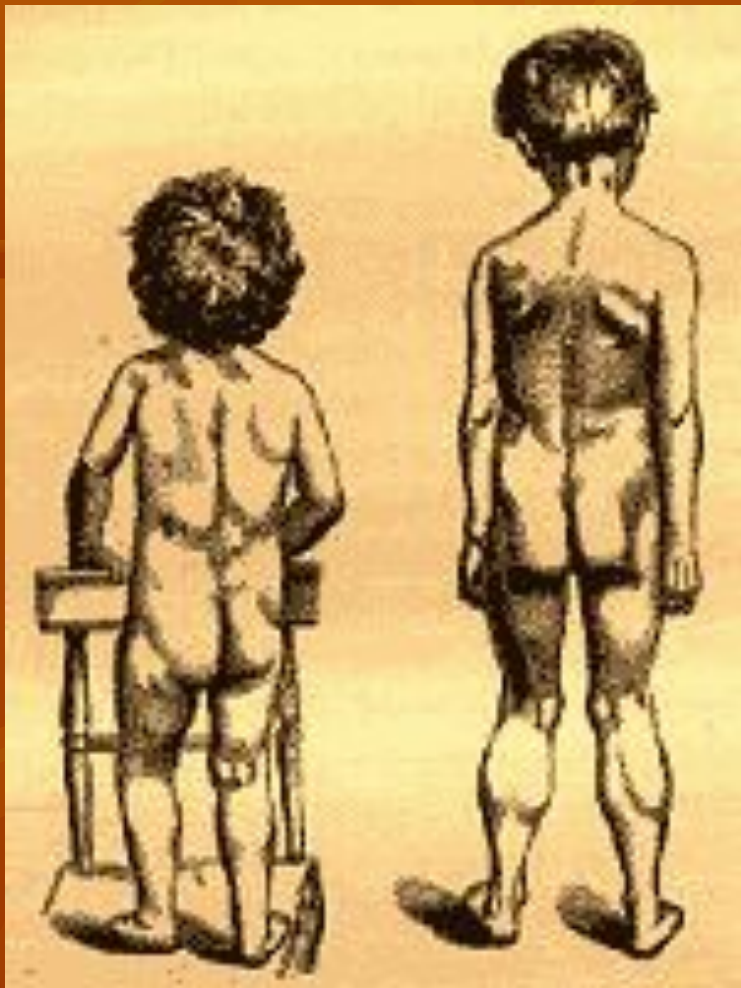


Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна



Мышечные дистрофии

- ✉ группа клинически полиморфных генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежат первичные прогрессирующие дегенеративные изменения в мышечных волокнах

История

- Ф.А. Aran «Исследования над не описанной еще болезнью мышечной системы» 1850 г.
- Е. Мeryon статья «К вопросу о жировой и гранулярной дегенерации мышц», 1852 г.
- G. Duchenne описание больного с «псевдогипертрофическим мышечным параличом» 1861 г.
- Griesinger гистологические исследования мышц 1864 г.



G. Duchenne

Частота и тип наследования

1 на 3500 новорожденных мальчиков

Рецессивное X-сцепленное наследование (локус Хр21)

X^0X мать-носитель



X^0Y здоровый отец



X^0Y Здоровый
мужчина



XX здоровая
женщина



X^0Y больной
мужчина

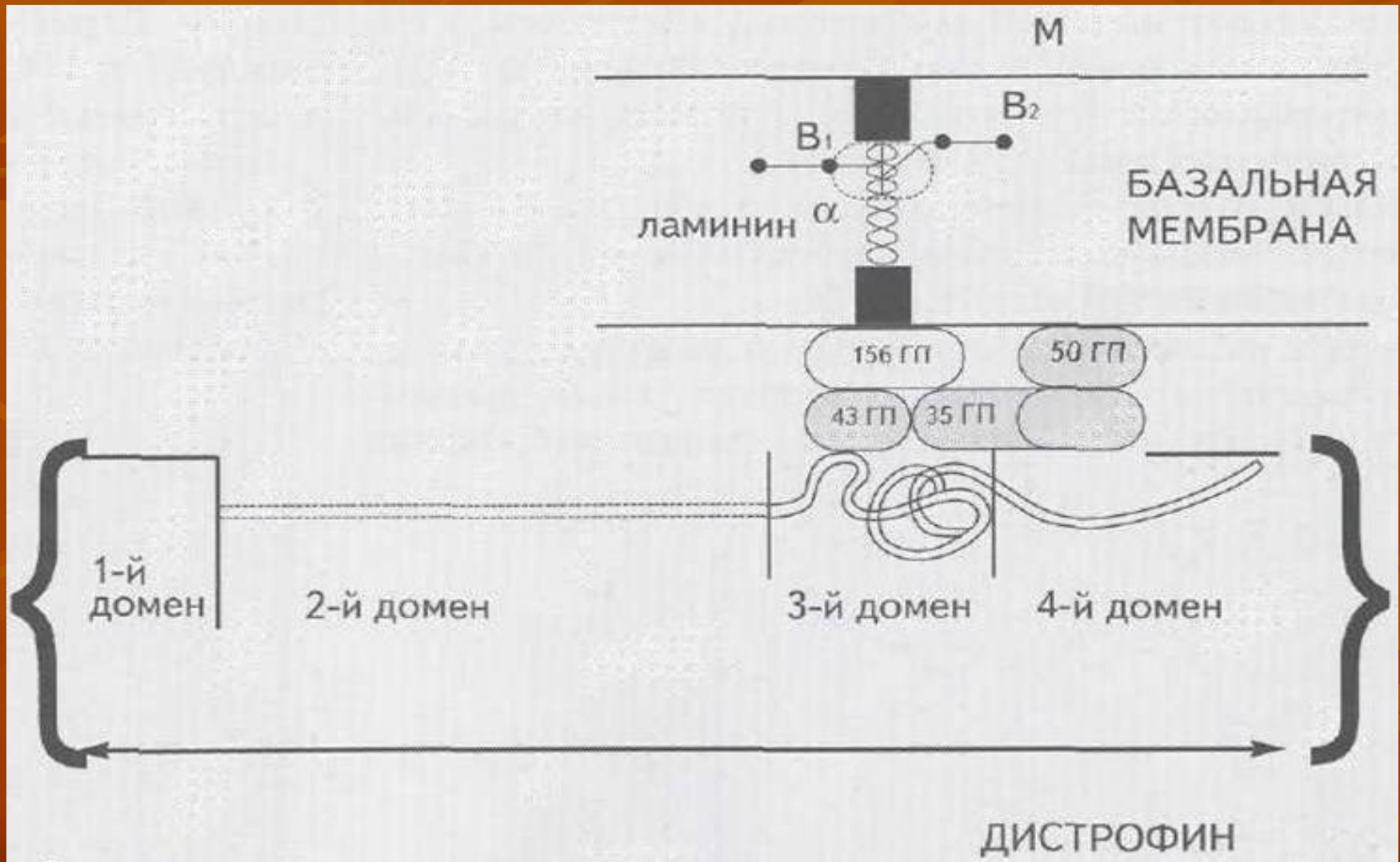


X^0X женщина-
носитель

Нозологически самостоятельные формы МДД у девочек

1. «истинные» случаи болезни, обусловленные:
 - Сочетанием числовых аномалий X-хромосом и МДД
 - X-аутосомными транслокациями с локализацией разрыва X-хромосомы в сегменте Xp21
 - Высокой частотой инактивации нормальной X-хромосомы у манифестных носительниц гена ДМД (феномен лайонизации)
2. аутосомно-рецессивные формы болезни (характеризуется более поздним дебютом и менее быстрым прогрессированием)

