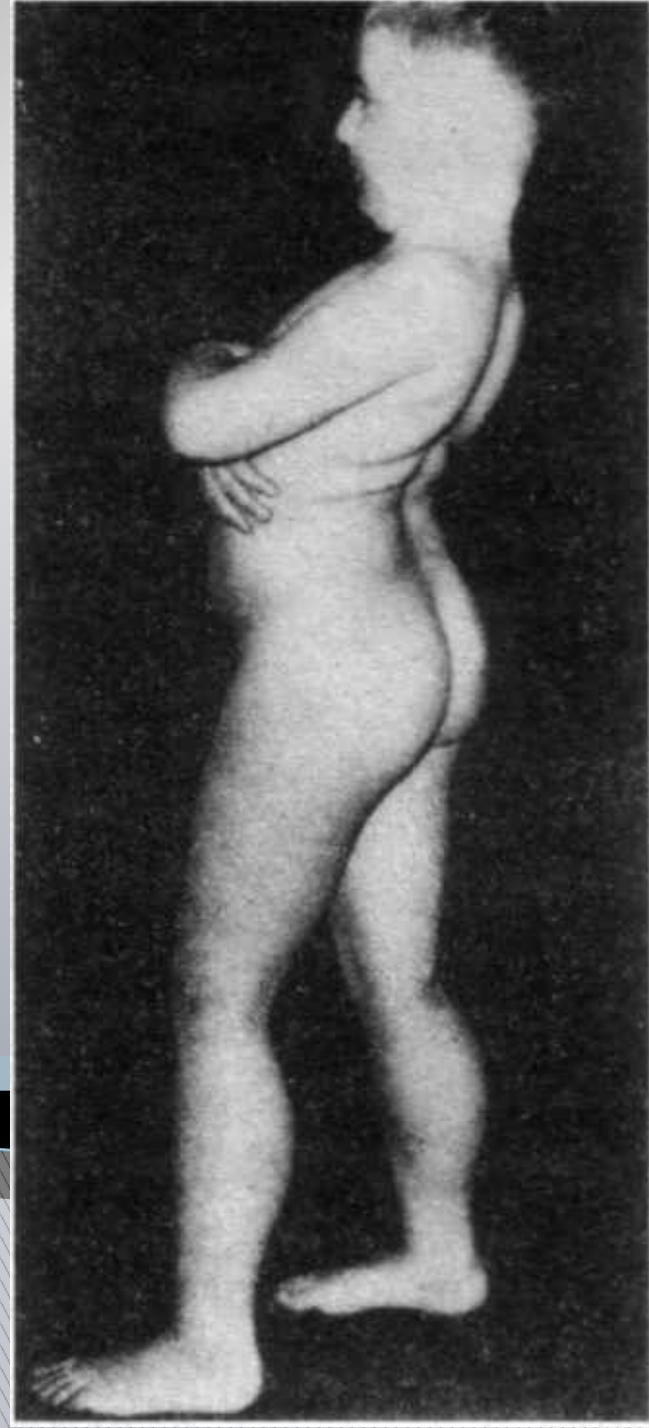


ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ

Подготовила: Айрапетова А.С.
Куратор: к.м.н., асс. Локтионова А.И.

Астрахань, 2016



Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД)

гетерогенная группа наследственно обусловленных нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей мышечной слабостью, атрофией мышц, двигательными нарушениями

- Первой научной публикацией, содержащей описание больного с миодистрофией, следует считать работу английского анатома и хирурга **Чарлза Белла**, изданную в 1830г. (*Bell C. The nervous system of the human body: as explained in a series of papers read before the Royal Society of London. – Edinburgh: Adam & Charles Black, 1830*)
- Он описал молодого человека 18 лет с прогрессирующей потерей мышечной массы и слабостью, дебютировавшей в 10-летнем возрасте.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПМД

по характеру наследования мутантного гена
(J. Walton, D. Gardner-Medwin, 1974)

1. X-сцепленные мышечные дистрофии

- 1.1. **Миодистрофия Дюшенна и Беккера** (дистрофинопатии)
 - 1.1.1. Дистрофинопатия у девочек с синдромом Тернера
 - 1.1.2. Дистрофинопатия у манифестных гетерозигот

- 1.2. **Редкие формы X-сцепленных миодистрофий**
 - 1.2.1. Миодистрофия Эмери - Дрейфуса (эмеринопатии)
 - 1.2.2. Лопаточно-плечевой синдром с деменцией
 - 1.2.3. Миодистрофия Мэбри
 - 1.2.4. Миодистрофия Роттауфа-Мортъе-Бейера
 - 1.2.5. Тазово-бедренная миодистрофия Лейдена - Мебиуса

2. Аутосомные мышечные дистрофии

- **2.1. Лицелопаточно-плечевая Ландузи - Дежерина**
 - 2.1.1. Инфантильная форма лицелопаточно-плечевой миодистрофии
- **2.2. Скапулоперонеальная миодистрофия Давиденкова**
- **2.3. Конечностно-поясная миодистрофия (КПМД) Эрба - Рота**
 - 2.3.1. КПМД 1А (миотилинопатии)
 - 2.3.2. КПМД 1В, 1С (кавеолинопатии)
 - 2.3.4. КПМД 1D (с кардиомиопатией)
 - 2.3.5. КПМД 1F
 - 2.3.6. КПМД 1E (с парезом гортани, глотки и дистальных мышц)
- **2.3.7. КПМД 2А (кальпаинопатии)**
- **2.3.8. КПМД 2В (дисферлинопатии)**
- **2.3.9. КПМД 2С, 2D, 2Е (саркогликанопатии - тяжелая детская аутосомно-рецессивная миопатия)**
- **2.3.12. КПМД 2F (саркогликанопатии)**
- **2.3.13. КПМД 2G**
- **2.3.14. КПМД 2H**
- **2.3.15. Мышечная дистрофия плечевого и тазового пояса с буллезным эпидермолизом**

АД

АР

- **2.4. Миодистрофия Бетлема**

□ 2.5. Дистальные миодистрофии

2.5.1. Дистальная МД с началом в грудном возрасте

2.5.2. Дистальная МД с началом в детстве (Говерса)

2.5.3. Дистальная МД с поздним дебютом (типа Веландер)

2.5.4. Дистальная МД с ранним началом у взрослых (типа Миоши)

2.5.5. Дистальная МД с накоплением десминовых включений (Нонака)

2.5.6. Тибимальная МД («финская»)

□ 2.6. Окулофарингеальная миодистрофия

□ 2.7. Окулярная миодистрофия (прогрессирующая наружная офтальмоплегия Грефе)

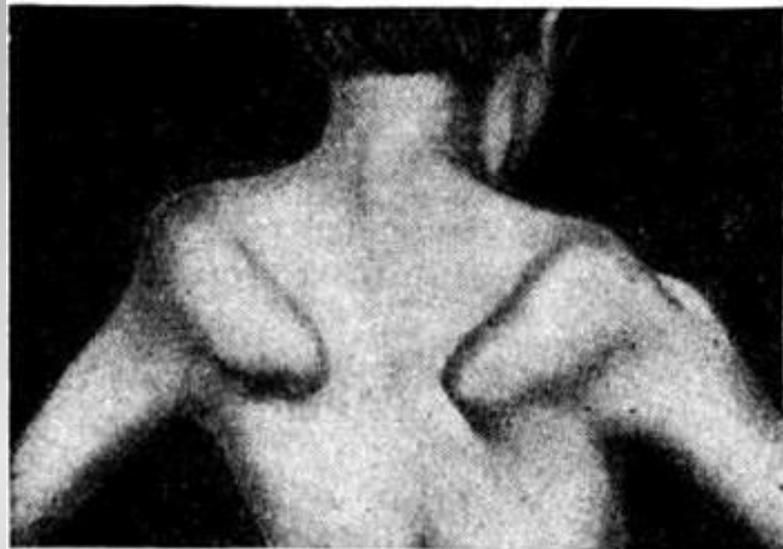
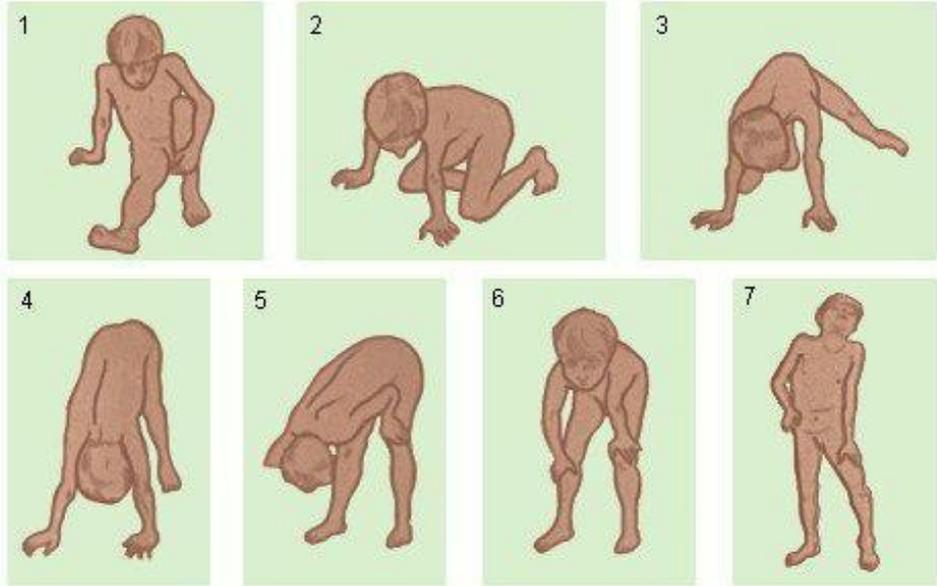
Миопатический симптомокомплекс

- Симметричная проксимальная мышечная слабость, постепенное развитие атрофий
- Затруднение при ходьбе по лестнице
- Приемы Говерса при вставании
- «Утиная» переваливающаяся походка (хромота Тренделенбурга)
- Поясничный гиперлордоз
- «Осиная» талия
- Крыловидные лопатки (слабость передней зубчатой и др. мышц)
- Синдром «свободных надплечий» («отсутствия плеч»)
- Псевдогипертрофии икроножных мышц
- *Facies myopathica*, полированный лоб, губы тапира, улыбка Джоконды (поперечная улыбка),

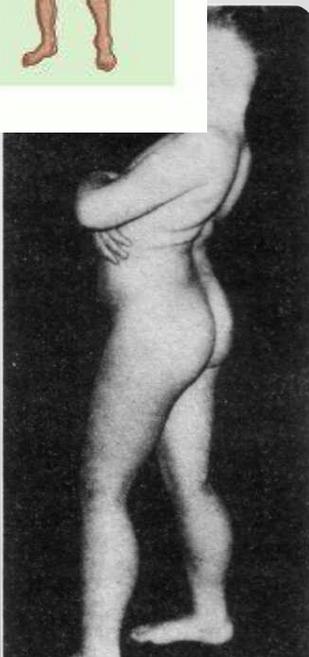


Вставание с пола «лесенкой» (прием Говерса)

Прогрессирующая мышечная дистрофия.
Вставание с пола "лесенкой"



