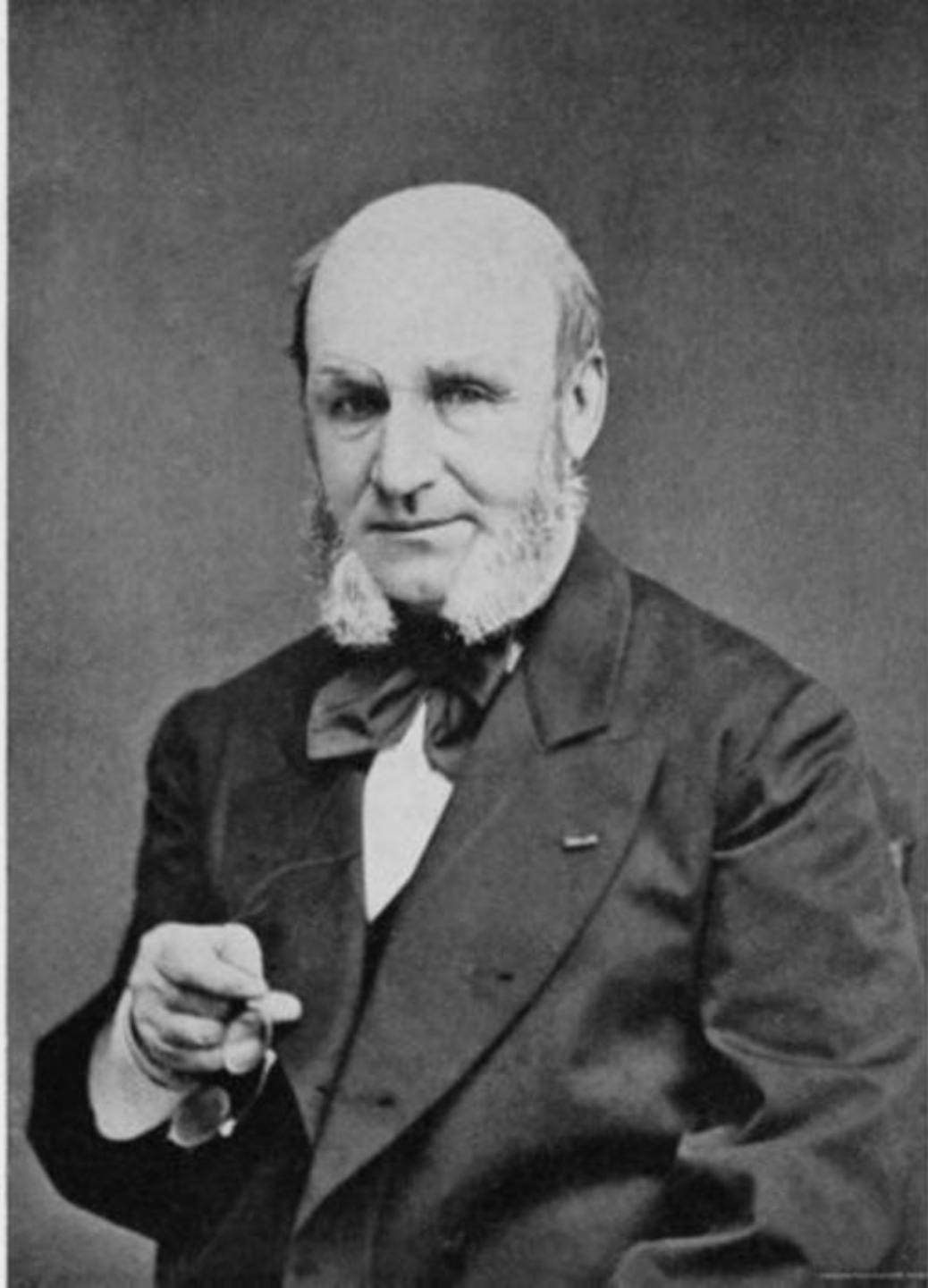


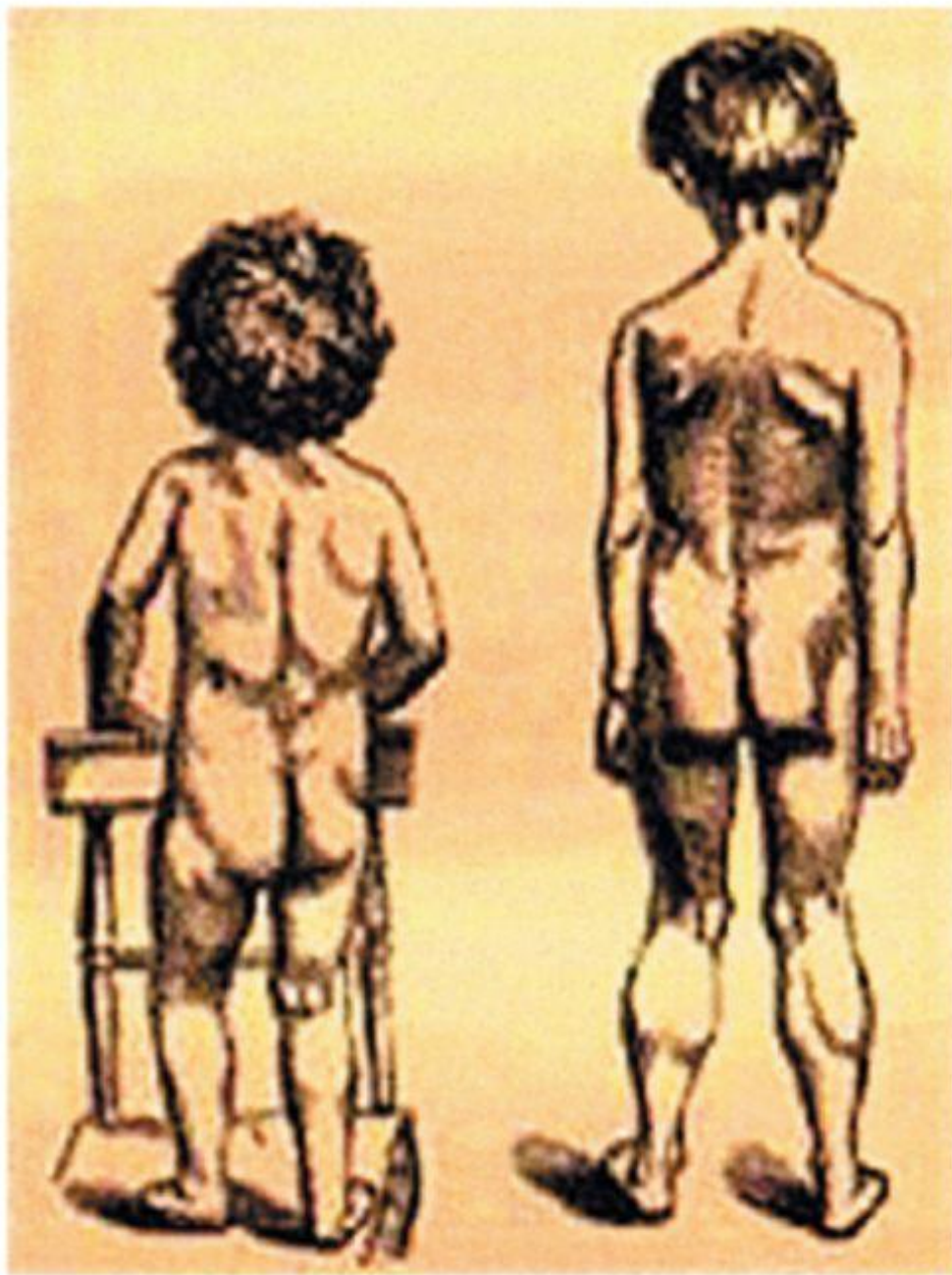
МИОПАТИЯ ДЮШЕННА

МИОПАТИЯ ДЮШЕННА

- ⦿ хроническое прогрессирующее наследственное нервно-мышечное заболевания, характеризующиеся первичным поражением МЫШЦ

- Заболевание названо в честь французского невропатолога **Жулье ма Бенджамина Аманда Дюшенна** (Guillaume Benjamin Amand Duchenne), который впервые описал это заболевание в **1861** году.