Молекулярная организация дистрофина



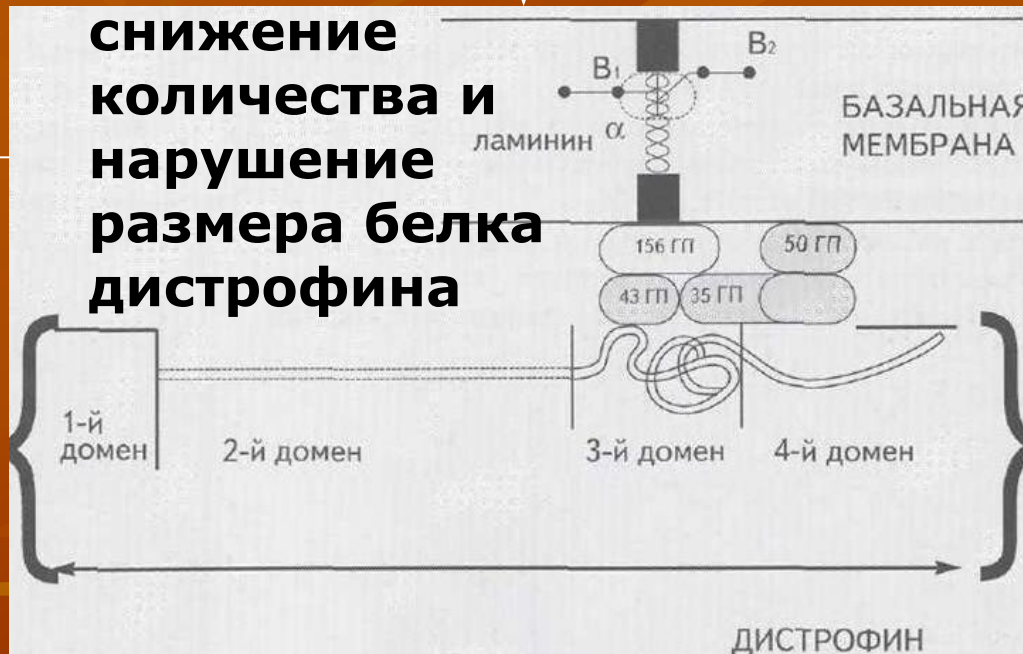
Молекулярная организация дистрофина

- 1 домен – цитоскелетный белок, подобный α -актину, стабилизирует дистрофин; его делеция приводит к тяжелой форме МДБ
- 2 домен – стержневой, спектриноподобная тройная спиральная область; делеции центральной части бессимптомны, поражение дистального отдела приводит к классической МДБ
- 3 домен – цистеинсодержащая область; его делеции приводят к МДД
- 4 домен – С-терминальный; делеции в терминальной части приводят к МДД, при изменении хвостовой части возникает непрогрессирующая форма МДБ

