

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕНА И БЕККЕРА

**Подготовила студентка 557 группы педиатрического
факультета Савченко М. А.**

ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТОФИИ

это группа клинически полиморфных генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежат прогрессирующие дегенеративные изменения в мышечных волокнах **в отсутствие первичной патологии периферического двигательного мотонейрона.**



АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

- Миопатия Дюшена встречается с частотой 30 на 100 000 новорожденных мальчиков
- Миопатия Беккера встречается в 3-5 раз реже
- Несмотря на успехи в изучении этиологии и патогенеза, эффективное этиопатогенетическое лечение до сих пор не разработано



Этиология

- Ген заболевания локализован в области Хр21 Данный ген является самым большим из известных на сегодня генов человека и имеет очень сложную структуру: содержит свыше 80 экзонов, состоит из 24 млн. нуклеопептидов. У 60%-70% больных выявляются крупные делеции, захватывающие один или несколько экзонов гена и локализованные в двух "горячих" регионах - в области 5' конца (экзоны 6-19) и 3' конца (экзоны 40-43)
- Приблизительно 30% всех случаев заболевания связаны с возникновением свежих мутаций в гене дистрофина



ПАТОГЕНЕЗ

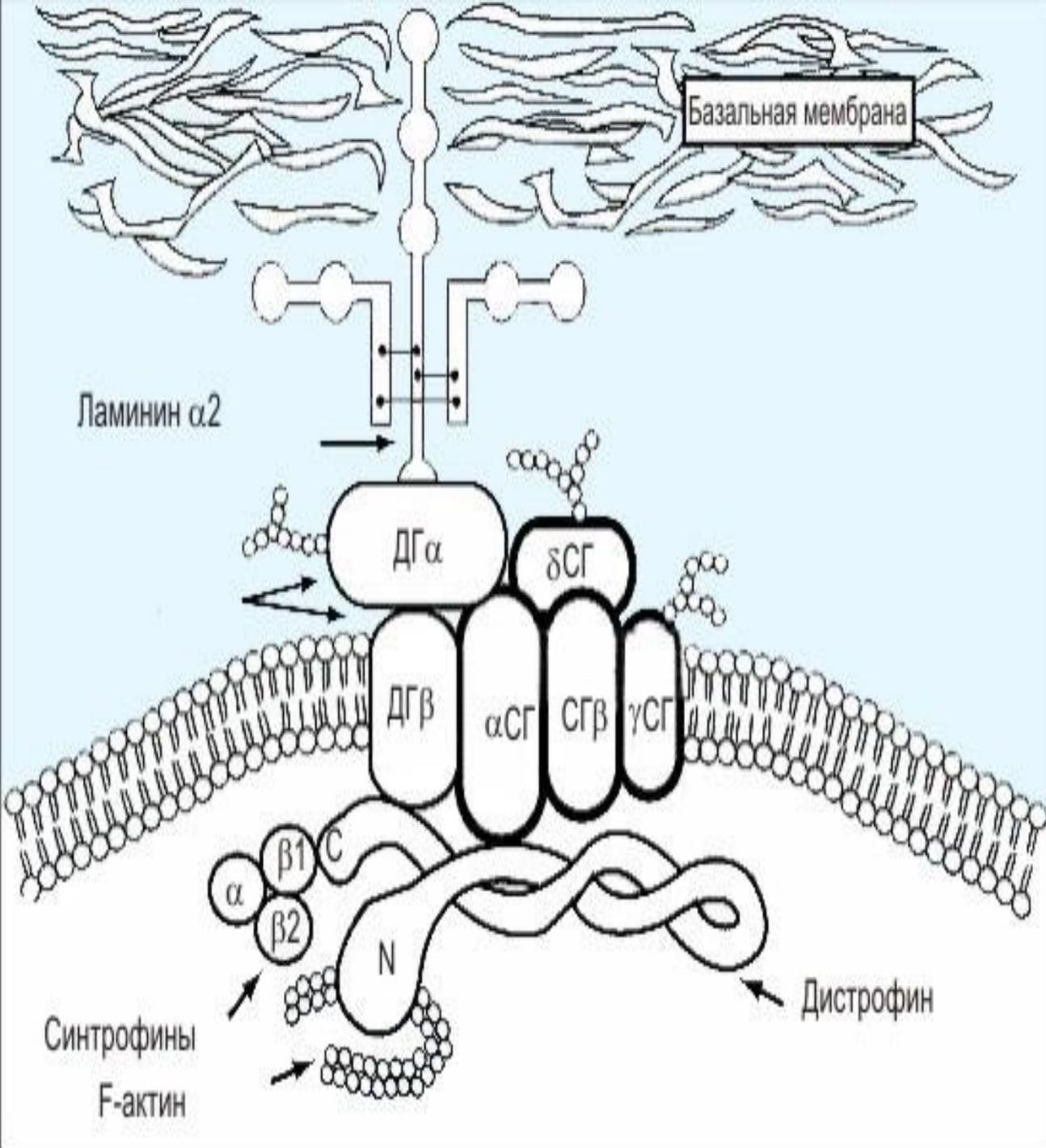
- Дистрофин - составная часть большого дистрофин-гликопротеидного комплекса, состоящего из многих белков и связывающего внутриклеточный актин с ламинином внеклеточного матрикса
- Основная функция дистрофина заключается в обеспечении устойчивости и эластичности мышечного волокна при последующих мышечных сокращениях.
- Дистрофин-ассоциированный комплекс является наиболее важным элементом мышечного цитоскелета, обеспечивая взаимодействие структур экстра- и интрацеллюлярного матрикса, участвует в регуляции уровня кальция в мышце и в передаче импульсов через мембрану мышечного волокна