симптом крыловидных лопаток



поясничный гиперлордоз, псевдогипертрофии икроножных мышц



симптом свободных надплечий

Стадии течения миодистрофического процесса

(Бадалян Л. О., 1974)

I стадия — с умеренно выраженными двигательными нарушениями (больные могут ходить, выполнять легкую работу, слабость выявляется при нагрузке);

II стадия — с выраженными двигательными затруднениями при ходьбе, подъеме по лестнице, при выполнении физической работы;

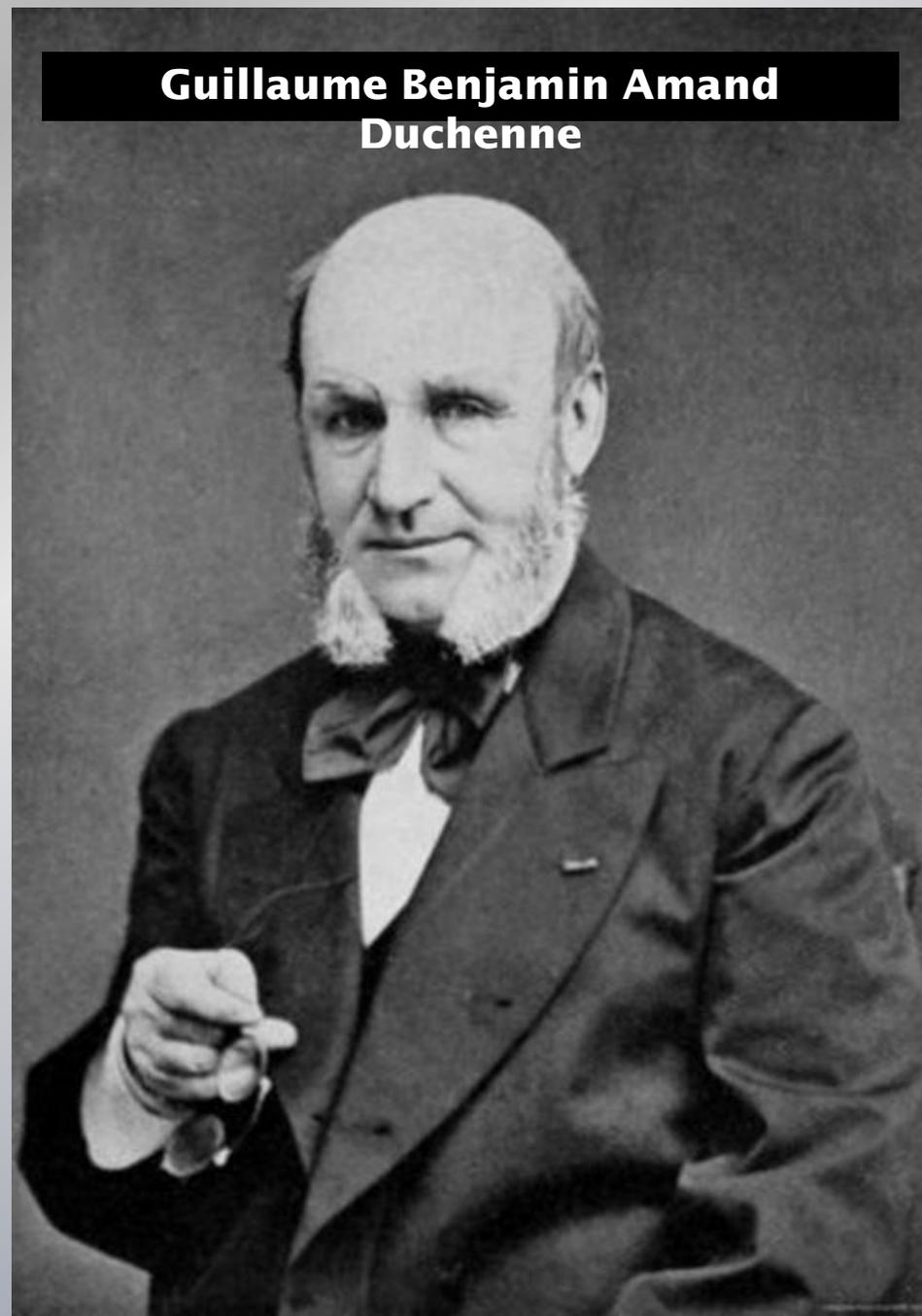
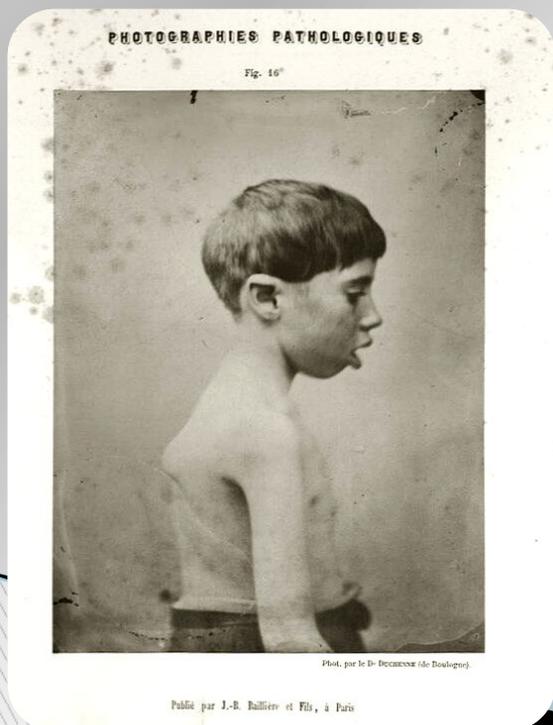
III стадия — паралитическая: грубые контрактуры, деформации, самостоятельное передвижение невозможно.

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ПМД

- 1) **неблагоприятный вариант** — обездвиженность через 5—10 лет от начала болезни, быстрое нарастание нарушения жизнедеятельности, инвалидизации;
- 2) **средний темп прогрессирования** — через 10—15 лет имеются выраженные двигательные нарушения, прогноз в отношении возможности самообслуживания плохой;
- 3) **медленный темп прогрессирования** — через 10—15 лет от начала болезни нет выраженных двигательных нарушений, больной свободно передвигается, трудовой прогноз на ближайшие годы относительно благоприятен, возможна частичная трудовая адаптация, иногда оправдано профессиональное обучение.

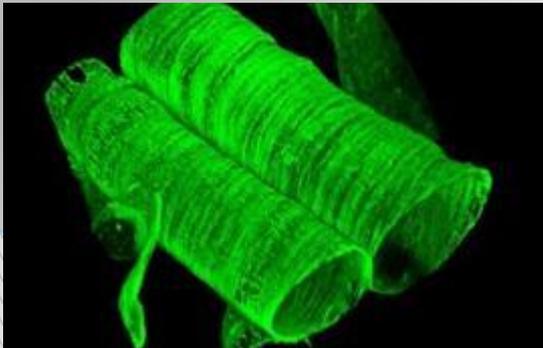
Миодистрофия Дюшенна

- Французский невролог **Жульем Бенджамин Аманд Дюшенн** впервые описал заболевание в 1861 г.