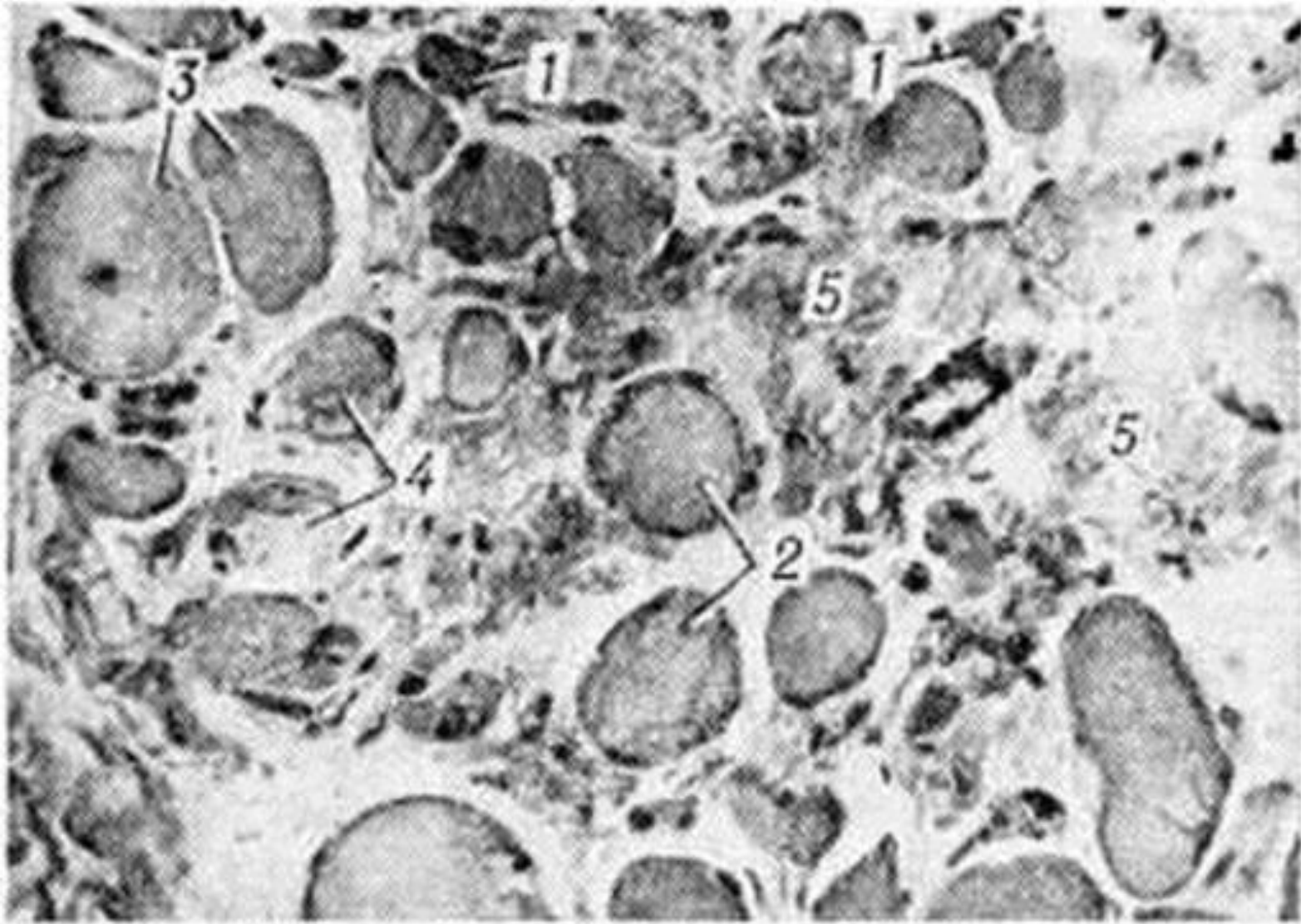


ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

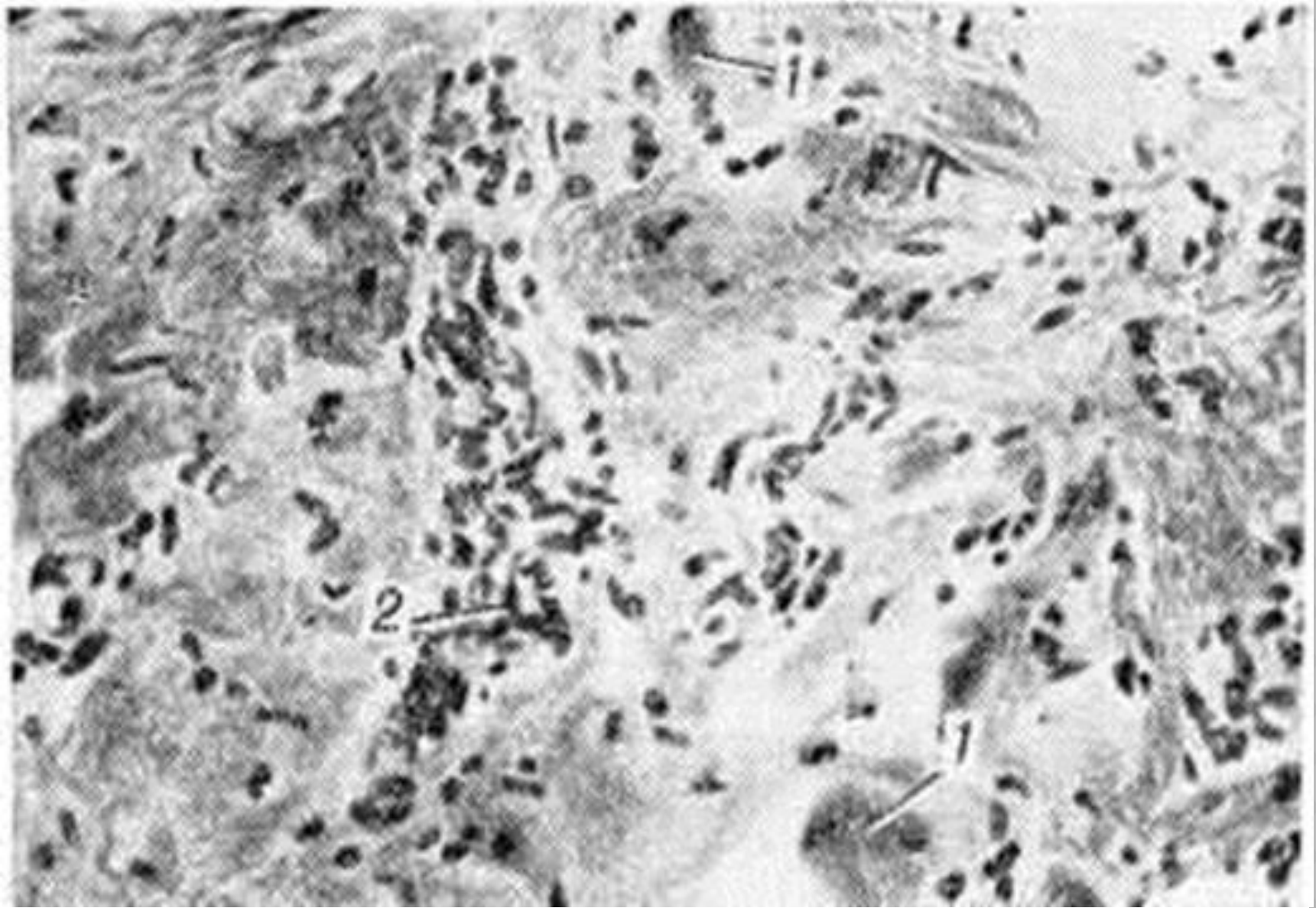
- Наследуется по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой
- Частота встречаемости - составляет около 30 на 100000 новорожденных мальчиков
- Частота встречаемости - у 1 человека на 4000 новорожденных мужского пола.
- Мутации в гене дистрофин могут быть унаследованы или возникают спонтанно во время зародышевой линии передачи.

ПАТОГЕНЕЗ

- Мышечная дистрофия Дюшенна обусловлена мутацией в гене **дистрофин**, **локус** которого Хр21. 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 сарколемму (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.



Микропрепарат мышцы в стадии частичной сохранности двигательной функции: беспорядочное расположение разнокалиберных мышечных волокон – атрофированных (1), нормального диаметра (2), единичных гипертрофированных (3); дистрофические изменения в части мышечных волокон (4); разрастание соединительной ткани в эндомизии (5);



Микропрепарат мышцы в стадии обездвиженности: единичные атрофированные мышечные волокна (7) среди фиброзной и жировой ткани; лимфоидногистиоцитарная инфильтрация (2)

НАСЧАЛО ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Первые симптомы появляются в 3 - 5 - 6 лет

СИМПТОМЫ

- является **мышечная слабость**, которая в первую очередь связана с атрофией мышц, а именно скелетной мышечной ткани.
- В первую очередь атрофируются мышцы бедер, таза, плеч и икроножные мышцы.
- Мышечная слабость возникает также в руках, шее и других частях тела, но обычно не так рано, как в нижней части тела.
- Псевдогипертрофия Икроножных мышц