ПАТОГЕНЕЗ

- При отсутствии дистрофина мембрана разрушается, в ней появляются участки некроза, что приводит к вымыванию содержимого саркоплазмы в кровяное русло
- Происходит постепенная гибель мышечных волокон и замещение их соединительнотканными структурами, которые увеличивают плотность и объем мышц, вызывая феномен псевдогипертрофии.
- При миодистрофии Дюшена уровень дистрофина не превышает 3% от нормального, тогда как при болезни Беккера он колеблется от 3 до 20%.





Дистрофингликопротеиновый комплекс



Клиника миопатии Дюшена

- характерна задержка темпов раннего моторного развития с рождения
- проявляется в возрасте 1-5 лет
- при начале самостоятельной ходьбы, в возрасте старше 14 месяцев, отмечаются частые падения, спотыкания, моторная неловкость, быстрая утомляемость



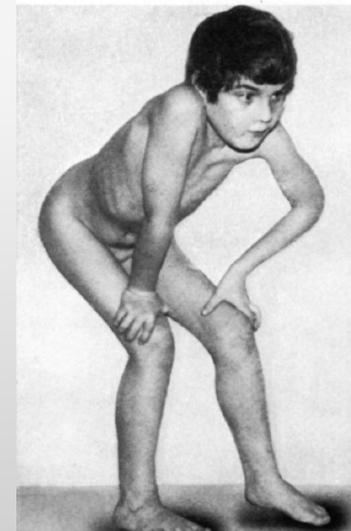
Клиника миопатии Дюшена

- на ранних стадиях заболевания обнаруживаются псевдогипертрофии мышц, возникающие за счет разрастания соединительной и жировой ткани на месте гибнущих мышечных волокон
- наиболее часто псевдогипертрофии локализуются в икроножных, дельтовидных, четырехглавых и трехглавых мышцах и создают ложное впечатление атлетического телосложения больного