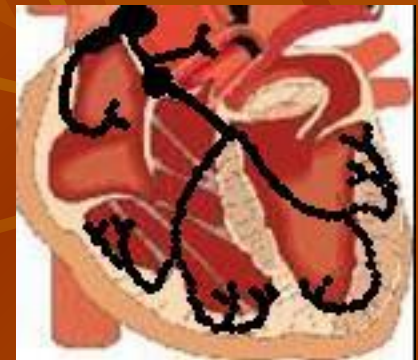
Генетические данные

Делеция или дупликация гена дистрофина

снижение количества и нарушение размера белка дистрофина



**Скелетные
мышцы**

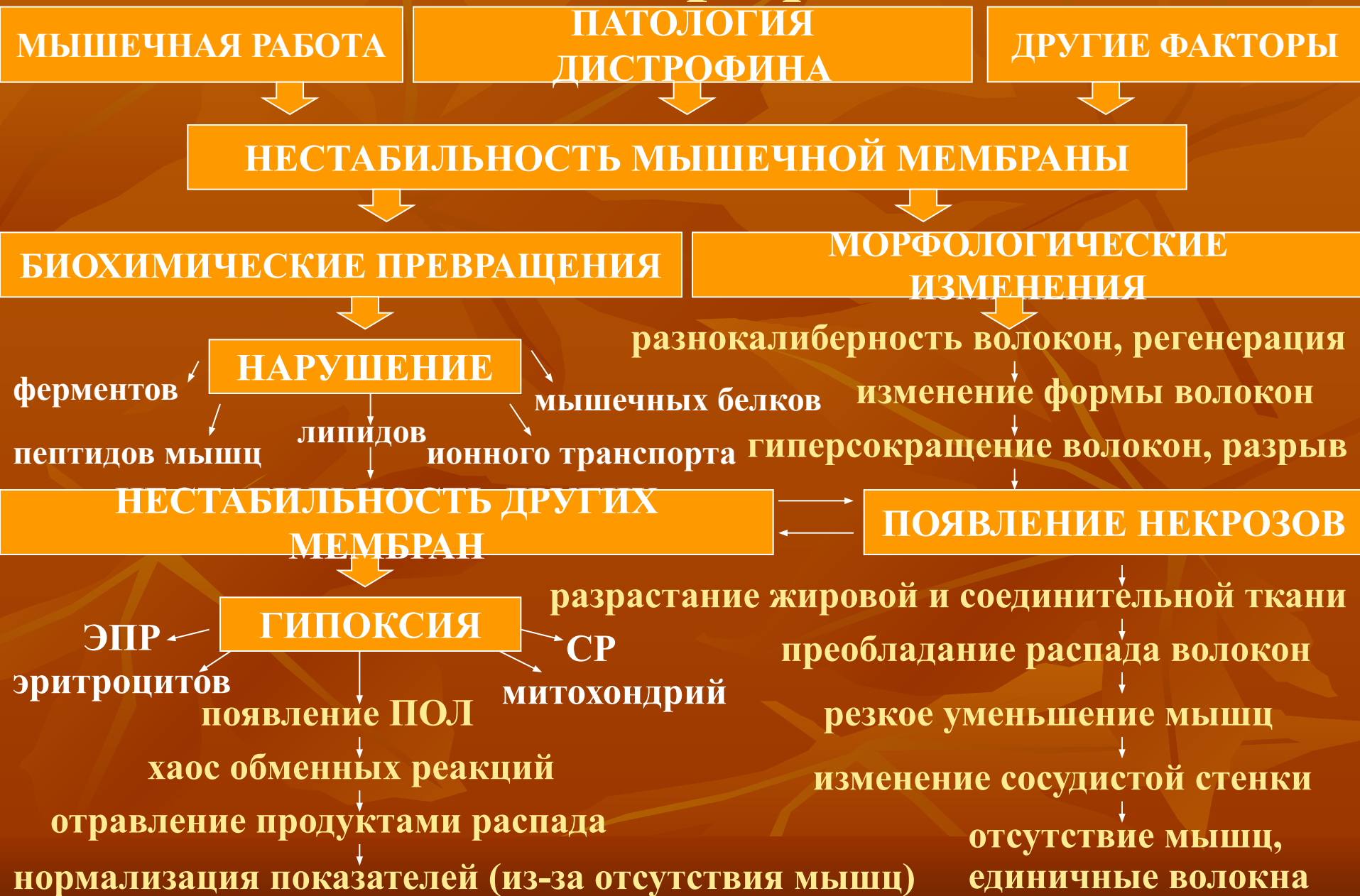


**Кардиомиоциты,
клетки проводящей
системы сердца**



ЦНС

Патогенез миодистрофии (по Л.П. Гринио)



Клиническая картина

- Дебют в 2-5 лет
- позднее начало ходьбы
- двигательная неловкость, неустойчивость, частые спотыкания, падения
- утомляемость при физической нагрузке, двигательная пассивность, трудности подъема по лестнице
- симптом Говерса
- «утиная» походка
- псевдогипертрофии мышц («икры гнома»)
- мышечные контрактуры, ретракция ахиллова сухожилия
- костная патология
- отставание психического развития (олигофрения в форме дебильности или имбецильности)
- нейроэндокринные нарушения (синдром Иценко-Кушинга, адипозогенитальная дистрофия) у 30-50% больных
- Поражение сердечно-сосудистой системы у 73%

Клиническая картина

симптом Говерса

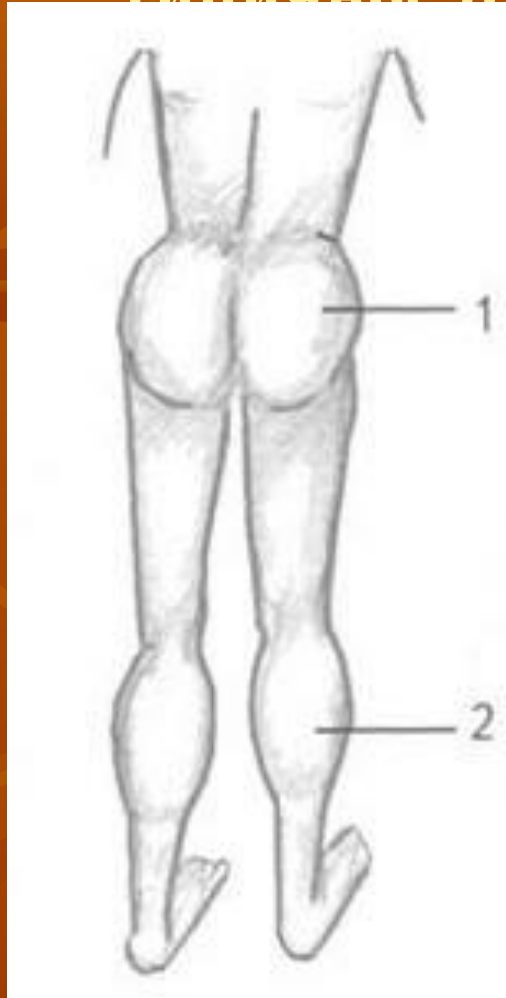
Время подъема из положения лежа с помощью рук
типичными приемами



Клиническая картина

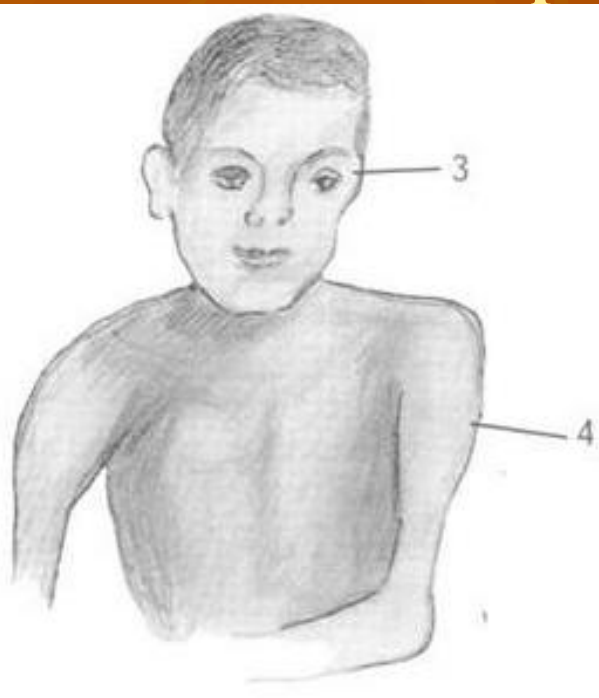
типичное расположение псевдогипертрофии

мышц



1 - большая ягодичная мышца
2 – икроножные мышцы

Клиническая картина типичное расположение псевдогипертрофии мышц



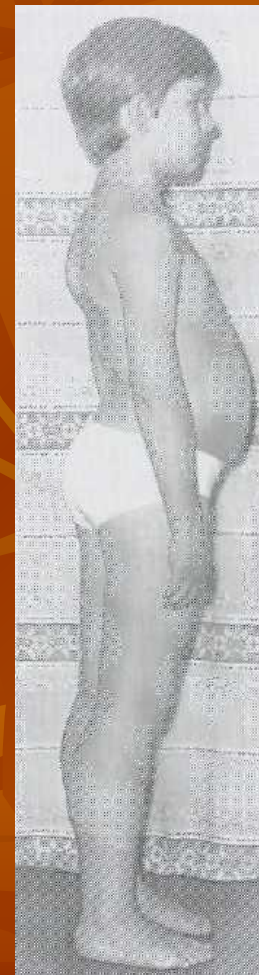
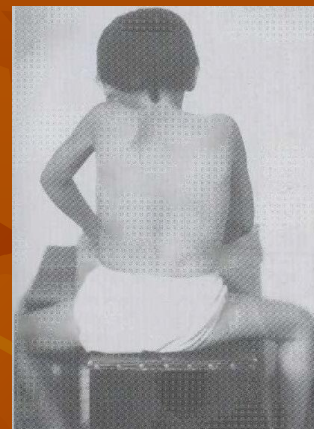
3 – жевательные мышцы

4 – трехглавые мышцы

5 – мышцы языка (макроглоссия), язык часто высовывается

Клиническая картина костно-суставные нарушения

- сколиоз
- поясничный гиперлордоз
- «осиная талия»
- уплощение и деформация грудной клетки (килевидная, ладьевидная грудь)
- крыловидные лопатки
- высокий свод стопы, эквиноварусная деформация стоп
- контрактуры крупных суставов



Стадии болезни

I - преклиническая стадия

Ребенку 1,5 года. Нет признаков болезни.