СИМПТОМЫ

- Мальчики часто падают , отстают в играх от сверстников , с трудом бегают и прыгают
- Симптом лестницы - к 5 годам мышечная слабость выявляется при осмотре. Из положения сидя на полу больной встает , опираясь сначала на собственные колени, затем на бедра
- Как правило, утолщены голени , причем истинная гипертрофия икроножных мышц в начале болезни со временем сменяется псевдогипертрофией - мышца замещается жировой и соединительной тканью
- К 6 годам формируются контрактуры ахилловых сухожилий и подвздошно-большеберцовых трактов
- Изменена походка - на цыпочках, с переразгибанием в поясничном отделе позвоночника. Мышечная слабость нарастает, преимущественно страдают проксимальные мышцы ног (особенно) и рук, сгибатели шеи
- С 8-10 лет больным требуются костыли, из-за преимущественно сидячего положения усиливаются контрактуры и ограничиваются движения в тазобедренных, коленных, локтевых, лучезапястных суставах
- К 12 годам больные прикованы к коляске
- Контрактуры становятся необратимыми, часто возникает и прогрессирует сколиоз , вызывающий боли
- От этого деформируется грудная клетка и ухудшается функция легких, которая и без того страдает из-за мышечной слабости
- В 16-18 лет часто развиваются тяжелые пневмонии , нередко с летальным исходом

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- У всех больных активность КФК в сыворотке повышена в 20-100 раз. Она высока уже с рождения, а при далеко зашедшей болезни снижается из-за обездвиженности и уменьшения мышечной массы.
- При ЭМГ выявляется миопатическая триада - снижение амплитуды и длительности и полифазные (более чем из четырех фаз) потенциалы действия двигательных единиц; количество двигательных единиц, вовлекающихся при произвольном сокращении, возрастает.

ДИАГНОСТИКА

- **ДНК-тест** - причиной миопатии Дюшенна является дефект дистрофина - белка с молекулярной массой 427000, находящегося на внутренней поверхности сарколеммы
- Ген дистрофина - один из самых крупных идентифицированных генов человека, его длина - 2 млн нуклеотидов. Он находится в сегменте Xp21
- В настоящее время известные мутации удается выявить примерно у двух третей больных
- Делеции располагаются по длине гена неравномерно, чаще в его начале (5'-концевая область) и в середине
- Течение болезни не зависит от размера делеции. Реже встречаются дупликации гена и точечные мутации
- Наличие специфичной мутации однозначно подтверждает диагноз и позволяет надежно выявлять носительниц мутации.

ДИАГНОСТИКА

- Надежным диагностическим методом является исследование дистрофина в мышечной ткани.
- Содержание и размер дистрофина определяют иммуноблоттингом.
- Кроме того, отсутствие или недостаточность дистрофина в сарколемме можно выявить методом иммуноцитохимического окрашивания с использованием антител к дистрофину.
- У носительниц мутации иногда можно обнаружить мозаицизм.

ДИАГНОСТИКА

- При биопсии видны разнокалиберные мышечные волокна, а также небольшие группы некротизированных и регенерирующих волокон; большинство мышечных волокон заменены соединительной и жировой тканью. Несомненным подтверждением диагноза служит выявление в биоптате недостаточности дистрофина либо обнаружение мутации молекулярно- генетическими методами.

ПРЕНАТАЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Исследование с помощью *биопсии хориона (CVS)* можно проводить на 11-14 неделях

амниоцентез можно использовать после 15 недели

забор крови плода возможен примерно на 18 неделе.

Родители должны внимательно изучить все возможные методы и, возможно, с помощью генетического консультанта выбрать наиболее оптимальный для себя вариант.

Если тестирование будет осуществлено на ранних сроках беременности, то это позволит досрочно прекратить беременность, в случае наличия заболевания у плода, однако, при применении таких методов, увеличивается риск выкидыша при последующих беременностях, чем при тех методах, которые применяются позже (около 2% , по сравнению с 0,5%).