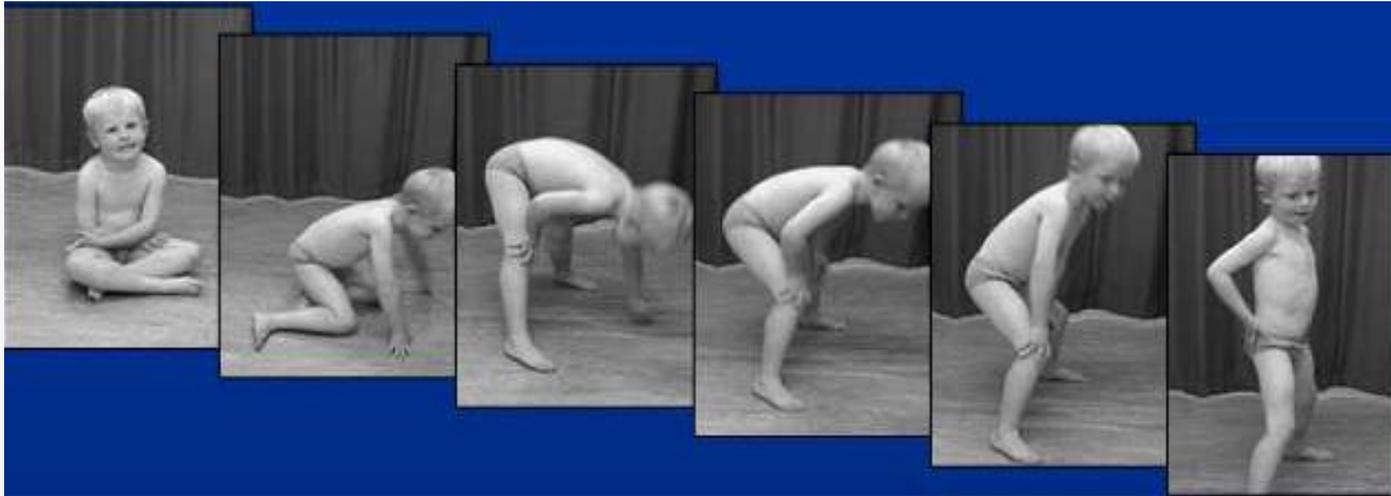


Клиника миопатии Дюшена

- уже на ранних стадиях болезни снижаются или угасают коленные рефлексy
- распространение патологического процесса имеет восходящий характер.
- первыми поражаются мышцы тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей, затем мышцы плечевого пояса, спины и проксимальных отделов верхних конечностей
- постепенно походка становится переваливающейся, возникают затруднения при подъеме по лестнице и из положения на корточках, когда больные вынуждены использовать вспомогательные приемы Говерса («взбирание по самому себе»)



СИМПТОМ «ЛЕСТНИЦЫ»



вставание больного из положения лежа на спине путем последовательного выполнения следующих действий: поворот на живот, приподнимание на четвереньки, разгибание ног в коленных суставах, удерживаясь руками за голени, выпрямление туловища с упором руками в бедра



