенна имеют те или иные кардиологические отклонения (дилатационная кардиомиопатия или электрокардиографические аномалии), а 84% имеют видимые поражения мышцы сердца при вскрытии. Хронические нарушения сердца бывают почти у 50% пациентов, изредка сердечная недостаточность вызывает у них жалобы. Хотя дистрофии также присутствует в гладких мышцах, гладкомышечные осложнения встречаются редко и включают расширение желудка, заворот кишок и гипотонию мочевого пузыря.

Больные миодистрофией Дюшенна имеют IQ примерно на 1 среднеквадратичное отклонение ниже обычного, и почти треть имеет ту или иную степень умственной отсталости. Причины этого не установлены.

1. Женщины с мышечной дистрофией Дюшенна

Возраст начала и тяжесть миодистрофии Дюшенна у женщин зависят от степени смещения инактивации Х-хромосомы. Если Х-хромосома, несущая мутантный аллель DMD, активна в большинстве клеток, у женщины развиваются признаки миодистрофии Дюшенна; если преимущественно активна Х-хромосома, несущая нормальный аллель DMD, женщины имеют только несколько или не имеют вообще симптомов данного заболевания.

Независимо от того, есть ли у них клинические симптомы скелетной мышечной слабости, женщины-носительницы имеют отклонения в функции сердечной мышцы, например дилатационную кардиомиопатию, дилатацию левого желудочка и электрокардиографические изменения.

Особенности фенотипических проявлений дистрофии Дюшенна:

• Возраст начала: детство;

• Слабость мышц;

• Гипертрофия голеней;

• Небольшая интеллектуальная недостаточность;

• Высокий уровень креатинкиназы сыворотки.

Общие моменты:

• Мышечная дистрофия Дюшенна начинается в первые 1–3 года жизни обычно со слабости мышц тазового пояса.

• Уже на первом году жизни отмечают отставание в психомоторном развитии. Больные дети позднее начинают садиться, вставать, ходить.

• Постепенно развиваются слабость, патологическая мышечная утомляемость при физической нагрузке, изменение походки по типу утиной. Из горизонтального положения дети встают поэтапно с использованием рук (взбирание лесенкой).

• Отмечаются симметричные атрофии проксимальных групп мышц нижних конечностей (мышцы таза и бедра). Атрофия через 1–3 года распространяется на проксимальные группы мышц верхних конечностей.

• Атрофии мышц приводят к развитию лордоза, крыловидных лопаток, осиной талии.

• Характерна псевдогипертрофия икроножных мышц.

• Мышцы при пальпации плотные, безболезненные.

• Мышечный тонус обычно снижен в проксимальных группах мышц.

• Изменения рефлексов •• Коленные рефлексы исчезают на ранних стадиях заболевания •• Позднее исчезают рефлексы с двуглавой и трёхглавой мышц плеча •• Ахилловы рефлексы обычно длительное время остаются сохранными.

• Дистальная мускулатура конечностей поражается на поздних стадиях заболевания.

• Костно-суставные нарушения — деформации позвоночника, стоп, грудной клетки; рентгенологически обнаруживают сужение костномозгового канала, истончение коркового слоя диафизов длинных трубчатых костей.

• Сердечно-сосудистые расстройства — лабильность пульса, АД, приглушение тонов, расширение границ сердца, сердечная недостаточность, изменения на ЭКГ.

• Нейроэндокринные нарушения выявляют у 30–50% больных — синдром Иценко–Кушинга, адипозогенитальная дистрофия.

• Психические нарушения — олигофрения в форме дебильности или имбецильности.

• Клинические проявления мышечной дистрофии Беккера обычно начинаются в 10–15 лет. От мышечной дистрофии Дюшенна отличается доброкачественным течением и более поздним возникновением тяжёлых симптомов. Сухожильные рефлексы долгое время остаются сохранными. Поражения внутренних органов менее выражены, интеллект сохранён.

Диагностика

Значительное повышение (в 20-100 раз) мышечных ферментов (КФК, альдолаза), миопатическая кривая на ЭМГ; в биоптатах — наличие некротизированных мышечных волокон с регенерацией, фагоцитозом и жировым перерождением мышечной ткани. Диагноз может быть поставлен точно при обнаружении дистрофика в мышечной ткани методом вестерн-блоттинга и (или) иммунохимической метки. Мутации в дистрофин-гене могут быть доказаны примерно у двух третей больных с помощью исследования кДНК. Изменения ЭКГ (увеличенный комплекс RS в отведении V,, глубокий Q в грудных отведениях) свидетельствуют о наличии кардиомиопатии.

* Сопутствующие нарушения.

Сухожильные и мышечные контрактуры (в том числе ахилловых сухожилий), прогрессирующий кифосколиоз, нарушение функции легких, кардиомиопатия, интеллект снижен. Мышечная слабость сочетается с пальпаторно определяемым увеличением и плотностью некоторых мышц (например, икроножных), что вначале является результатом гипертрофии, а затем замещения мышц жировой и соединительной тканью.

* Определение носительства.

Сывороточная КФК повышена у 50% женщин-носителей. Хотя ген и его производное (дистрофии) еще не идентифицированы, в практике можно использовать пробы на кДНК для определения носительства и пре-натальной диагностики.

Лечение

В настоящее время мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера неизлечима.

Прогноз жизни для пациентов неблагоприятный. Течение заболевание прогрессирующее. Неизбежен летальный исход. Как правило, к семилетнему возрасту развивается выраженная симптоматика, приводящая к 13-14 годам к полной обездвиженности. Больные редко доживают до 18-20 лет.

Однако современные методы терапии помогают замедлить развитие болезни и улучшить качество жизни пациента. «Золотым стандартом» медикаментозной терапии является применение глюкокортикостероидов, которые позволяют на какое-то время затормозить прогрессирование заболевания. Кроме того, для пациента будут обязательны физиотерапия, лечебная физкультура, своевременная ортопедическая и/или хирургическая коррекция, правильное питание, работа с психологом, наблюдение у узких специалистов для контроля за органами дыхания, кровообращения и гормональным фоном.

На сегодняшний день проводятся исследования по разработке препаратов, которые могли бы помочь в излечении болезни.Основные цели исследований:

* восстановление синтеза дистрофина (замена гена и другие методы генной терапии);
* стабилизация мембран клеток;
* снижение воспаления и/или усиление восстановления мышц

Подытожим:

**Оперативное лечение.**

Ортопедическое вмешательство необходимо при наличии контрактур и фиксации суставов.

**Лекарственная терапия**

 **•** ГК (преднизолон по 0,75 мг/кг/сут) увеличивают мышечную силу у мальчиков, страдающих мышечной дистрофией Дюшенна, замедляя прогрессирование заболевания • При длительной стероидной терапии необходим тщательный контроль развития побочных эффектов, включающий наблюдение за массой тела, АД, состоянием слизистой оболочки ЖКТ и иммунной системы.

**Наблюдение.**

Ранняя диагностика поражения внутренних органов позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов.

Список литературы

* Гаусманова - Петрусевич И. Мышечные заболевания. Польск. Госуд. Мед. Изд. - Варшава, 2001
* Захарова Е.Ю., Ижевская В.Л., Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Чумакова О.В., Куцев С.И. Массовый скрининг на наследственные болезни: ключевые вопросы. Медицинская генетика. 2017
* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник/ С.И.Козлова, Н.С.Демикова; -3-е изд., перераб. и дополн. - М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007.
* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование:Атлас-справочник/ С.И.Козлова, Н.С.Демикова; -3-е изд., перераб. и дополн. - М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007.