ЛЕЧЕНИЕ

- - употребление таких кортикостероидов как преднизолон и дефлазакорт
- рандомизированные контролируемые исследования показывают, что использование бета 2-агонистов увеличивает мышечную силу, но не замедляет процесс прогрессирования заболевания (время контроля 12 месяцев)
- рекомендуется умеренная физическая активность, разрешается заниматься плаванием
- для поддержания мышечной силы, гибкости и функциональности суставов важна физиотерапия;
- использование ортопедических приспособлений
- по мере прогрессирования заболевания необходимым становится использование специальных респираторных механизмов, позволяющих обеспечить нормальный процесс дыхания

ПРОГНОЗ

- Больные МДД, как правило, живут только к подростковому возрасту или умирают в возрасте 30-40 лет. Последние достижения в области медицины, позволяют надеяться на увеличение продолжительности жизни больных этим расстройством.

Иногда (но очень редко) особи с МДД доживали до 40-50 лет

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

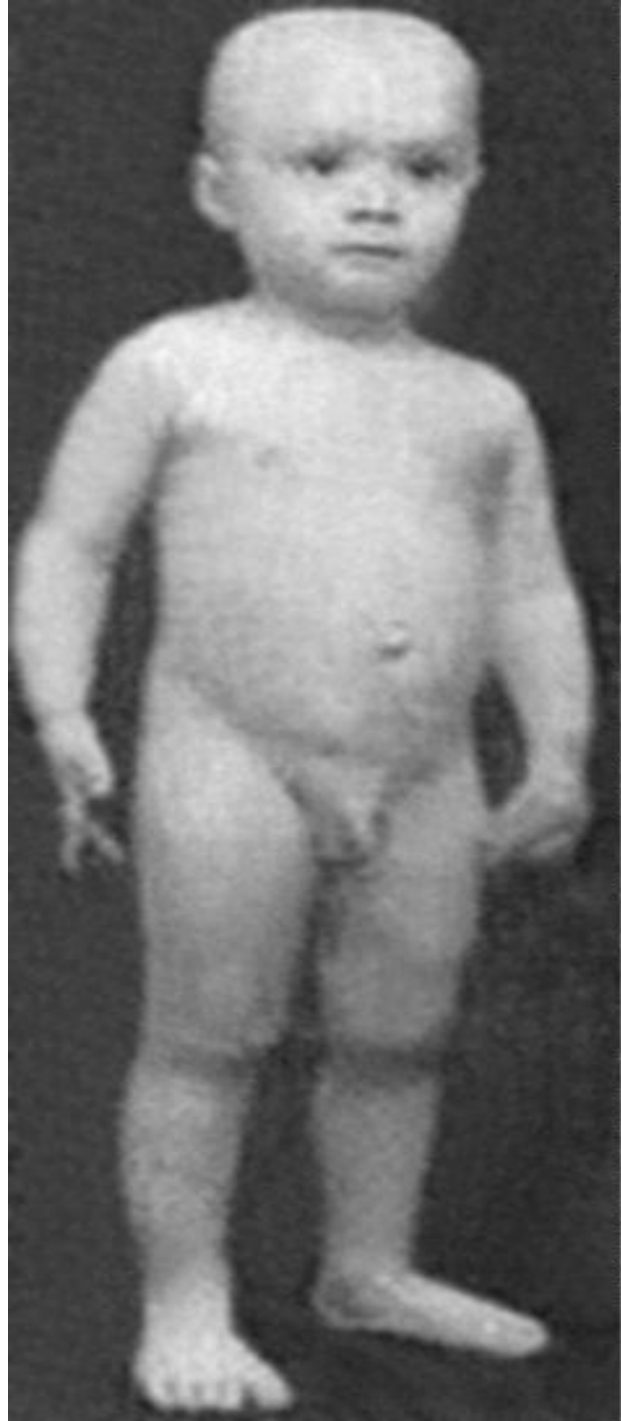
- Ребенок F, 10.01.2002, поступает с жалобами на
- Выраженная общая слабость в конечностях
- Быстро устает
- Самостоятельно ходить не может
- Самостоятельно себя не обслуживает



О КАКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ
МОЖНО ПОДУМАТЬ И КАКАЯ
ИНФОРМАЦИЯ МОЖЕТ ПОМОЧЬ
В ОПРЕДЕЛЕНИИ ДИАГНОЗА???

АНАМНЕЗ ЖИЗНИ

- Ребенок от 4 беременности, протекала на фоне анемии
- Роды самостоятельные, в срок 39-40 недель
- Вес при рождении 3100 г, закричал сразу, у груди приложен сразу, домой выписан на 3 сутки
- Привит по календарю
- До 4 лет развивался соответственно возрасту



АНАМНЕЗ ЖИЗНИ

- С 4 лет мама заметила, что ребенок начал уставать - не мог пройти привычное расстояние, не мог долго бегать, начал спотыкаться и хромать
- В 6 лет был выставлен подтвержден и выставлен диагноз - прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшена

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

- Ребенок от 4 беременности - старшие братья в возрасте 9 - 11 лет умерли, в настоящее время старший брат (1.05.1999) болен данным заболеванием

ЧТО МОЖНО УВИДЕТЬ В
НЕВРОЛОГИЧЕСКОМ СТАТУСЕ???