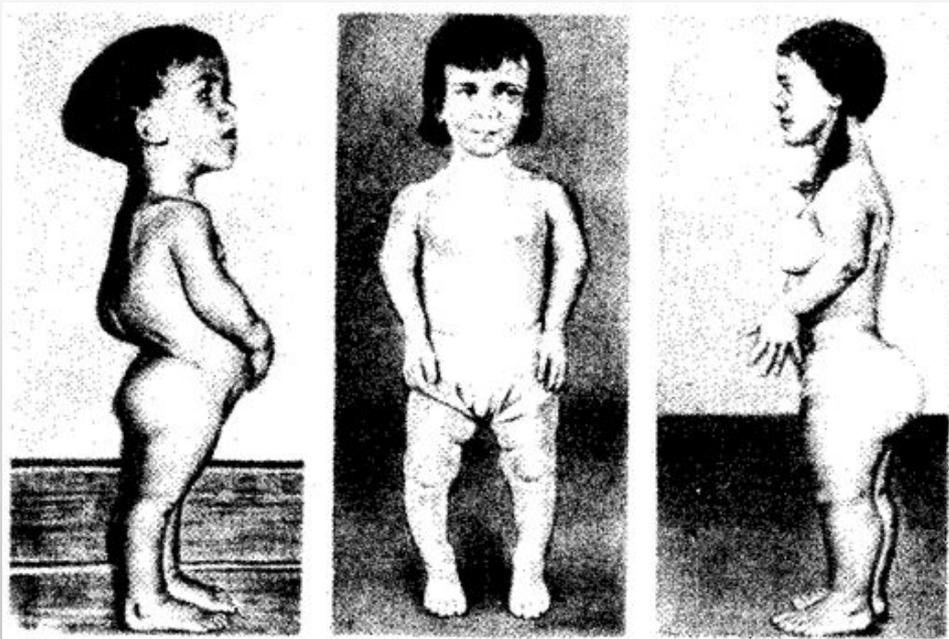
Клиника миопатии Дюшена

- По мере развития патологического процесса в мышцах возникают вторичные деформации позвоночника (усиление лордоза и кифоза, сколиоз), грудной клетки (по типу седловидной и килевидной) и стоп, а также ретракции сухожилий с развитием контрактур в суставах.
- Определяются симптомы свободных надплечий, крыловидные лопатки.



Клиника миопатии Дюшена

- у пациентов часто обнаруживаются признаки эндокринопатий (адипозгенитальный синдром, низкорослость)
- в связи с дефицитом церебральных изоформ дистрофина - **аподистрофинов**, у 30% больных имеет место умственная отсталость различной степени выраженности



Клиника миопатии Дюшена

- пациенты сохраняют способность к самостоятельной ходьбе до 10-12-ти летнего возраста, после чего пользуются инвалидной коляской
- на поздних стадиях заболевания вовлекается миокард и дыхательная мускулатура
- основные причины смерти: сердечная и дыхательная недостаточность, интеркуррентные инфекции
- средняя продолжительность жизни около 25 лет



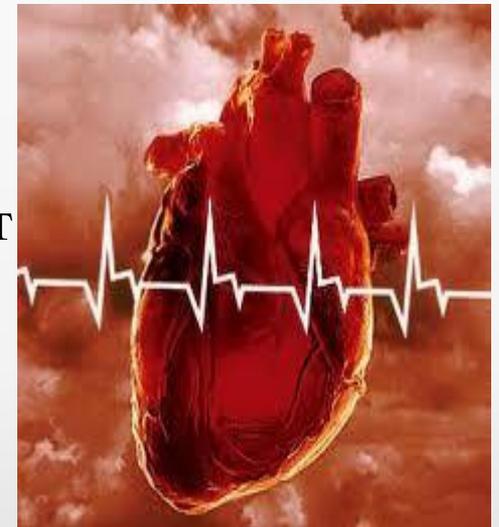
Клиника миопатии Беккера

- в связи с более благоприятным течением по сравнению с миопатией Дюшена, ее называют доброкачественной псевдогипертрофической миопатией.
- наиболее часто заболевание возникает в возрастном интервале от 10 до 20 лет с появления слабости и утомляемости мышц тазового пояса и ног
- ранними симптомами у значительного числа больных бывают болезненные мышечные спазмы



КЛИНИКА МИОПАТИИ БЕККЕРА

- клинические проявления сходны с таковыми при миопатии Дюшена, однако имеют значительно меньшую степень выраженности
- заболевание прогрессирует достаточно медленно и в большинстве случаев приводит к инвалидизации больного не ранее 40-летнего возраста
- характерной особенностью миопатии Беккера является вовлечение в патологический процесс миокарда, гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия диагностируется у 50-60% больных
- интеллект, как правило, не страдает