II – клиническая стадия, выражены основные симптомы, но сохранена ходьба

Тот же ребенок 5 лет. Выражены псевдогипертрофии мышц, лордоз.



III – последняя стадия с потерей ходьбы

Мальчику 14 лет. Выражены деформация позвоночника, контрактуры сгибательного характера, атрофии мышц



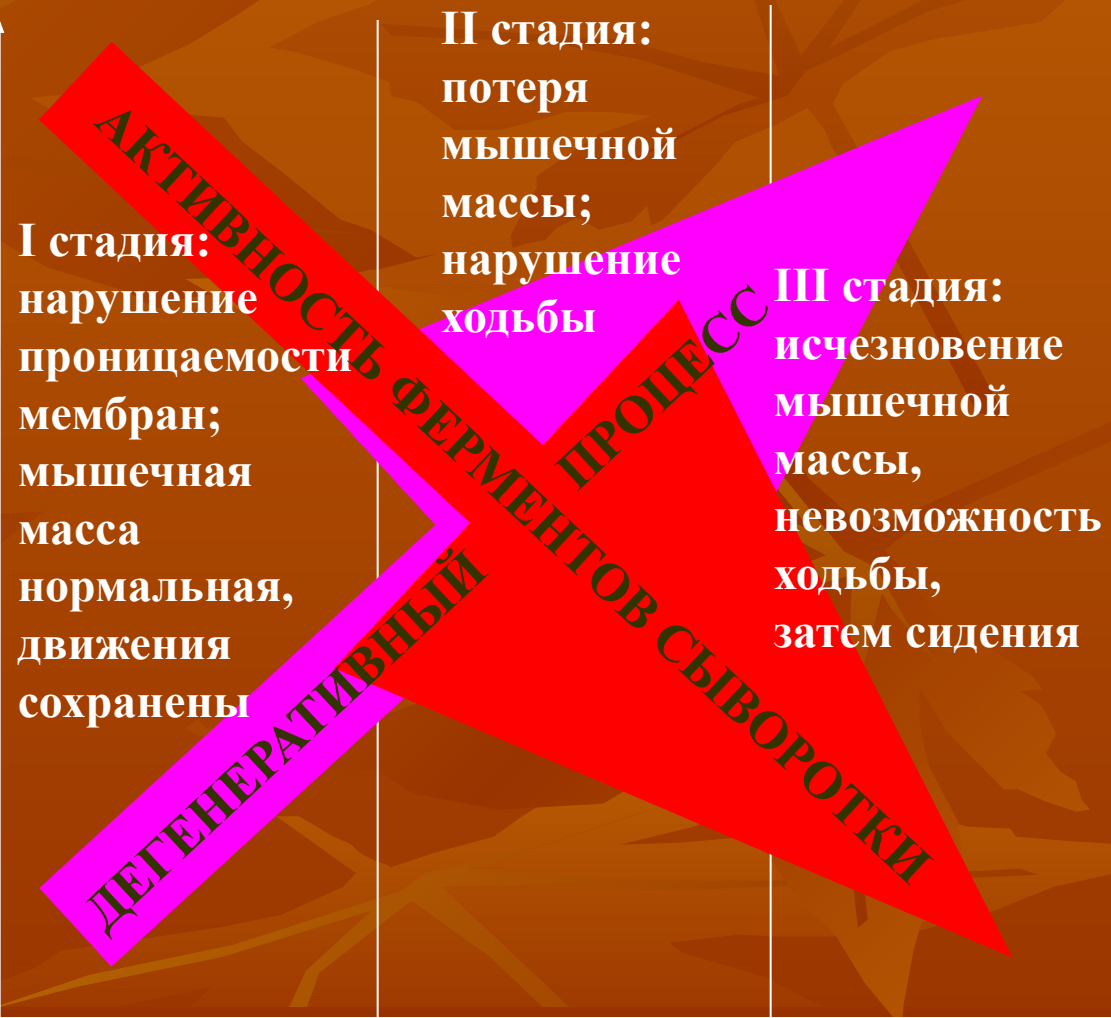
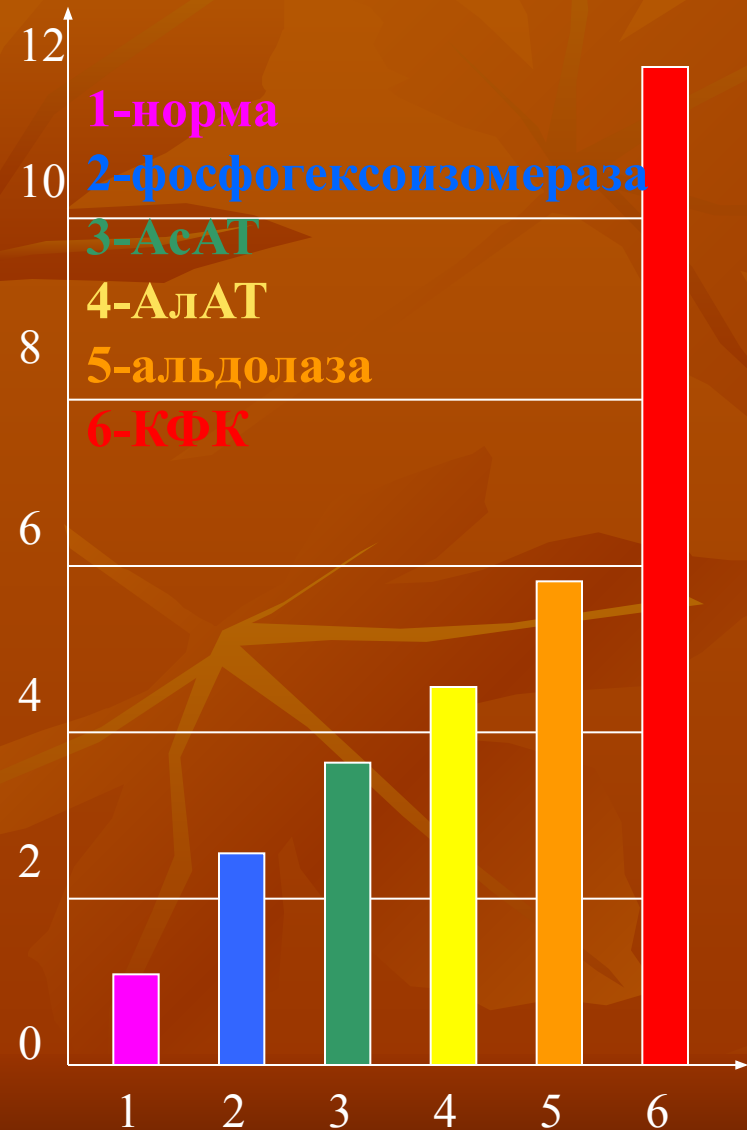
Неврологический статус