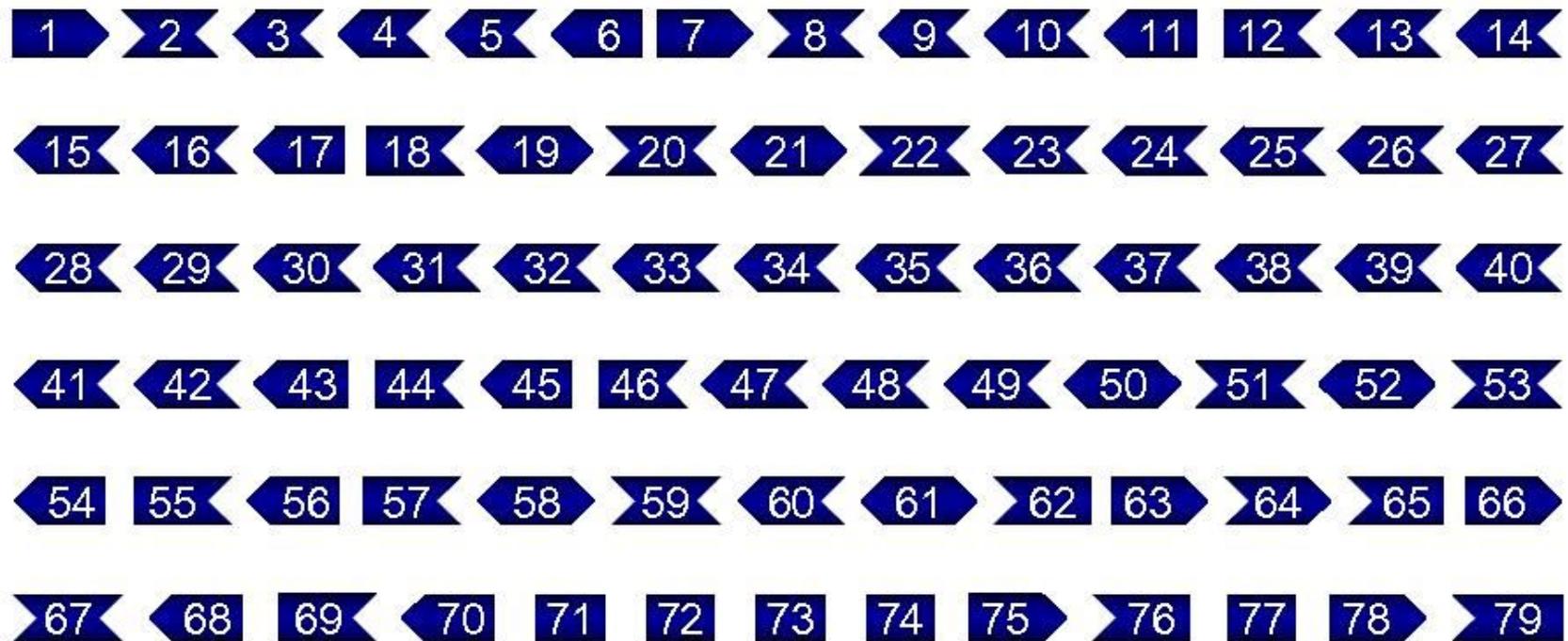


Миодистрофия Дюшенна

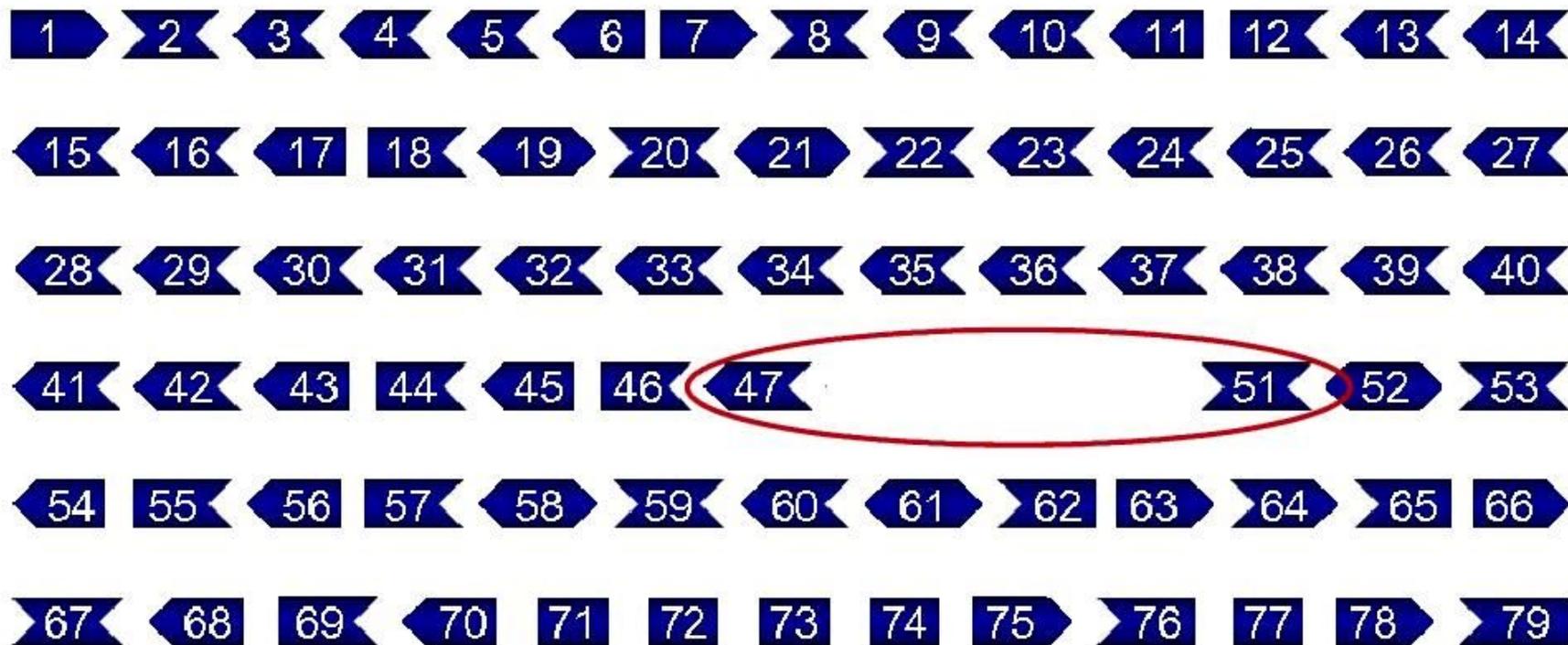
- Наиболее распространенная форма ПМД.
Заболеваемость - 13–33 случая на 100 000 родившихся.
- Тип наследования: **АР, X- сцепленный**.
Гены картированы на коротком плече X-хромосомы, в 21-м локусе (Xp21).
- В основе - нарушение синтеза **дистрофина**: делеции гена дистрофина различной протяженности, 5-10% случаев - дупликациями части гена, у остальных - точковые мутации.



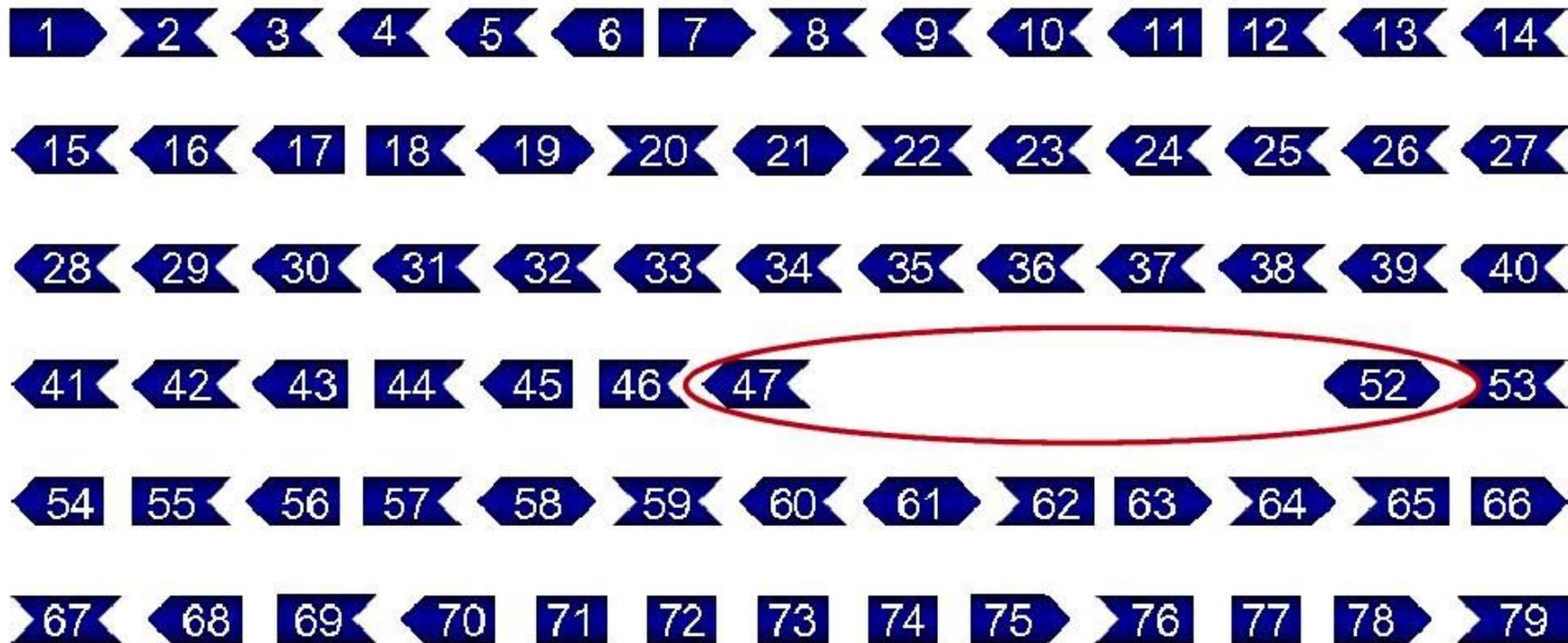
Проксимальные делеции гена чаще выявляются при семейных формах болезни, дистальные делеции обычно ассоциированы со спорадическими случаями; при выявлении проксимальной делеции гена повторный риск заболевания в семье почти на порядок выше, чем при дистальной.



□ Схематическое расположение экзонов в гене дистрофина

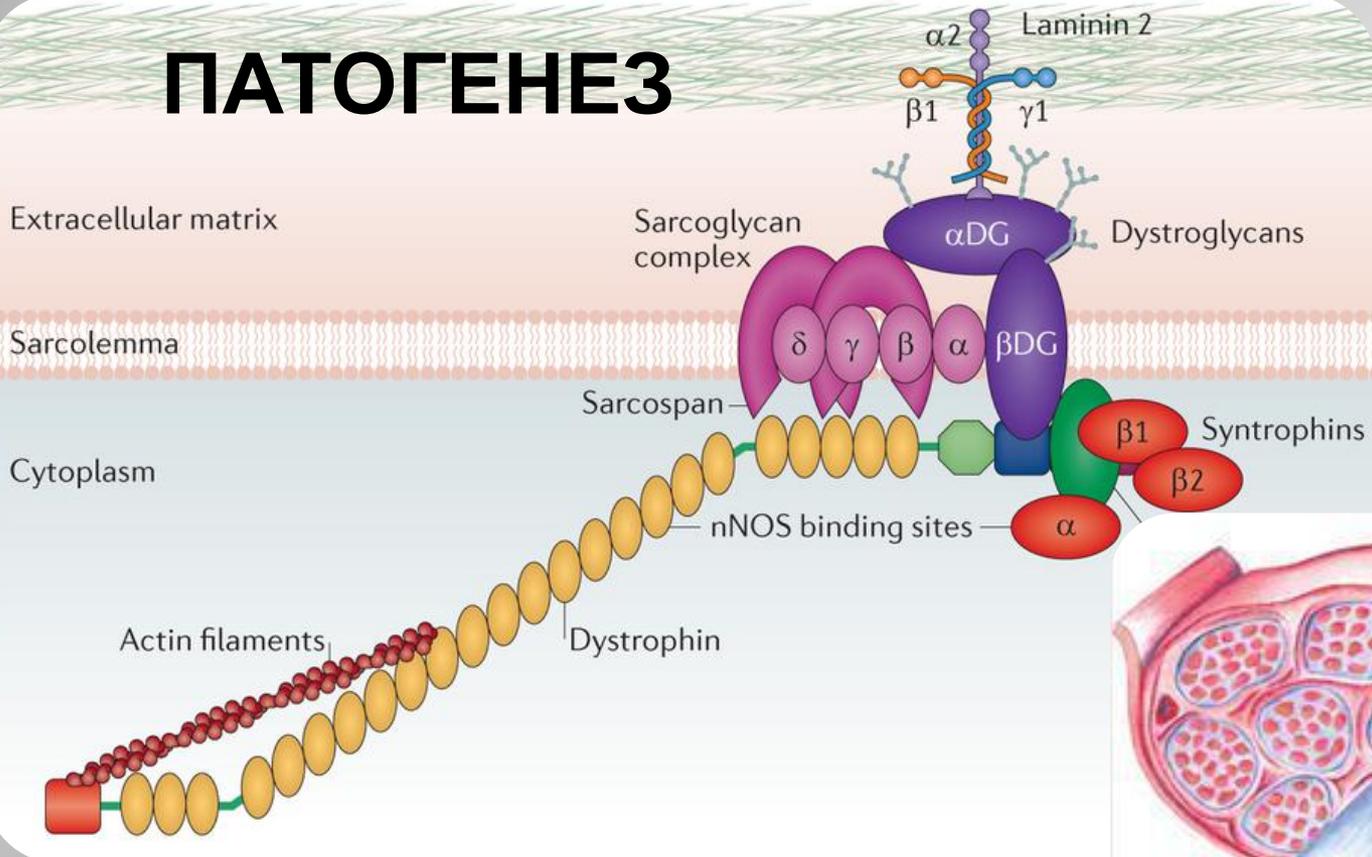


- Схема делеции 48, 49 и 50-го экзонов в гене дистрофина



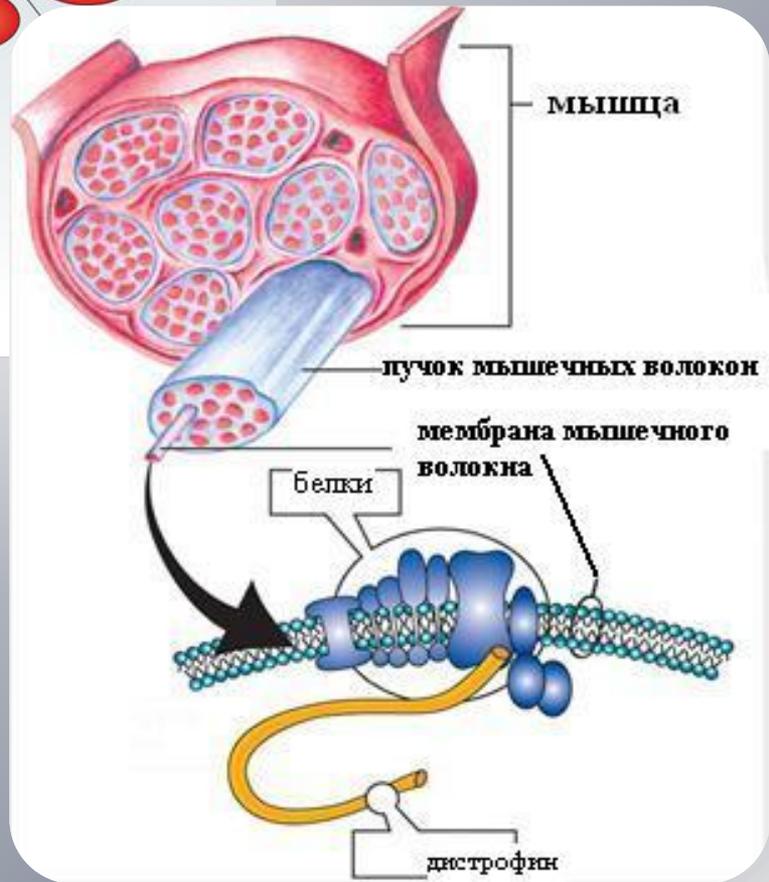
- Схема делеции 48, 49, 50 и 51-го экзонов в гене дистрофина