ОПИСАНЫ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У
ЛИЦ ЖЕНСКОГО ПОЛА, КОТОРЫЕ ЯВЛЯЮТСЯ
НОСИТЕЛЬНИЦАМИ МУТАЦИИ В ГЕНЕ
ДИСТРОФИНА В ГЕТЕРОЗИГОТНОМ
СОСТОЯНИИ

NB! В ЦЕЛОМ НА НАЧАЛЬНОМ
ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ ПРОЦЕССА УСТАНОВИТЬ
КОНКРЕТНО ФОРМУ ДЮШЕНА ИЛИ БЕККЕРА
ТОЛЬКО ПО КЛИНИЧЕСКИМ КРИТЕРИЯМ
ОЧЕНЬ СЛОЖНО



ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ

- исследование уровня КФК в крови
- электромиография
- биопсия мышц (морфологический и иммуногистохимический метод)
- молекулярно-генетическое исследование



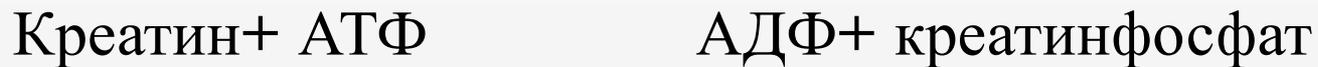
ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ КФК В КРОВИ

- самый ранний, но неспецифичный признак
- повышение уровня КФК у пациентов с мышечными дистрофиями отмечается до клинических проявлений, часто с рождения
- Уровень КФК при миопатии превышает норму в 50 – 100 раз
- **Норма КФК:**
 - у женщин – 175 ед/л.,
 - у мужчин – до 200 ед/л.



КРЕАТИНФОСФОКИНАЗА

- Креатинфосфокиназа – магнийзависимый фермент, содержится исключительно в цитоплазме и митохондриях миокарда, скелетной мускулатуры и ткани мозга. Где катализирует реакцию:



РОЛЬ КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ В МЕТАБОЛИЗМЕ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

- АТФ, необходимый в качестве постоянного источника энергии для мышечного цикла сокращение-расслабление, может образовываться за счет гликолиза, окислительного фосфорилирования, креатинфосфата или двух молекул АДФ. Запасы АТФ в скелетной мышце при сокращении быстро истощаются, и их хватает менее чем на секундное сокращение. В медленных скелетных мышцах, обладающих значительными резервами O_2 в миоглобине, основной источник регенерации АТФ – окислительное фосфорилирование. Быстрые скелетные мышцы регенирируют АТФ главным образом в ходе гликолиза.
- Фосфагены, такие как креатинфосфат, предотвращают быстрое истощение запасов АТФ, поставляя легко используемый макроэргический фосфат, необходимый для ресинтеза АТФ из АДФ. Креатинфосфат образуется из АТФ и креатина в период расслабления мышцы, когда потребность в АТФ не столь велика. Фосфорилирование креатина катализируется креатинфосфокиназой – специфичным для мышц ферментом.



ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ КФК НАБЛЮДАЮТСЯ ПРИ

- Отравления: окись углерода
- Миодистрофия окулофарингеальная
- Синдром нейролептический злокачественный
- Атрофическая миотония
- Болезнь центрального стержня
- Вирусный менингит: лабораторные и инструментальные данные
- Врожденные миодистрофии
- Дистальная миопатия
- Миопатия Беккера (доброкачественная псевдогипертрофическая миопатия)
- Миопатия Дюшенна: лабораторные и инструментальные исследования
- Миопатия Миоши
- Миопатия при болезнях надпочечников
- Миопатия при гиперпаратиреозе
- Миопатия при гипопаратиреозе
- Миопатия при гипотиреозе
- Миопатия при тиреотоксикозе
- Нейролептики: побочные эффекты
- Немалиновая миопатия
- Плече-лопаточно-лицевая миопатия
- Поражения нервной системы, вызванные ВИЧ: миопатия