- Снижение или утрата коленных рефлексов
- Позднее снижаются рефлексы с двуглавой и трехглавой мышц
- Пяточные рефлексы длительно остаются сохраненными
- Снижение мышечного тонуса в проксимальных группах мышц, на поздних стадиях поражается дистальная мускулатура конечностей

Лабораторные и инструментальные исследования

- КФК крови
- Иммуноцитохимическое определение дистрофина в скелетных мышцах
- ЭМГ
- Генетическое обследование
- Ультразвуковое или морфологическое исследование мышц
- КТ скелетных мышц
- Рентгенография, фотонная гамма-абсорбциометрия костей
- Выявление поражения сердца (ЭКГ мониторинг, ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ, биопсия сердечной мышцы, протонно-эмиссионная КТ)

Определение активности креатинфосфокиназы сыворотки крови



Иммуноцитохимическое определение дистрофина в скелетных мышцах



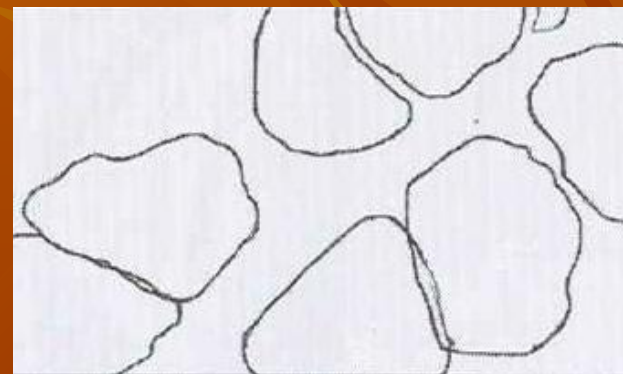
А



Б



В



Г

А – нормальное распределение дистрофина по периферии мышечных волокон

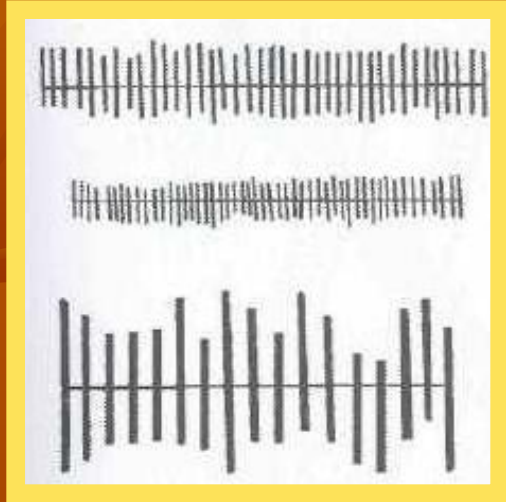
Б - полное отсутствие дистрофина – форма Дюшенна

В – частичное отсутствие дистрофина – промежуточный тип

Г – особенное распределение дистрофина – форма Бекера

Электромиография

Накожные электроды



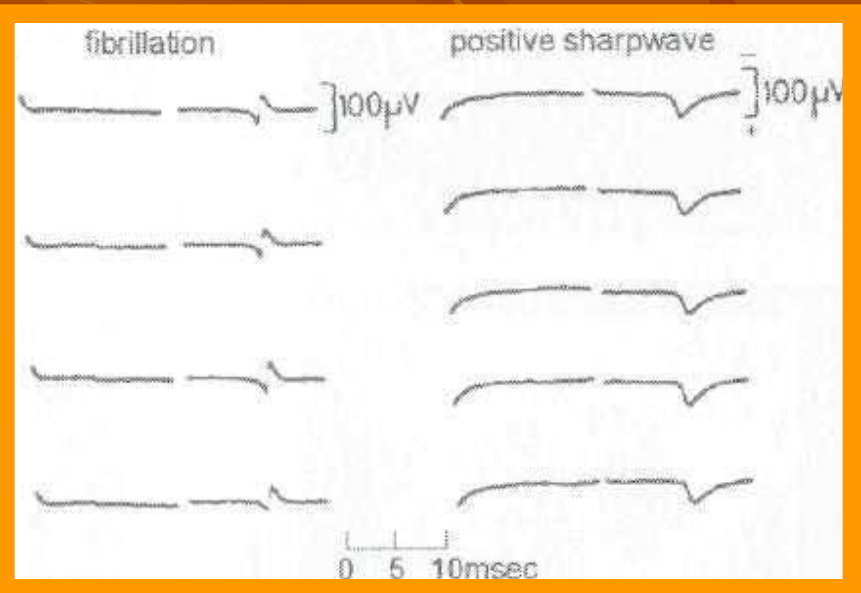
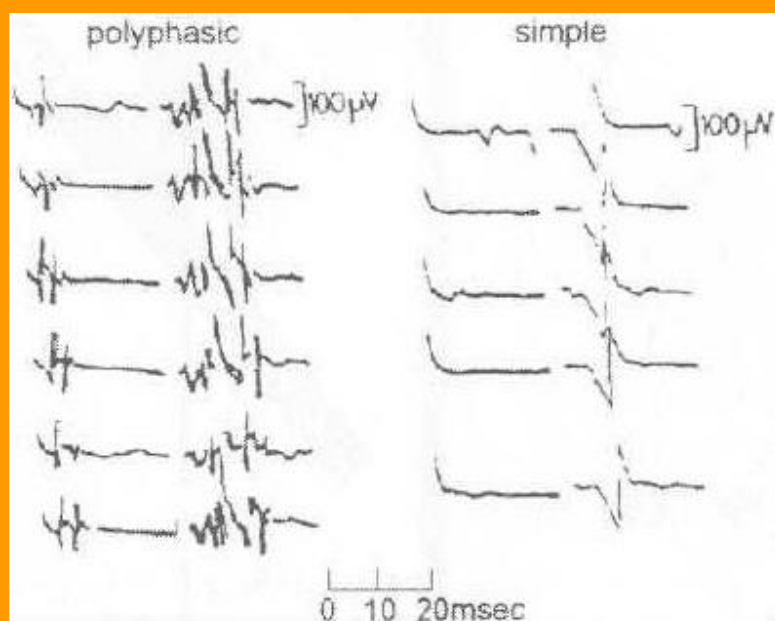
Норма