ПАТОГЕНЕЗ



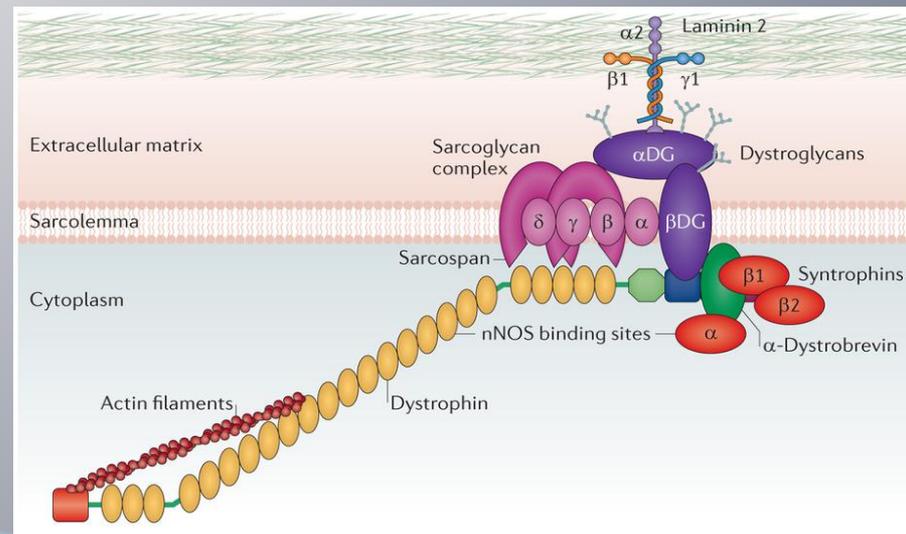
При ПМД Дюшенна уровень дистрофина не превышает 3 % от нормального, тогда как при болезни Беккера он колеблется от 3 до 20 %

Дистрофин (более 2 млн нуклеотидов) локализуется на цитоплазматической поверхности сарколеммы мышечного волокна, является частью цитоскелета, обеспечивает связь между актиновыми филаментами (сократительным аппаратом мышечного волокна) и сарколеммой, стабилизирует мышечное волокно.



ПАТОГЕНЕЗ

- При сокращении мышечного волокна происходит «скольжение» сократительных белков относительно друг друга, которые должны быть фиксированы к сарколемме. Дистрофин непосредственно примыкает к ней изнутри, являясь составной частью т.н. **«дистрофин-ассоциированного протеинового комплекса» (DAPC)**. Этот комплекс прикрепляет сократительные белки мышечного волокна к сарколемме и другим мышечным волокнам (внеклеточному матриксу) посредством других белковых комплексов.
- Мышечные волокна с недостаточным содержанием дистрофина быстро разрушаются. Процесс компенсируется за счёт образования новых мышечных волокон, но с течением времени дегенерировавшие волокна замещаются жировой и соединительной тканью.
- В небольших количествах дистрофин представлен в сердечной мышце, гладкой мускулатуре и ЦНС.



- Иммунопатологические механизмы: хронический воспалительный процесс и нарушение процессов регенерации.
- Реакции воспалительного каскада запускаются вскоре в 8-10 месячном возрасте.
- Дефект липидного бислоя сарколеммы -> повышение её проницаемости, особенно при мышечном напряжении -> -> внутриклеточная КФК выходит в кровь, внеклеточный Ca^{2+} устремляется в миоциты.

КЛИНИКА ПМД ДЮШЕННА

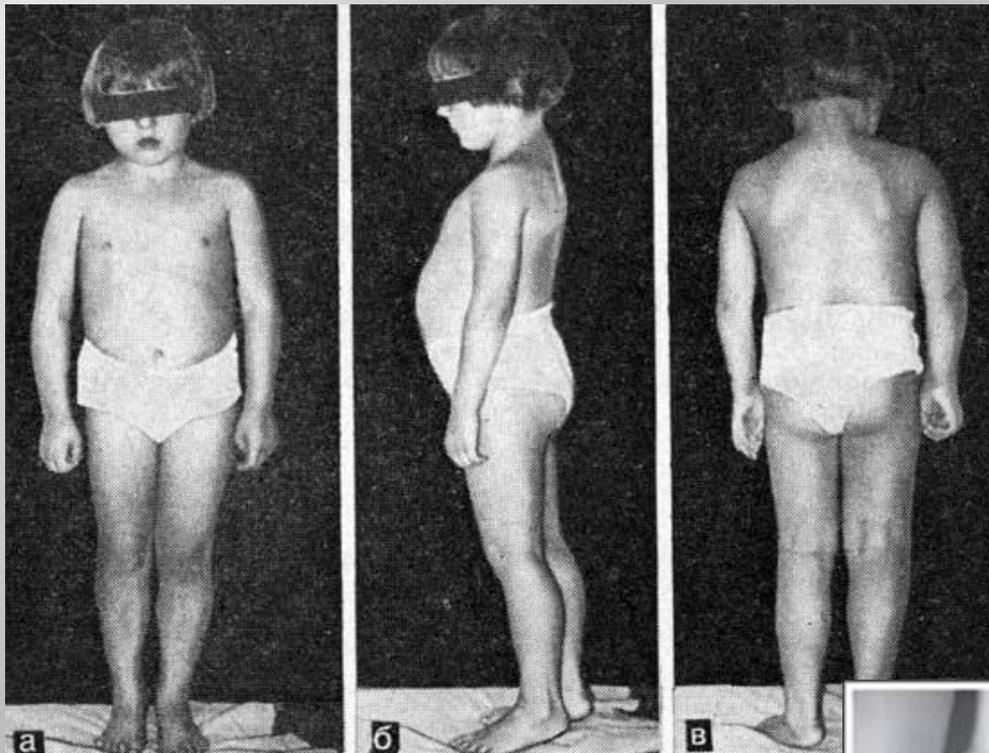


Рисунок 1. Ребенок Б., 13 лет.
Д-з: ПМД Дюшенна



Рисунок 2. Ребенок Е., 8 лет.
Д-з: ПМД Дюшенна

Течение ПМД Дюшенна



- Проявляется в возрасте 2—5 лет.
- Течение быстро прогрессирующее, злокачественное.
- Обездвиженность наступает в возрасте 14—15 лет, смерть - в 15—18 лет, редко живут более 25 лет.
- Первые признаки заболевания - в 1-3 года слабостью мышц тазового пояса. Уже на 1-м году отставание в моторном развитии. Движения неловкие, при ходьбе неустойчивы, часто спотыкаются, падают.
- В 2-3 года появляются мышечная слабость, патологическая мышечная утомляемость при физической нагрузке - длительной ходьбе, подъеме на лестницу, изменение походки по типу «утиной».
- Вставание происходит поэтапно с активным использованием рук - «взбирание лесенкой» или «взбирание по самому себе».
- Типичные жалобы родителей — ходьба детей на пальцах и частые падения.

- Ретракция ахилловых сухожилий не позволяет полноценно опираться на пятки, что определяет ходьбу на пальцах («генеральская походка»)
- Между 3 и 8 годами нарастает укорочение пяточных сухожилий, формируются сгибательные контрактуры в голеностопных суставах, развиваются поясничный гиперлордоз, кифосколиоз грудного отдела позвоночника.



**ПМД Дюшенна.
Характерная поза при
стоянии, родные братья 4 и 6
лет**

- Глубокие рефлексy изменяются с различной последовательностью. На ранних стадиях исчезают коленные рефлексy, позже - рефлексy с двуглавой и трехглавой мышц. Ахилловы рефлексy длительное время остаются сохранными.
- Характерны симметричная и неуклонно прогрессирующая слабость в мышцах бедер и плечевого пояса, затрудняющая движения при подъеме, беге, прыжках, атрофия мышц преимущественно тазового пояса и бедер, псевдогипертрофия икроножных мышц

- ▣ **Псевдогипертрофия икроножных мышц** создает обманчивое впечатление о сохранности мышечной силы, радует родителей.
- ▣ Псевдогипертрофии мышц могут развиваться в ягодичных, дельтовидных мышцах, мышцах живота и языка.