КРЕАТИНФОСФОКИНАЗА

- Фермент является гетерогенным белком, состоящим из двух типов субъединиц: В(Brain), М(muscle) В связи с этим выделяют 3 изофермента:
- ММ (содержится в скелетной мускулатуре и в миокарде)
- ВВ(преимущественно в мозге)
- МВ (в сердечной мышце)
- Определение изоферментного состава КФК может повысить специфичность биохимического исследования



СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ КФК

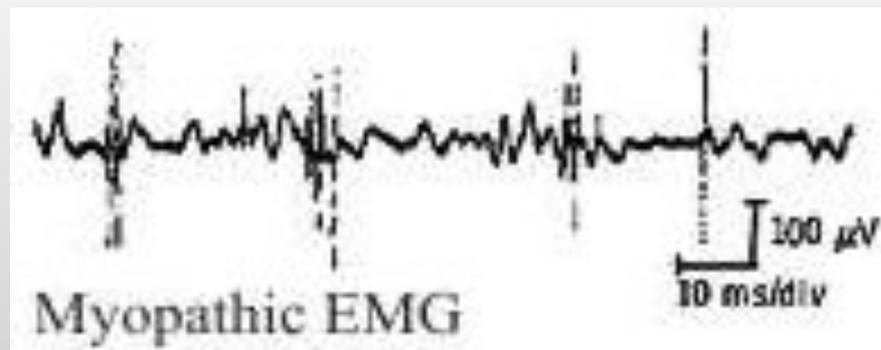
- При развёрнутой картине миопатии Дюшена уровень КФК снижается примерно на 20% в год
- Снижение уровня КФК свидетельствует о деструкции мышечных волокон



ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ

При снятии ЭМГ выявляется миопатическая триада:

- Снижение амплитуды потенциала действия
- Снижение длительности потенциала действия
- полифазные (более чем из четырех фаз) потенциалы действия