Первичная миопатия

Вторичная миопатия

Первично-мышечный характер изменений (низкоамплитудная кривая с полифазными потенциалами, укорочение ПД)

Игольчатые электроды



вторичная миопатия

первичная миопатия

Гистопатология

Световая микроскопия

- Некроз мышечных волокон
- Регенерация мышечных волокон
- Изменение размеров волокон (до 5-6 лет – увеличение, старше 6 лет – аномально мелкие волокна)
- Разрастание соединительной ткани
- Накопление Са в сохранившихся мышечных волокнах



Атрофия и некроз мышечных волокон
Окраска железным гематоксилином



Два нервно-мышечных "веретена" на фоне разросшейся соединительной ткани
Окраска азуром-эозином

Гистопатология

соотношение морфологических признаков миодистрофии
в разных стадиях болезни



Гистопатология

Электронная микроскопия

- Дефекты плазматической мембраны дельтообразной формы в сочетании с повреждением прилегающей части мышечного волокна (нерегулярное расположение саркотубулярных компонентов, дегенерация или набухание митохондрий, скопление гликогена, разряжение миофиламентов)
- Спазм капилляров, артериол, венул; сателлитные клетки вокруг ядер мышечных волокон

Компьютерная томография скелетных мышц

Зоны пониженной плотности, признаки мышечной атрофии, снижение плотности и уменьшение объема мышечной ткани по мере прогрессирования миодистрофического процесса

Рентгенография костей

- Атрофия диафизов длинных трубчатых костей
- Истончение кортикального слоя
- Сужение костно-суставного канала
- Диффузный остеопороз

Фотонная гамма-абсорбциометрия

Снижение плотности минерального вещества
большеберцовой кости (на 20-25%)
малоберцовой кости (на 15-20%)
костей предплечья (на 12%)

Поражение сердечно-сосудистой системы (73%)

Недостаточность дистрофина в кардиомиоцитах, прогрессирующая атрофия кардиомиоцитов и замещение их фиброзной тканью

Впервые диагностируется в 6-7 лет, к 20 годам у 95% больных

- тахикардия
- аритмия
- сердечная недостаточность
- лабильность пульса и АД
- приглушение тонов, расширение границ сердца,
- изменения на ЭКГ

ЭКГ и ЭКГ мониторинг

- Нарушения сердечного ритма (63,8%):
желудочковые экстрасистолы
- Признаки гипертрофии левого желудочка (27%): глубокий зубец Q в отведениях II-III aVF и V_6 ; высокий R в отведении V_1
- Признаки ишемии миокарда (5%)

Эхокардиографическое и доплер- эхокардиографическое исследование

- Гипертрофическая кардиомиопатия (55%)
- Дилатационная кардиомиопатия (25%)
- Дефект межпредсердной перегородки, пролапс митрального клапана, миксома левого желудочка — редко
- Систолическая дисфункция, при этом диастолическая дисфункция не предшествует и не сопутствует систолической, не происходит компенсации левожелудочковой дисфункции за счет правого предсердия

Биопсия сердечной мышцы

- Атрофия мышечных волокон
- Интерстициальный фиброз
- Жировая инфильтрация
- Артериопатия мелких интрамуральных коронарных сосудов

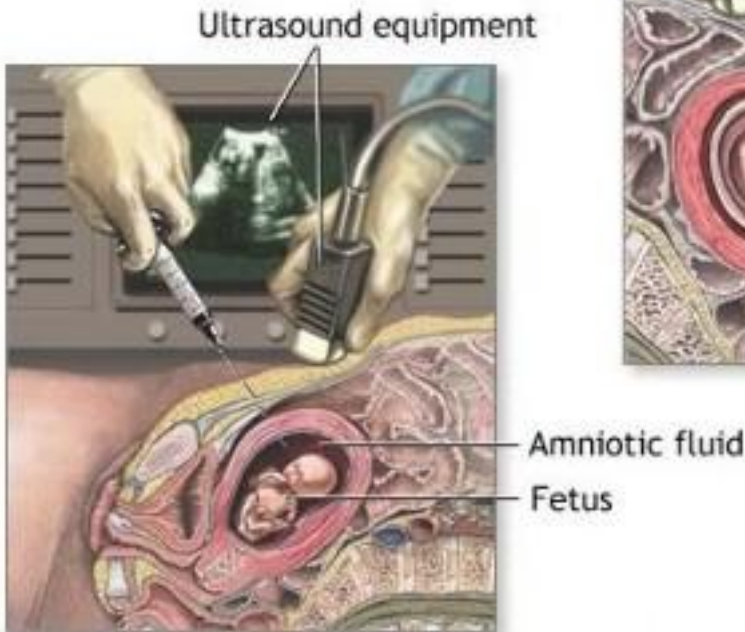
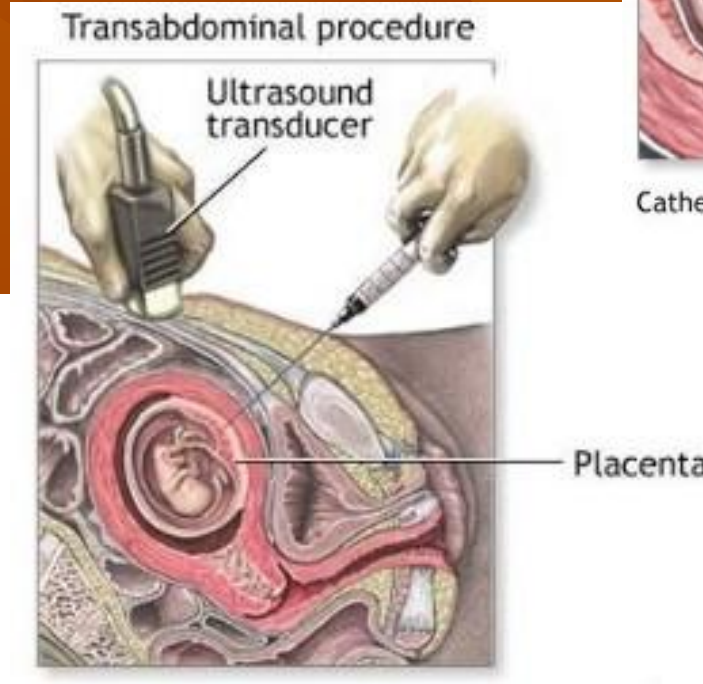
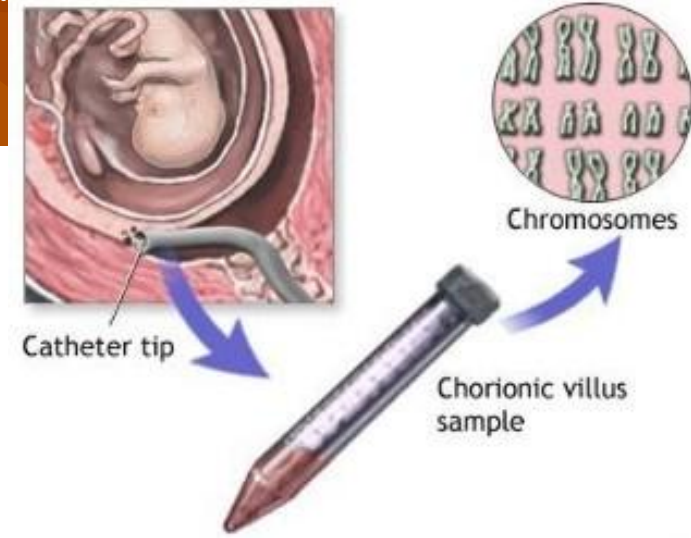
Протонно-эмиссионная компьютерная томография