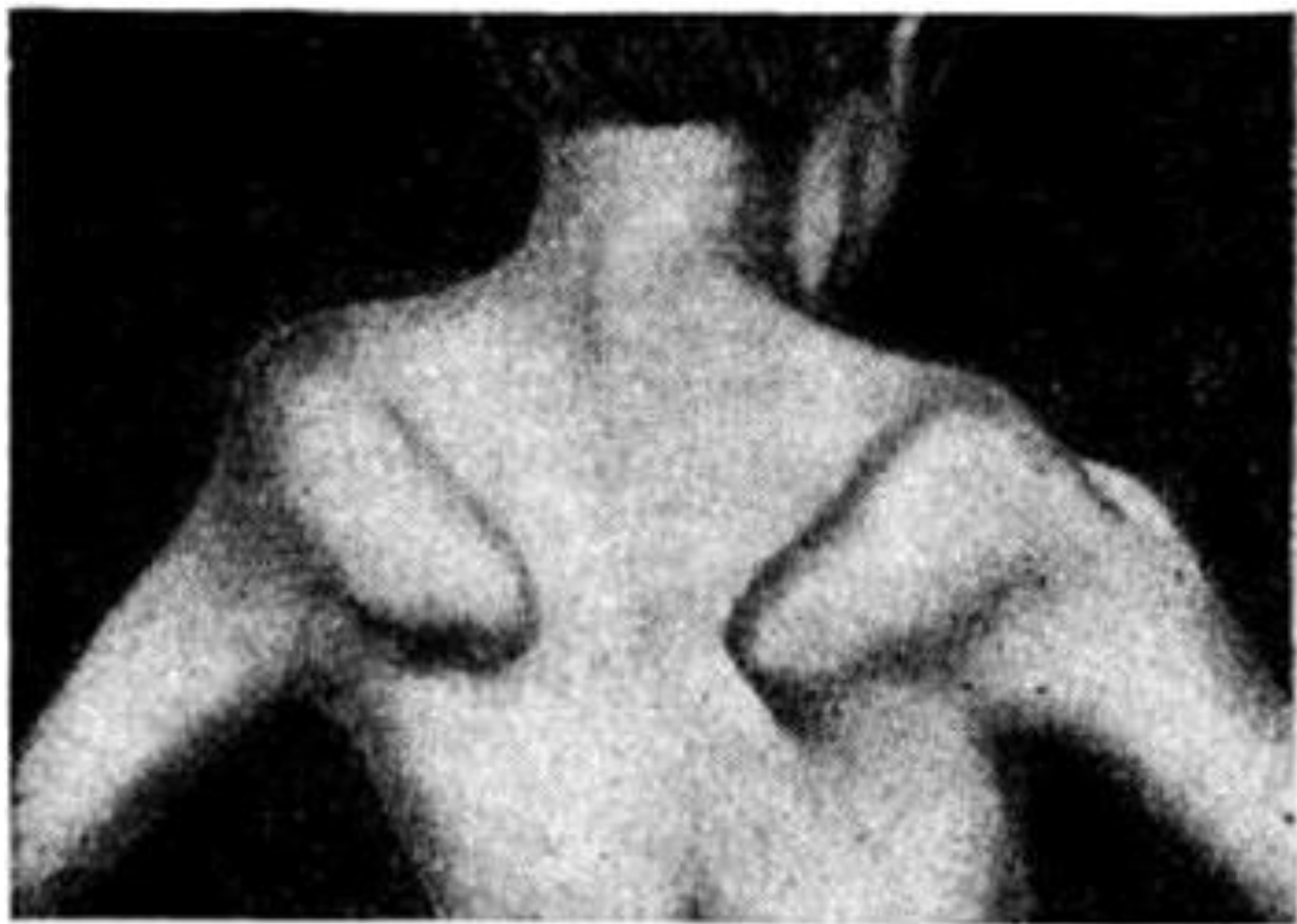
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ОСМОТР