макроглоссия за счёт псевдогипертрофии мышц языка

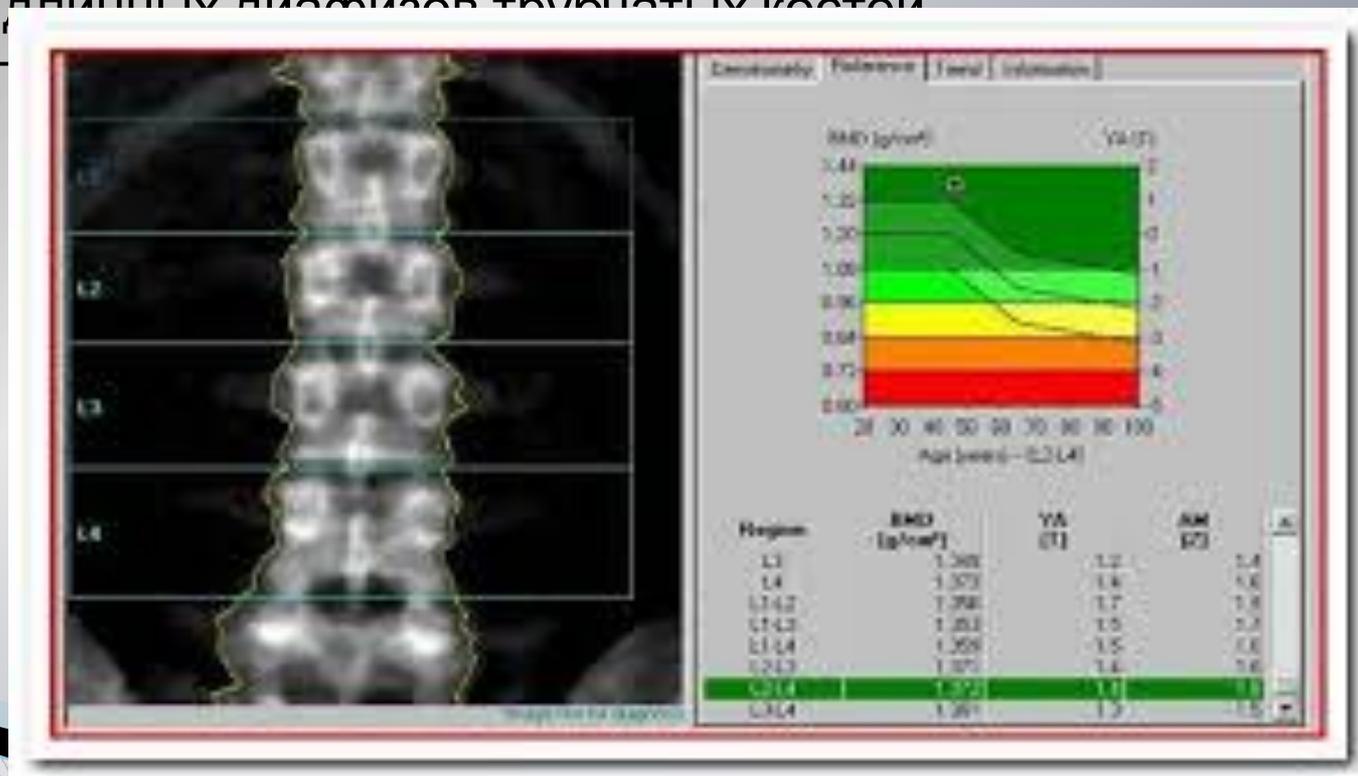


псевдогипертрофия икроножных мышц

- Атрофии мышц всегда симметричны.
- Локализуются изначально в проксимальных группах мышц нижних конечностей - мышцах тазового пояса, бедер, через 1-3 года распространяются в восходящем направлении на проксимальные группы мышц верхних конечностей - плечевой пояс, мышцы спины, рук.
- Вследствие атрофии появляются гиперлордоз, «крыловидные» лопатки, «осиная» талия.

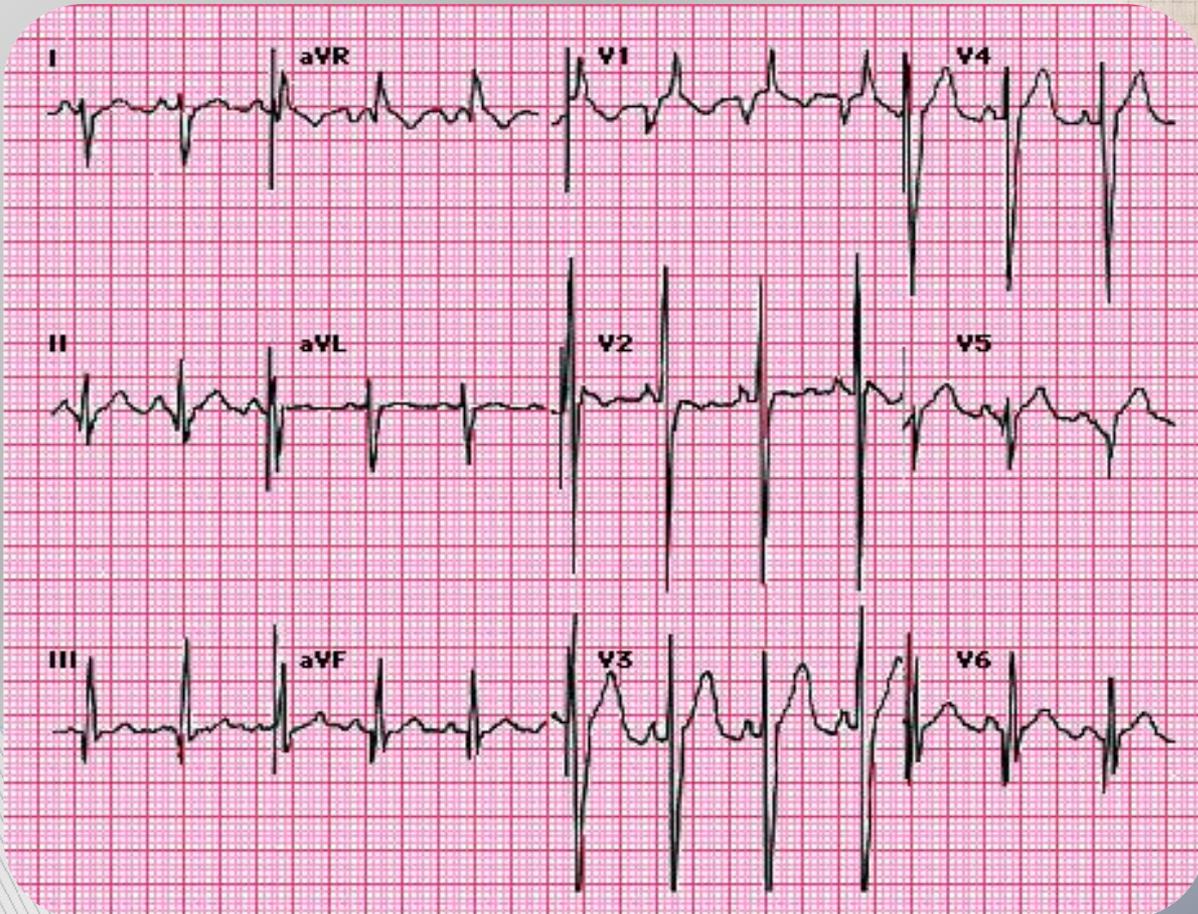
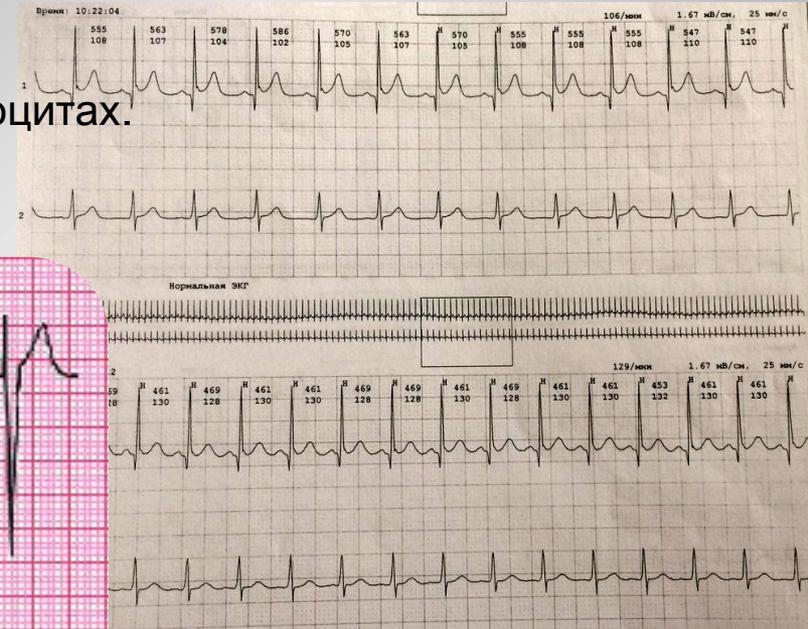


- Одна из отличительных особенностей ПМД Дюшенна - **сочетание с патологией костно-суставной системы и внутренних органов** (сердечно-сосудистой и нейроэндокринной).
- Костно-суставные нарушения характеризуются деформациями позвоночника, стоп, грудины. На рентгенограммах обнаруживают сужение костномозгового канала, истончение коркового слоя, длинные дисфизы трубчатых костей, диффузный остеолиз.



- Сердечно-сосудистые расстройства (у 73% пациентов) клинически проявляются лабильностью пульса, артериального давления, иногда глухостью тонов и расширением границ сердца. На ЭКГ регистрируются изменения миокарда (блокада ножек пучка Гиса и др.).

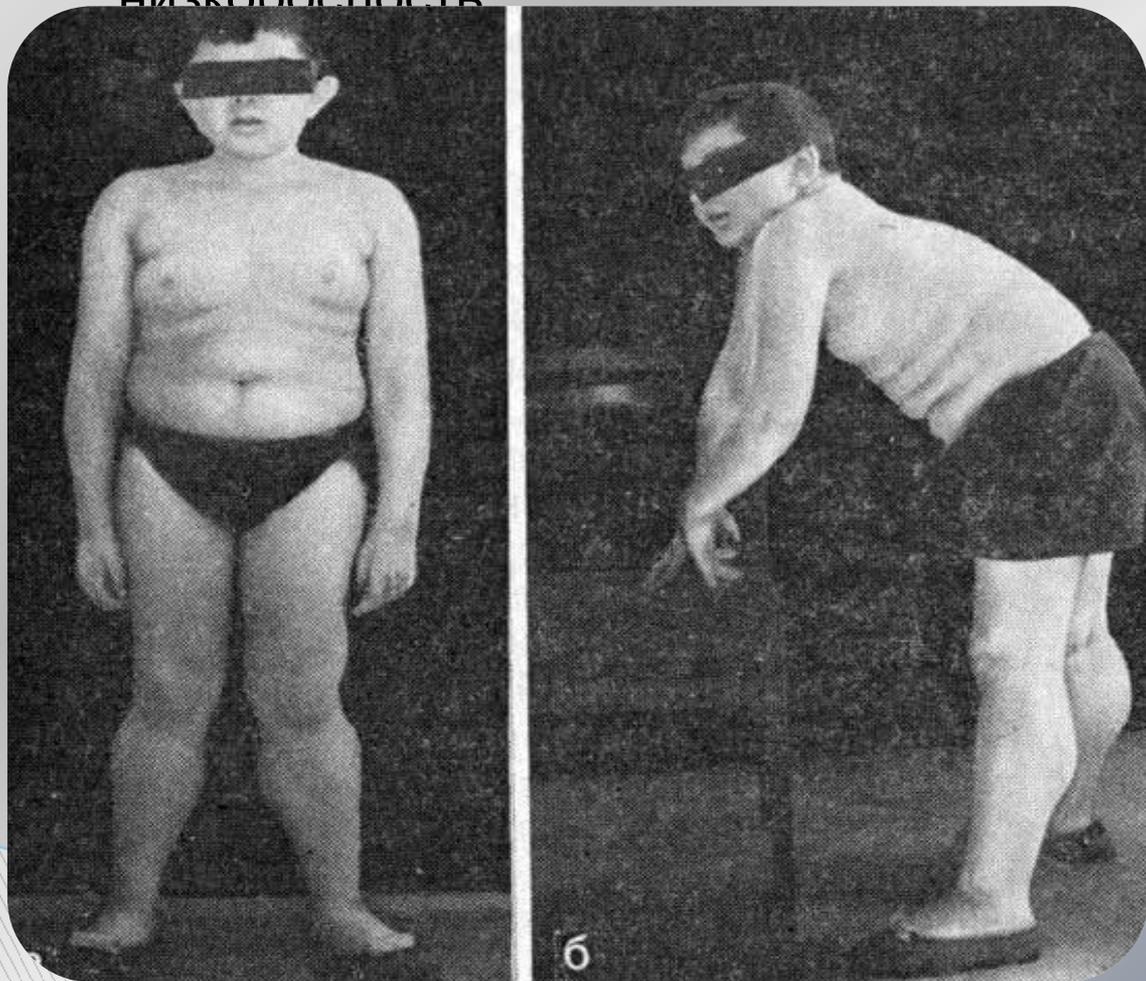
- Причина - недостаток дистрофина в кардиомиоцитах.