- дефицит перфузии (96%)

Пренатальная диагностика

При наличии наследственной отягощенности, возрасте беременной старше 35 лет, ультразвуковых отклонениях, изменении биохимических маркеров и т.д.

- Биопсия ворсин хориона
- Амниоцентез
- Хордоцентез



Критерии диагноза

- Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой тип наследования
- Возраст дебюта 2-5 лет
- Слабость и атрофия мышц тазового и плечевого пояса, проксимальных отделов конечностей
- Псевдогипертрофия преимущественно икроножных мышц
- Кардиомиопатия
- Выраженные костно-суставные нарушения (сколиоз, поясничный гиперлордоз, деформации грудной клетки и стоп, контрактуры крупных суставов)
- Умственная отсталость в 30% случаев
- Быстро прогрессирующее течение с глубокой инвалидизацией к 10-15 годам
- Признаки первичной мышечной дистрофии в биоптатах скелетных мышц
- Первично-мышечный тип изменений при электромиографическом исследовании

Дифференциальный диагноз

- Различные формы псевдогипертрофических мышечных дистрофий (ПМД Беккера, Мабри, Эрба-Рота, Бернеса, лице-лопаточно-перонеальная ПМД, спинальная мышечная атрофия III типа)
- ДЦП
- Врожденная дисплазия тазобедренных суставов
- Витамин-D-резистентный рахит

Дифференциальный диагноз

Форма ПМД	ПМД Дюшенна	ПМД Беккера
Тип наследования	X-R	X-R
Дебют (годы)	2-5	10-20
Миодистрофия	быстро прогрессирующая	медленно прогрессирующая
Клинические проявления	Слабость и атрофии мышц тазового пояса и проксимальных отделов конечностей, псевдогипертрофии икроножных мышц	То же
Интеллект	В 30% - умственная отсталость	Норма
Костно-суставные изменения	Сколиоз, гиперлордоз, эквиноварусная деформация стоп, ретракция пяточных сухожилий, контрактуры крупных суставов	Сколиоз, поясничный гиперлордоз
ЭМГ	Первично-мышечный	То же

Дифференциальный диагноз

Форма ПМД	ПМД Мабри	ПМД Эрба-Рота
Наследование	X-R	A-R
Дебют (годы)	10-14	12-18
Миодистрофия	быстро прогрессирующая	быстро прогрессирующая
Клинические проявления	Слабость и атрофии мышц тазового пояса и проксимальных отделов конечностей, псевдогипертрофии икроножных мышц	Слабость и атрофии мышц тазового пояса и проксимальных отделов конечностей, иногда – умеренные псевдогипертрофии различных мышц
Интеллект	Норма	Норма
Костно-суставные изменения	Сколиоз, гиперлордоз, эквиноварусная деформация стоп, ретракция пяточных сухожилий, контрактуры крупных суставов	Поясничный гиперлордоз, умеренные сгибательные контрактуры крупных суставов
ЭМГ	Первично-мышечный	Первично-мышечный

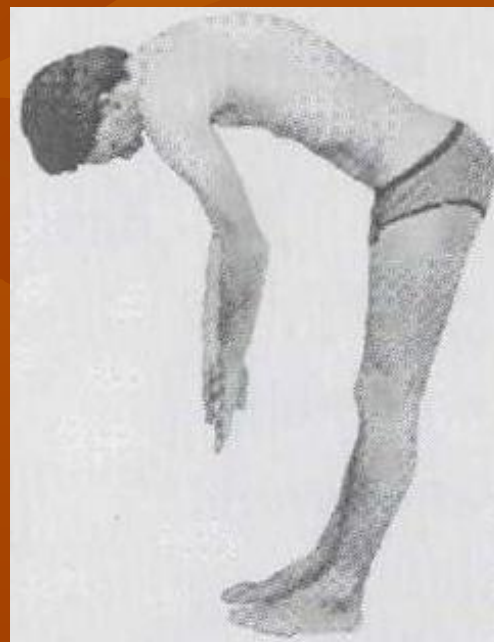
Дифференциальный диагноз

Форма ПМД	Лице-лопаточно-перонеальная ПМД	ПМД Бернеса
Наследование	А-D	А-D
Дебют (годы)	12-20	3-10
Миодистрофия	медленнопрогрессирующая	медленнопрогрессирующая
Клинические проявления	Слабость и атрофии мышц лица, лопаток, плечевого пояса и перонеальных мышц, иногда – умеренные псевдогипертрофии дельтовидных и двуглавых мышц плеча	Слабость и атрофии мышц тазового пояса, бедер, на поздних стадиях - дистальных отделов конечностей. Псевдогипертрофии преимущественно икроножных мышц
Интеллект	Норма	Норма
Костно-суставные изменения	Сколиоз, деформация грудной клетки	Не уточнены
ЭМГ	Первично-мышечный	Первично-мышечный

Дифференциальный диагноз

Форма ПМД	Спинальная мышечная атрофия, тип III
Наследование	A-D, A-R
Дебют (годы)	8-30
Миодистрофия	медленно прогрессирующая
Клинические проявления	Слабость и атрофии мышц тазового пояса и проксимальных отделов конечностей, псевдогипертрофии икроножных мышц
Интеллект	Норма
Костно-суставные изменения	Иногда - сколиоз, деформация грудной клетки
ЭМГ	Денервационный