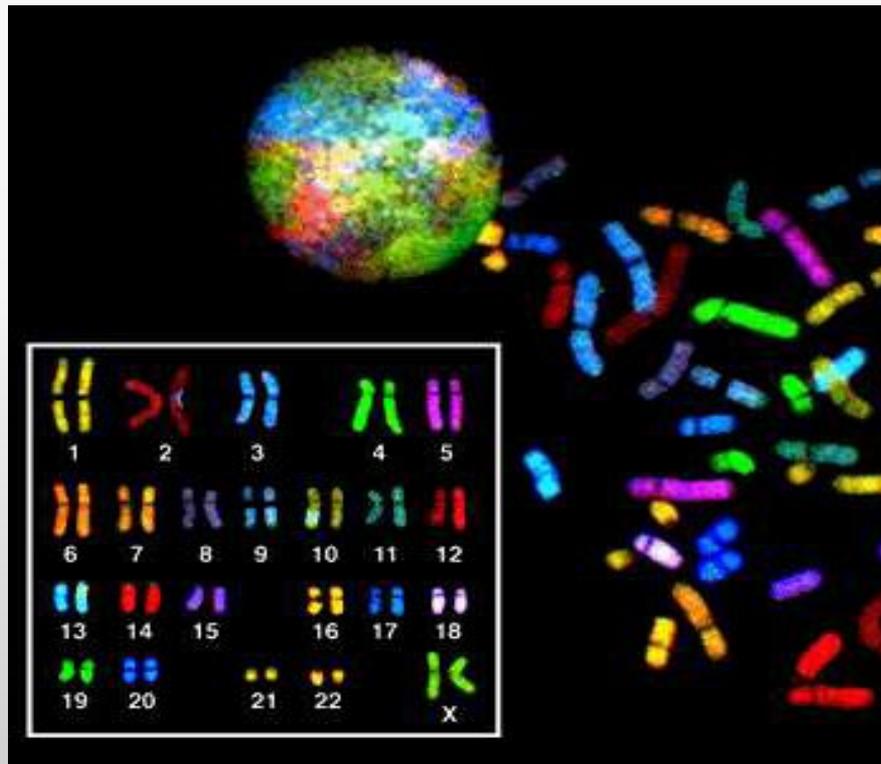
Биопсия мышц

- Морфологическое исследование: специфического морфологического дефекта не существует, в биоптате мышц больных выявляются изменения, характерные для группы прогрессирующих мышечных дистрофий в целом
- Иммуногистохимическое исследование: используется для диагностики и дифференциальной диагностики ПМДД/ПМДБ. При использовании антисывороток на различные районы дистрофина при ПМДД иммунореактивных форм белка, как правило, не выявляется. У больных с ПМДБ наблюдается прерывистое окрашивание мышц при иммунохимическом анализе, что свидетельствует об относительной сохранности отдельных структур цитоскелета.



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- позволяет обнаружить характерные мутации и тем самым подтвердить диагноз миопатий



ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ

- Основная задача состоит в том, чтобы максимально продлить период, в течение которого больной способен самостоятельно передвигаться, так как в лежачем положении быстро нарастают контрактуры, сколиоз, дыхательные расстройства.



ЛЕЧЕБНЫЙ КОМПЛЕКС ДОЛЖЕН ВКЛЮЧАТЬ

- 1. лечебную гимнастику,**
- 2. массаж,**
- 3. ортопедические мероприятия,**
- 4. медикаментозную терапию.**



ЛЕЧЕБНАЯ ГИМНАСТИКА

- состоит из пассивных и активных движений, выполняемых во всех суставах в различных положениях: стоя, сидя, лежа, при различном положении конечностей.
- занятия гимнастикой необходимо проводить регулярно по несколько раз в день.
- в то же время следует остерегаться чрезмерных упражнений, особенно перерастяжения мышц.
- важное значение имеют дыхательные упражнения



МАССАЖ

- Эффект массажа напрямую зависит от правильности его выполнения.
- Правильный массаж начинается с определения неэластичных, уплотненных, ослабленных участков мышц. Именно на эти участки и должны быть направлены основные усилия при массаже.
- Причем требуется сочетание тонизирующего массажа на ослабленные участки с расслабляющим, растягивающим и рассасывающим массажем на уплотненные участки мышц.
- Если имеется слабость дыхательной мускулатуры, выполняется массаж грудной клетки для облегчения дыхательных движений



ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

- **Консервативного** (специальные шины)
- **оперативного характера** (ахиллотомия, пересечение икроножной мышцы).
- **Цель:**сохранить возможность самостоятельного передвижения



ПИТАНИЕ

- рекомендуется диета с высоким содержанием белка и низким содержанием жиров и пониженной калорийностью при оптимальном содержании витаминов и микроэлементов.



МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

- назначение препаратов метаболического действия, направленных на восполнение энергетического и белкового дефицита, однако их эффективность весьма сомнительна.
- антагонисты кальция (в связи с выявленным дефектом клеточных мембран, приводящим к повышенному поступлению кальция внутрь клетки),
- иммуномодуляторы
- фосфорсодержащие соединения (АТФ, фосфаден), витамин Е (100 мг внутрь 3 раза в день).
- при болезни Дюшенна
- применение преднизолона (0,75 мг/кг в сутки) может увеличивать силу мышц, однако этот эффект сохраняется не более года и в целом не влияет на исход заболевания.



ЛЕЧЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- В настоящее время основным методом лечения дыхательной недостаточности является неинвазивная вспомогательная вентиляция легких.



ЧЕТЫРЕ ГЛАВНЫЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ СТРАТЕГИИ В ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ

- 1. Замена дефектного гена его работающей здоровой копией.
- 2. Увеличение производства белка, который мог бы заменить недостающий белок.
- 3. Заставить клетки мышцы "игнорировать" мутацию гена.
- 4. Трансплантация стволовых клеток для регенерации здоровой мышцы.





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!