Classic findings in Duchenne muscular dystrophy include **resting sinus tachycardia, deep infero-lateral Q waves**, and a **tall R in lead V1** due to the underlying cardiomyopathy, which is often associated with posterobasal fibrosis of the left ventricle. Left atrial enlargement, as indicated by the prominent **negative P wave in lead V1**, and marked right axis deviation are also present.

Courtesy of Ary Goldberger, MD.

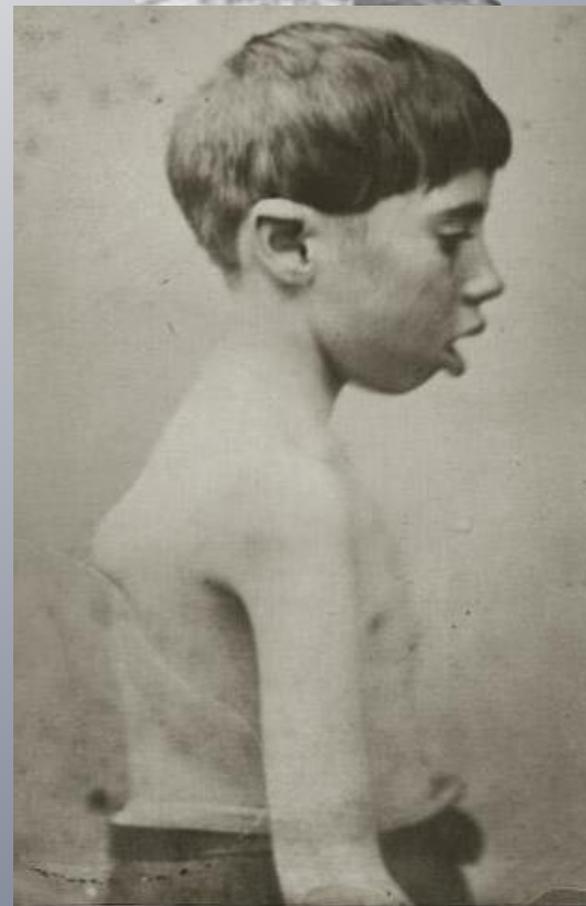
- ▣ **Нейроэндокринные нарушения** встречаются почти у половины пациентов. Чаще других даются синдром Иценко-Кушинга, адипозогенитальная дистрофия Бабинского-Фрелиха, низкорослость



- **Изменения внешности.** При слабости и атрофии мышц лица отмечается отсутствие морщин на лбу (симптом «полированного лба»), гипомимия. Вследствие замещения мышц губ соединительной и жировой тканью губы утолщаются (напоминают «губы тапира»).



- **Патология системы органов дыхания.** Слабость дыхательной мускулатуры и диафрагмы обуславливает уменьшение ЖЁЛ до 20% от нормы, что приводит к эпизодам ночной гиповентиляции. Дети часто встают со страхом, связанным с ощущением удушья, боятся спать.
- Одной из причин смерти становится дыхательная недостаточность, которая провоцируется интеркуррентными инфекциями или аспирацией.



- В связи с дефицитом церебральных изоформ дистрофина — аподистрофинов, у 30 % больных с миодистрофией Дюшенна имеет место снижение интеллекта различной степени: от пограничной интеллектуальной недостаточности до выраженной олигофрении.
- Тяжесть умственной отсталости и нарушений высших когнитивных функций не коррелирует с выраженностью мышечного дефекта и стадией миодистрофического процесса.
- К экзогенным факторам, усугубляющим проявления умственной отсталости, относят развивающуюся социальную дезадаптацию.

Клинические варианты

Вариант	Возраст дебюта	Способность к ходьбе и состояние ОДА	Масса тела, интеллект, осложнения	Доля общего числа пациентов
I классическое течение	2-5 лет	Теряет способность ходить в 10-12 лет. Генерализованная мышечная слабость, затем сколиоз, контрактуры голеностопных, коленных и других суставов.	Масса тела снижена. Психическое развитие в норме; кардиомиопатия обнаруживается после 8-10 лет.	30%
II с кушингоидным синдромом	2-5 лет	Теряет способность ходить в 10 лет или ранее. Генерализованная мышечная слабость. Затем сколиоз, контрактуры голеностопных и других суставов.	Ожирение (лунообразное лицо, отложение жира по женскому типу). Кардиомиопатия обнаруживается после 10 лет.	22%

Клинические варианты

III врожденная форма	1-2 год жизни	Теряет способность ходить до 10 лет, иногда в 6,5-7 лет. Ранние множественные контрактуры. Быстрое прогрессирование.	Масса тела снижена или в норме. Задержка психического развития. Кардиомиопатия обнаруживается в 7-10 лет	13%
IV кардиомиопатический вариант	2-6 лет	В 6,5-7 лет обнаруживается кардиомиопатия при небольших проявлениях мышечной слабости (затруднения при подъеме по лестнице). Относительно медленное прогрессирование.	Масса тела снижена или в норме. Психическое развитие в норме.	7%
V смешанная форма	1-6 лет	Теряет способность ходить в 10-12 лет или ранее. Генерализованная мышечная слабость.	Различные сочетания	28%

ПМД Беккера — Кинера

- Тип наследования: X-сцепленный, АР
- дебют от 5 до 20 лет чаще 10-15 лет
- течение медленно прогрессирующее
- распространение мышечных дистрофи как при ПМД Дюшена
- поражение сердца выражены меньше
- доживают до 30-60 лет, могут иметь детей,
- интеллект сохранен
- повышение активности КФК умеренное



Рисунок 3. Ребенок А., 6 лет. Д-з: ПМД, форма Беккера



Поясно-конечностная юношеская миодистрофия Эрба — Рота



Рисунок 5.
Ребенок Г., 15 лет.
Д-з: ПМД,
форма Эрба — Рота

- AP – тип наследования
- дебют в детском или юношеском возрасте чаще в 14-16 лет
- конечностно-поясная миодистрофия
- прежде всего атрофии мышц тазового пояса
- ранний признак утиная походка и др. миопатические феномены, в дальнейшем атрофии мышц плечевого пояса, рук (форма ЛЕЙДЕНА-МЕБИУСА)
- редко дебют со слабости мышц плечевого пояса (форма ЭРБА)
- возможны умеренные псевдогипертрофии, формирование контрактур при поражении межреберных мышц и диафрагмы – дыхательная недостаточность
- мышцы лица чаще не страдают
- нередко эндокринопатии
- течение переменное от мягкого до быстро прогрессирующего
- умеренная гиперферментемия
- инвалидизация через 10-20 лет
- возможна спорадическая (псевдодюшенновская) форма, дебют в 3-5 лет



Рисунок 5.
Ребенок Г., 15 лет.
Д-з: ПМД,
форма Эрба – Рота

Миопатия Эрба Рота

- Формы: ранняя детская, детская и юношеская
- Характерно поражение гладкой мускулатуры кишечника, развитие сердечно-лёгочной недостаточности, контрактур крупных суставов при относительно длительной сохранности мышц дистальных отделов конечностей и лица.

Лицелопаточно-плечевая миодистрофия Ландузи — Дежерина

- АР – тип наследования
- дебют чаще к 20 годам, иногда несколько позже
- слабость и гипотрофия мышц лица, особенно круговых глаз и рта, мышц плечевого пояса, губы тапира, лицо сфинкса, улыбка Джоконды, крыловидные лопатки
- далее: слабость передней зубчатой, большой грудной, нижних отделов трапецивидных мышц, широчайшей мышцы спины, двуглавой, трехглавой мышц □ слабость перонеальных мышц (появляется степаж) □ в меньшей степени проксимальные мышцы нижних конечностей
- возможна умеренная псевдогипертрофия икроножных и дельтовидных мышц
- сухожильные рефлексы постепенно снижаются
- интеллект сохранен
- течение относительно мягкое
- гиперферментемия умеренная
- женщины в 3 раз чаще мужчин болеют

Формы ПМД Ландузи-Дежерина:

- лице-лопаточно-плечевая,
- лице-лопаточно-плече-перонеальная,
- лице-лопаточно-плече-ягодично-бедренная,
- лице-лопаточно-плече-ягодично-бедренно-перонеальная
- лице-лопаточно-плече-перонеально-ягодично-бедренная.

Вариант заболевания с поздним началом (27—30 лет), при котором первоначально поражаются малоберцовые мышцы, а затем, в меньшей степени, мышцы плечевого пояса и лица, называют **лопаточно-перонеальной формой миопатии Давиденкова**.



Лопаточно-перонеальная миодистрофия Давиденкова

1. АД-форма

- проявляется чаще в детстве, иногда во 2-3-м десятилетии
- слабость и прогрессирующая гипотрофия мышц плечевого пояса и перонеальной группы мышц с угасанием сухожильных рефлексов начиная с пяточных, ступней
- слабость проксимальных отделов рук и плечевого пояса
- возможны дистальные парестезии, гипестезии
- как правило не страдают мышцы лица
- течение медленно прогрессирующее
- возможно развитие мышечных контрактур
- повышена активность КФК в крови



атрофия мышц лопатки и плечевого пояса

2. X-сцепленная рецессивная форма

- дебют в первую декаду жизни иногда с мышечных контрактур
- сначала слабость в грудных, дельтовидных мышцах, в мышцах проксимальных отделов рук
- позже: перонеальные мышцы
- характерно значительное повышение КФК
- характерна кардиомиопатия (чаще причина смерти)



ПМД Эмери Дрейфуса

- Раннее развитие контрактур, чаще в локтевых, коленных суставах, задних мышцах шеи (голова слегка запрокинута)
- Плечелопаточно-перонеальное распределение мышечной слабости и атрофий с сохранностью лицевой мускулатуры
- Часто – нарушение ритма сердца и кардиомиопатия

Офтальмофарингеальная ПМД

- Основной симптом — хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия, с присоединением умеренного бульбарного синдрома. В дальнейшем - проксимальная мышечная слабость в руках и ногах.

Дистальные миодистрофии

- Преобладание слабости дистальных отделов
- При миопатии **Веландер** в наибольшей степени поражаются разгибатели кистей,
- При миопатии **Миоши** — икроножные мышцы: больные плохо стоят на носках, часто спотыкаются.
- При миопатии **Говерса, тиббиальной миопатии** главный симптом — ступаж из-за слабости перонеальной группы мышц,
- Миопатия Говерса склонна к дальнейшей генерализации: через 5-10 лет присоединяется слабость кистей и мышц шеи, часто отмечают «свисание» I пальца на ногах и V — на руках.
- При тиббиальной миопатии, распространённой в Финляндии, чаще всего наблюдают изолированное поражение передних большеберцовых мышц, иногда развивается кардиомиопатия.