- Снижена сила в руках и ногах
- Снижение мышечного тонуса, больше в ногах
- Псевдогипертрофии икроножных мышц - мышцы плотные на ощупь. Безболезненные
- Атрофии мышц бедер
- Деформация грудной клетки
- симптомы «свободных надплечий», «крыловидных лопаток», «осиная талия»
- Контрактуры в суставах

СИМПТОМ «СВОБОДНЫХ НАДПЛЕЧИЙ»



СИМПТОМ КРЫЛОВИДНЫХ ЛОПАТОК



СИМПТОМ «ЛЕСТНИЦЫ»



а

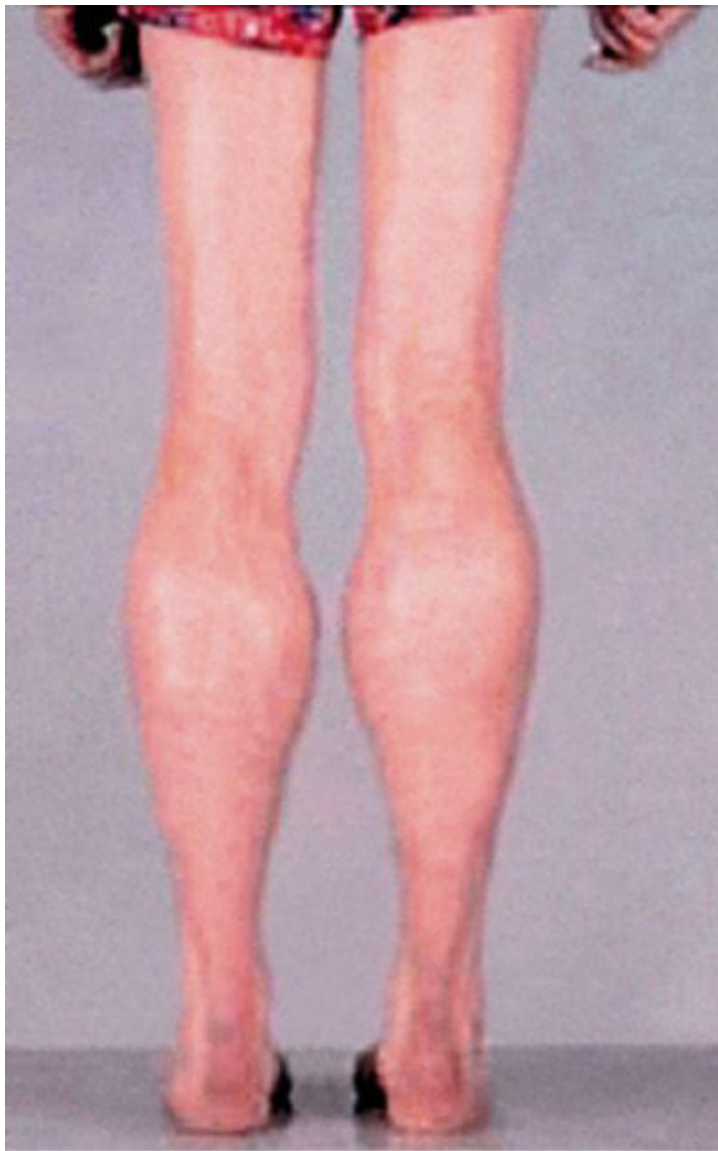


б



в

ПСЕВДОГИПЕРТРОФИИ МЫШЦ



КАКИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ
НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ
РЕБЕНКУ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ
ДИАГНОЗА?

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

- ⊙ АЛТ - 1,47 мкат/л
- ⊙ АСТ - 1,41 мкат/л
- ⊙ Билирубин - 16,4 мкмоль/л
- ⊙ КФК - 3484 и/л
- ⊙ Общий белок - 62,3 г/л

КОНСУЛЬТАЦИИ КАКИХ
СПЕЦИАЛИСТОВ НЕОБХОДИМЫ
РЕБЕНКУ???

КОНСУЛЬТАЦИИ

- Осмотр кардиолога - миокардиодистрофия, НКО
- ЭКГ - ритм синусовый, ЭОС отклонена справа. Нарушение процессов реполяризации в миокарде. Неполная блокада ПВПГ.

КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕОБХОДИМО
РЕБЕНКУ?



Тот же ребенок в 14 лет. Выражены деформация позвоночника, контрактуры сгибательного характера, атрофии мышц

СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!!!