Дифференциальный диагноз



форма Дюшенна форма Беккера форма Эмери-Дрейфуса форма Мебри

Лечение

- Витаминотерапия: В₁ (тиамин), кокарбоксилаза, никотиновая кислота, кальция пантотенат, В₆ (пиридоксин), В₁₂ (цианокобаламин), кальция пангамат (В₁₅), Е
- Аминокислоты (глутаминовая кислота, метионин)
- Антихолинэстеразные препараты (галантамин, прозерин, оксазил)
- Препараты, влияющие на тканевой метаболизм (калия оротат, АТФ, рибоксин, карнитин, убихинон (CoQ10), цитомак, лимантар)
- Препараты, улучшающие периферическое кровообращение (продектин, трентал, теоникол (компламин), вазобрал)
- Гормонотерапия (?) преднизолон 0,75-1,5 мг/кг в сутки 3 месяца
- Лечение кардиомиопатии (при дилатационной кардиомиотрофии: кардиотрофики (солкосерил, актовегин, рибоксин), препараты, влияющие на энергетический обмен миокарда (цитомак, цитохром С), карнитин, кокарбоксилаза; при гипертрофической - кардиотрофики не назначают; трансплантация сердца)

Лечение

- Коррекция сердечной недостаточности (сердечные гликозиды, диуретики, препараты калия, ингибиторы АПФ)
- Коррекция ДН (неинвазивная вспомогательная вентиляция легких во сне)
- Предупреждение развития контрактур
- Клеточная терапия – введение нормальных миобластов в дистрофическую мышцу, использование зародышевых стволовых клеток
- Генная терапия



Прибор для неинвазивной вентиляции легких

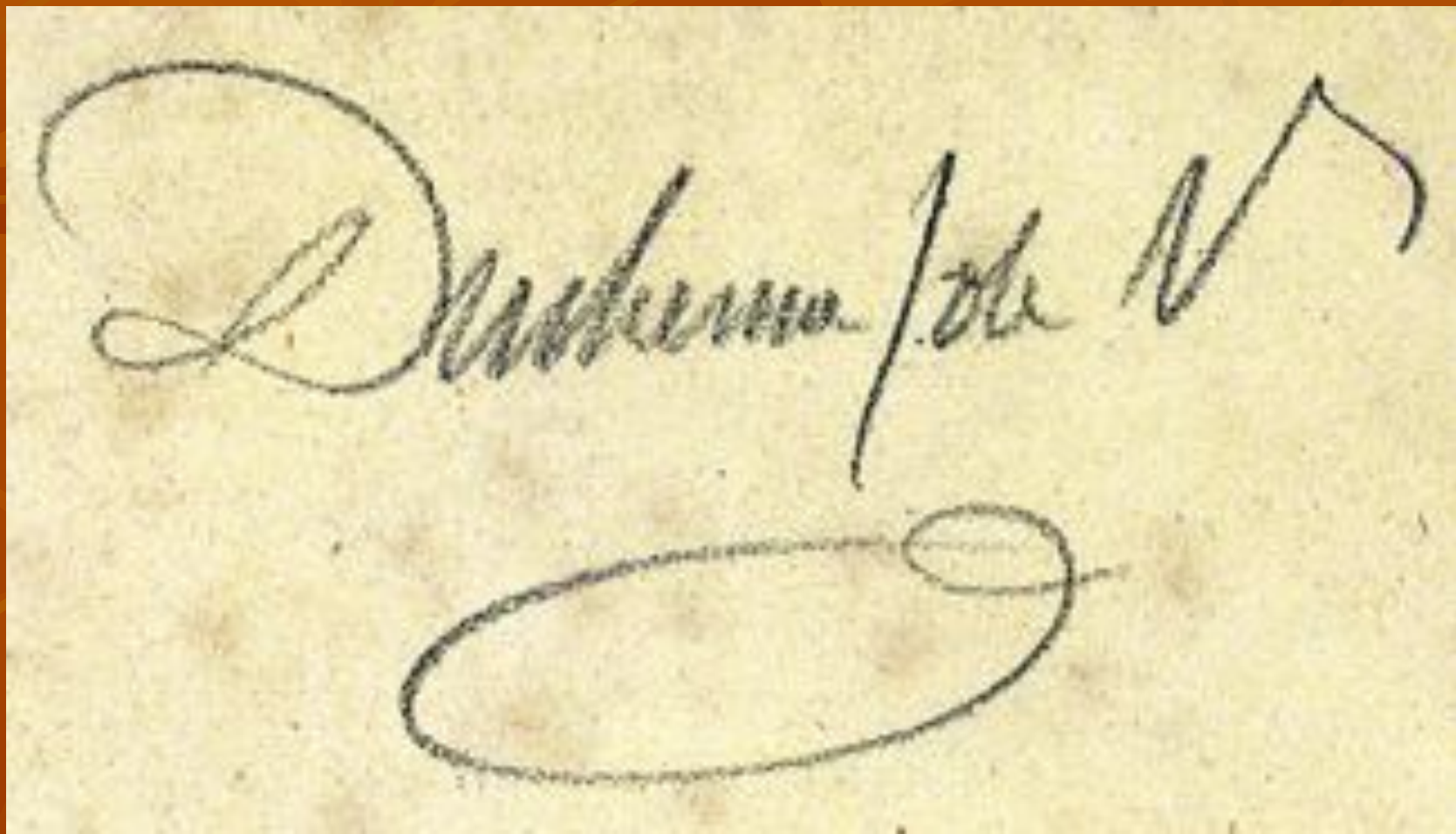


Проведение неинвазивной вентиляции легких во сне

Течение и прогноз

- Течение быстро прогрессирующее, потеря ходьбы к 6-12 годам, ранняя смерть до 20-25 лет
- Прогноз неблагоприятный
- Смерть от дыхательной недостаточности, нарушений сердечного ритма

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ



Автограф Дюшенна

Список литературы

- А.С. Петрухин «Неврология детского возраста», Москва, «Медицина», 2004 г.
- Темин П.А «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Патогенез, диагностика, лечение гормонально-обменных нарушений», диссертация, М, 1988г
- Бадалян Л.О. и соавт. Прогрессирующие мышечные дистрофии у детей и подростков: проблемы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. Медицина и здравоохранение. Серия: Охрана материнства и детства, 1988
- Вельтищев Ю.Е. и соавт. Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей, М.: 1988
- Мальмберг С.А. и соавт. Конечностно-поясно мышечная дистрофия: случай ранней детской формы у 2 сибсов. Практическая неврология. - М., 2001
- Страхова О.С., Белозеров Ю.М., Темин П.А., Никанорова М.Ю, Псевдогипертрофическая прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, Неврология, 1997
- Л.П. Гринио, Атлас нервно-мышечных болезней, М, 2004
- Saito K et al.,molecular genetic analysis of Duchenn/Becker muscular distrofy nfamilies. In Clin neurol 1992