Рисунок 6.
Ребенок К., 11 лет. Д-з:
ПМД, форма Говерса —
Веландера

Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, **part 1**: diagnosis, and pharmacological and management

Katharine Bushby, MD, Richard Finkel, MD, David J Birnkrant, MD, Laura E Case, MD, Ajay Kaul, MD, Kathi Kinnett, MSN, Craig McDonald, MD, Shree Pandya, PT, Shapiro, MD, Jean Tomezsko, PhD, Carolyn Constantin, PhD, for the DMD Care Considerations Working Group[†]

[†] Members listed at end of paper

Published Online: 30 November 2009

Altmetric 9

DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70271-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6)

Article Info

This article can be found in the following collections: [Neuromuscular disorders](#)

Summary Full Text Tables and Figures References Supplemental

Summary

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a severe, progressive disease that affects 1 in 3600–6000 live male births. Although

Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, **part 2**: implementation of multidisciplinary care

Katharine Bushby, MD, Richard Finkel, MD, David J Birnkrant, MD, Laura E Case, DPT, Paula R Clemens, MD, Linda Cripe, MD, Ajay Kaul, MD, Kathi Kinnett, MSN, Craig McDonald, MD, Shree Pandya, PT, James Poysky, PhD, Frederic Shapiro, MD, Jean Tomezsko, PhD, Carolyn Constantin, PhD, for the DMD Care Considerations Working Group[†]

[†] Members listed at end of part 1 of this Review

Published Online: 30 November 2009

Altmetric 4

DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70272-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70272-8)

Article Info

This article can be found in the following collections: [Neuromuscular disorders](#); [Paediatric neurology](#)

Summary Full Text Tables and Figures References

Summary

Optimum management of Duchenne muscular dystrophy (DMD) requires a multidisciplinary approach that focuses on anticipatory and preventive measures as well as active interventions to address the primary and secondary aspects of the disorder. Implementing comprehensive management strategies can favourably alter the natural history of the disease and improve function, quality of life, and

Центром по контролю и профилактике заболеваний (**Centers for Disease Control and Prevention** (CDC)) были разработаны общие многопрофильные стандарты (принципы) помощи больным МДД. Эти принципы были опубликованы в двух частях в журнале **The Lancet Neurology**



Диагностика миодистрофии Дюшенна

- 1. КФК-ММ
- 2. и-ЭМГ
- ФВД, ЖЁЛ
- ЭКГ, ЭХО-КГ
- ДНК-диагностика
- Биопсия мышц

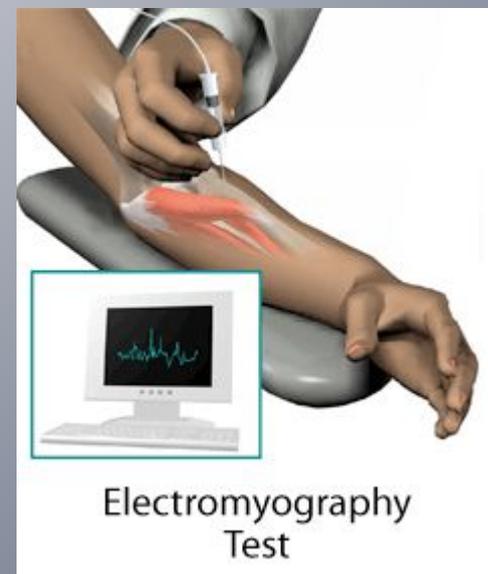
Диагностика миодистрофии Дюшенна

- Уже в ранних стадиях заболевания обнаруживают креатинурию, гипераминоацидурию, повышение альдолаз, трансаминаз (особенно аланиновой) и специфического фермента мышечной ткани — **креатинфосфокиназы**.
- Нарушения всех видов обмена веществ (углеводного, жирового, белкового), гипераминоацидурия, гиперферментурия, пентозурия, креатинурия могут наблюдаться и при других формах нервно-мышечных заболеваний, однако при миодистрофии Дюшенна биохимические изменения выражены в большей степени.

Повышение уровня КФК (креатинфосфокиназы) отмечается при быстропрогрессирующих формах до 10 000 и выше ммоль/л. Значительное повышение (в 20-100 раз) мышечных ферментов (КФК, альдолаза)

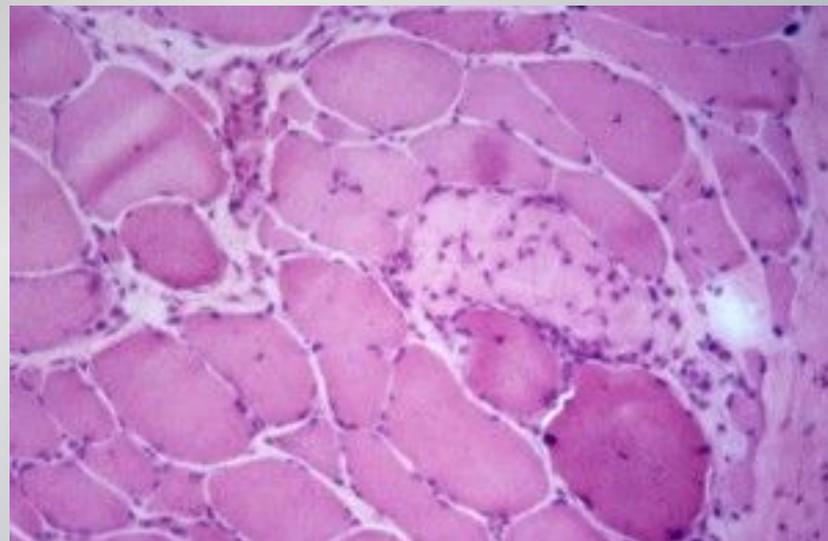
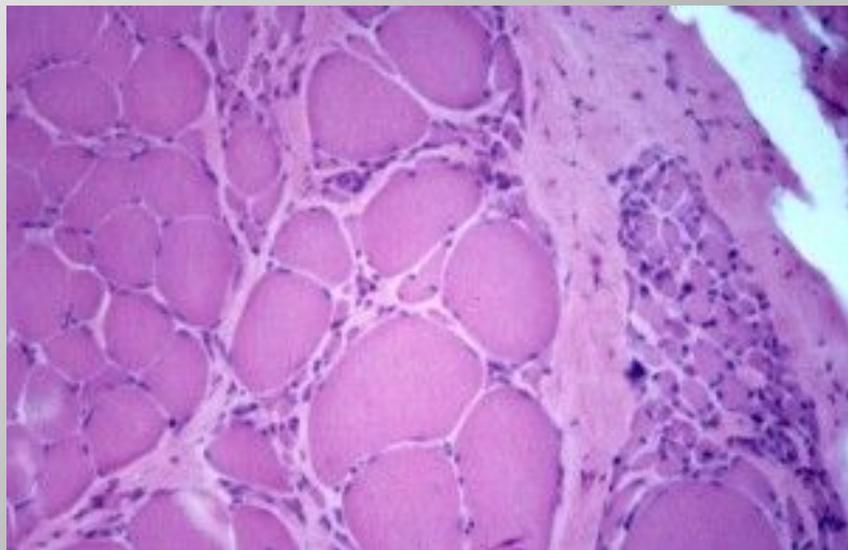
	<i>Фенотип</i>	<i>% случаев</i>	<i>Концентрации КФК</i>
<i>Мужчины</i>	<i>Миодистрофия Дюшенна</i>	100	В 10 раз и более выше нормы
	<i><u>Миодистрофия Беккера</u></i>	100	В 5 раз и более выше нормы
	<i>Дюшенн-ассоциированная дилатационная кардиомиопатия</i>	В большинстве случаев	Повышена
<i>Женщины-носительницы</i>	<i>Миодистрофия Дюшенна</i>	~50	В 2-10 раз выше нормы
	<i><u>Миодистрофия Беккера</u></i>	~30	В 2-10 раз выше нормы

- **На игольчатой ЭМГ** – признаки первично-мышечного поражения (потенциаллы фибрилляций и положительные острые волны, выраженность коррелирует с тяжестью заболевания).
- Позволяет дифференцировать первично-мышечное поражение от нейрогенного.
- Данные не являются специфичными и одинаковы при любой форме первично-мышечного поражения.



Мышечная дистрофия	Миозит и дерматомиозит	Миотония и миотонические синдромы	Полиневропатии	Поражение мотонейронов спинного мозга
<p>1. Низкоамплитудные и укороченные полифазные ПДДЕ, интерференционная кривая при слабом сокращении мышцы.</p> <p>Возможны: продолженная активность введения, фибрилляция и положительные острые волны.</p> <p>2. Другие: снижена амплитуда М-ответа.</p>	<p>1. Гнездность нарушений.</p> <p>Низкоамплитудные и укороченные полифазные ПДДЕ, интерференционная кривая при слабом сокращении мышцы, потенциалы фибрилляций, положительные острые волны, комплексные повторяющиеся разряды.</p> <p>2. Другие возможные: снижена амплитуда М-ответа, нарушение нервно-мышечной передачи по миастеническому типу.</p>	<p>1. Продленная активность введения.</p> <p>Миотоническая реакция.</p> <p>2. Другие: увеличена продолжительность М-ответа.</p> <p>Возможные: снижена амплитуда М-ответа на повторные стимулы и после тетанизации.</p>	<p>1. Демиелинизирующие: увеличение длительности и полифазия М-ответа при нормальной амплитуде; снижение СРВ по моторным и сенсорным волокнам; «рассыпной» характер F-волны; наличие блоков проведения возбуждения.</p> <p>2. Аксональные: снижение амплитуды М-ответа; нормальные значения СРВ по аксонам периферических нервов.</p>	<p>Наличие выраженных потенциалов фасцикуляций; увеличение параметров ПДДЕ и их полифазия, появление в мышцах спонтанной активности мышечных волокон – ПФ и положительные острые волны.</p>

- В биоптатах — наличие некротизированных мышечных волокон с регенерацией, фагоцитозом и жировым перерождением мышечной ткани.



**Срез биоптата икроножной мышцы
больного, погибшего от миодистрофии
Дюшенна. Массивное замещение
мышечной ткани жировыми клетками**

- Большую информативность имеет **УЗИ мышц**. Определяется однородность мышечной ткани с равномерным уплотнением и значительным увеличением уровня эхогенности, что характеризует разрастание соединительной ткани.
- Мышцы плохо дифференцированы, уменьшены в размере, в 60–80 % случаев выявляется жировая инфильтрация.
- Отсутствует характерный рисунок исчерченности, что свидетельствует о деструктурированности ткани. Сокращения мышц при активном напряжении визуализируются слабо



Диагностика миодистрофии Дюшенна

- Оценка полиморфизма длины рестрикционных фрагментов – общепринятый стандарт для диагностики болезней Дюшенна выявления носительства гена и пренатальной диагностики.
- Анализ содержания дистрофина в мышцах с использованием иммуногистохимической реакции помогает отличить миодистрофию Дюшенна от формы Беккера и дает возможность прогнозировать тип клинического течения.

Test Result: "Exon 53 through 55 Deletion, Out-of-frame"
Mutation screening of the DMD gene by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and confirmation by PCR amplification revealed a deletion of exon 53 through 55:

Exon	Nucleotides*	Change
Exon 53	7661 – 7872	Deleted
Exon 54	7873 – 8027	Deleted
Exon 55	8028 – 8217	Deleted
Total # of exons deleted: 3		
Total exon nucleotides deleted: 557		
HGVS nomenclature: c.7661-?_8217+?del		

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.

- ▣ **Вестерн-блоттинг** – современный высокочувствительный аналитический метод, используемый для определения специфичных белков в сложных смесях с помощью антител.
- ▣ Метод основан на комбинации гель-электрофореза и иммунохимической реакции «антиген-антитело».
- ▣ Визуализация исследуемого белка достигается путем проведения биохимической реакции с образованием продукта, который определяется колориметрическим, хемилюминесцентным, флюоресцентным методами детекции.
- ▣ Количество белка может быть оценено с помощью денситометрии. Высокая степень разрешения достигается за счет электрофоретического разделения белков и специфичности моноклональных антител.
- ▣ Метод применяется для верификации положительных результатов иммуногистохимического исследования. При миодистрофии Дюшенна количество дистрофина составляет 0-5% от нормы.

ЛЕЧЕНИЕ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

- ▣ **Приём глюкокортикостероидов.** Своевременная ГКС-терапия на ранних стадиях задерживает прогрессирование мышечных атрофий, увеличивает мышечную силу и функциональное состояние пациента.
- ▣ Действие ГКС не объясняется лишь иммуносупрессией, т.к. назначение азатиоприна больным с миодистрофией Дюшенна, не сопровождалось положительным эффектом.
- ▣ Оптимальный режим терапии **преднизолоном** считается ежедневный приём per os в дозе **0,75 мг/кг/сут** (но не более 40 мг/сут) до появления значимых побочных эффектов, после чего производится постепенное снижение дозы до 0,5 мг/кг/сут, а в случае сохранения серьёзных побочных эффектов – до 0,3 мг/кг/сут.
- ▣ Альтернативной схемой является приём в тех же дозах через день или «интермиттирующий» приём (10 дней приёма, 10-20 дней перерыв).
- ▣ Лицам, у которых на фоне ежедневного приёма **преднизолона** развивается ожирение и поведенческие расстройства, рекомендован переход на приём в дозе 5 мг/кг 2 дня в неделю (например, по пятницам и субботам). Положительный эффект (нарастание мышечной силы) отмечается уже к 10-му дню от начала лечения.

ЛЕЧЕНИЕ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

- В некоторых странах (Великобритания, Испания, Индия, Бразилия, Панама и Гондурас) используется синтетическое производное преднизолона – **дефлазакорт**. Показано, что он в меньшей степени вызывает побочные эффекты, особенно ожирения, однако, при его применении чаще развивается бессимптомная катаракта. Дозировка *дефлазакорта* – 0,9 мг/кг/сут (но не более 39 мг/сут).
- Современные рекомендации: ведение пациента на поддерживающей дозе ГКС, даже после утраты способности к самостоятельному передвижению. Это позволяет дольше сохранить силу в руках, замедлить прогрессирование кардиореспираторных нарушений и развитие сколиотической деформации позвоночника.
- К основным побочным эффектам длительной глюкокортикостероидной терапии относятся: поведенческие расстройства, задержка роста, ожирение, остеопороз, нарушение толерантности к глюкозе, иммуносупрессия, надпочечниковая недостаточность, диспепсия, пептические язвы, катаракта, кожные проявления.

ЛЕЧЕНИЕ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

- ▣ **Приём агонистов β_2 -адренорецепторов.** В нескольких рандомизированных исследованиях показан положительный эффект β_2 -агонистов (сальбутамол, формотерол и др.) на мышечную силу, но не на течение заболевания.
- ▣ **Приём других лекарственных препаратов.** Положительный эффект на течение заболевания оказывают аминокислоты, карнитин (Элькар), коэнзим-Q10, рыбий жир, экстракт зелёного чая и витамин E, специализированное питание (нутридринк), витамин D, Ca (500-1000 мг/день)
- ▣ **Приём кардиотропных препаратов.** Около 2/3 больных миодистрофией Дюшенна испытывают те или иные кардиологические проблемы. При появлении у больного эхокардиографических (или клинических) признаков дилатационной кардиомиопатии назначаются **ингибиторы АПФ**; если через 3 месяца лечения улучшения не происходит, добавляют **β -адреноблокаторы** (карведилол или метопролол).
- ▣ В случае прогрессирующего течения присоединяют диуретики, препараты наперстянки.



ЛЕЧЕНИЕ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

Генотерапевтические подходы:

- коррекция дефекта путем введения нормальных копий комплементарной ДНК (кДНК) гена дистрофина в составе рекомбинантных вирусных частиц или посредством невирусных способов доставки;
- коррекция мутаций на уровне геномной копии гена или на его первичном РНК-транскрипте;
- активация в мышечных волокнах и клетках репрессированного в ходе онтогенеза аутосомного гомолога гена дистрофина – гена утрофина.

Трансфекция мышечных волокон с использованием вирусных векторов

- В экспериментах на мышах удалось продемонстрировать эффективную и трансфекцию скелетных и сердечной мышц после внутривенного введения рекомбинантного аденовируса с кДНК гена дистрофина.
- Наибольшим серьезным препятствием к использованию вирусных векторов для доставки генетических конструкций является выраженный иммунный ответ на вирусные антигены. Даже при сокращении размера вирусного генома до минимально возможного, иммунный ответ сохраняется и делает бессмысленными повторные введения генных конструкций.
- Было продемонстрировано, что в результате трансфекции мышат аденовирусным вектором и компактизацией ДНК полилизином рК8, экспрессия дистрофина регистрировалась в течении почти 1 года.

Невирусные способы доставки кДНК гена дистрофина

- Невирусные способы доставки включают баллистическую трансфекцию, методы электропорации (электрошока), введение генетических конструкций в составе липосом или упакованных с помощью олигопептидов, молекулярных конъюгатов, полимерных носителей. Эти носители в значительной мере лишены недостатков присущих вирусным векторам, однако, способность к трансформации у большинства из них ниже, чем у вирусных векторов.
- Наиболее современными на сегодняшний день являются исследования по доставке гена дистрофина методом электропорации или с носителем на основе полимерной формы декстрана. В последнем случае для доставки гена дистрофина использовали декстран, обеспечивающий самособирающийся ДНК полимерный комплекс. Отсутствие токсичности и иммунного ответа, диссеминация по различным группам мышц и достаточно длительная (более двух месяцев) экспрессия показали перспективность данной системы доставки для проведения клинических испытаний.

Генная терапия на уровне первичного транскрипта гена дистрофина

- Из этих методов особое внимание привлекает техника направленной утраты экзона, несущего мутантный стоп-кодон, разработанная в лаборатории Джорджа Диксона в Великобритании. В условиях *in vitro* было показано что уже через 6 часов после трансфекции специфическими олигонуклеотидами (антисенс-олигонуклеотидами) удаление мутантного 23 экзона происходило в 50% мРНК и в 100% мРНК через 24 часа.
- Перспективность данного подхода заключается в том, что миобласты начинают синтезировать полноразмерный белок дистрофина, хотя и дефектный по одному функционально несущественному экзону. Будучи пересаженными больному модифицированные миобласты смогут восстанавливать функцию и предотвращать гибель пораженных мышечных волокон.
- Несмотря на теоретическую обоснованность метода до внедрения его в клиническую практику пока ещё далеко. В недавно проведённых клинических испытаниях на 12 пациентах с еженедельным подкожным введением АОН, направленного на экзон 51 (PRO051), был показан рост экспрессии дистрофина у 10, а также улучшение функциональных показателей ходьбы через 3 месяца у 8 из них.

Активизация экспрессии утрофина – аутосомного гомолога гена дистрофина

- Суть метода заключается в попытке дерепрессии аутосомного гомолога дистрофина — гена **утрофина**, продукт экспрессии которого мог бы быть способен компенсировать недостаток дистрофина во всех группах мышц.
- Уже получены данные свидетельствующие о том, что трансфекция mdx мышей in vivo геном утрофина приводит к экспрессии утрофина в скелетной мускулатуре и диафрагме. Результаты экспериментов указывают на принципиальную возможность коррекции дефектов в мышечных волокнах лишенных дистрофина с помощью утрофина. К настоящему времени идентифицирован промотор В гена утрофина, воздействуя на который можно включать и изменять уровень экспрессии этого гена.

- ▣ **Аминогликозиды.** Аминогликозидные антибиотики (в частности, гентамицин) показали свою эффективность в угнетении стоп-кодонов (с появлением которых связано около 15% мутаций при миодистрофии Дюшенна) в культуре клеток *in vitro*. Тем не менее, попытки введения гентамицина в дозах 7,5 мг/кг/сут пациентам не привели к достоверному клиническому эффекту.
- ▣ **Аталурен (РТС124).** Пероральный препарат, не относящийся к группе антибиотиков, который стимулирует рибосомальное считывание нонсенс-мутаций (стоп-кодонов) у mdx-мышей. Клинические испытания низких доз (10-20 мг/кг/сут) аталурена на сохранивших способность к ходьбе пациентах с миодистрофией Дюшенна показали улучшение двигательных функций по сравнению с группой плацебо.
- ▣ **Оксандролон.** Анаболический стероид, обладающий минимальным андрогенным и вторичным эстрогеноподобным эффектом, малотоксичный для печени, оказывающий мощное стимулирующее действие на синтез миозина в скелетной мускулатуре и тем самым способствующий наращиванию мышечной массы. Многие исследователи рекомендуют краткосрочный курс терапии оксандролоном (не более 20 мг/сут в течение 3 месяцев) до начала преднизолонотерапии – это ускоряет рост и замедляет прогрессирование мышечной слабости.
- ▣ **Иммунодепрессанты.** Попытки применения азатиоприна успехом не увенчались. Имеются данные о некотором улучшении функции у детей, в течение 8 месяцев получавших терапию циклоспорином, однако, из-за возможности развития циклоспорин-индуцируемой миопатии целесообразность этого метода лечения остаётся спорной.

- ▣ **Пересадка стволовых клеток.** Активно изучаемое направление, пока остающееся в рамках клинического э

Treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy [Basil T Darras, MD](#)
Literature review current through: Aug 2016. | This topic last updated: Jun 21, 2016.

- ▣ **Пересадка миобластов.** Её эффективность при миодистрофии Дюшенна не доказана.
- ▣ **Креатин.** Приём креатина моногидрата в дозе 5г/сут не показал статистически достоверного клинического эффекта, несмотря на свою неплохую переносимость и доказанный эффект снижения уровня миостатина, поэтому данный препарат нельзя рекомендовать в качестве обязательного для применения при миодистрофии Дюшенна.
- ▣ **Ингибиторы гистон-деацетилаз.** Препараты этой группы (трихостатин А, вальпроевая кислота, фенилбутират) показали свою эффективность на mdx-мышцах, стимулируя экспрессию фоллистатина – ингибитора миостатина.
- ▣ **Ингибиторы (антагонисты) миостатина.** Миостатин – белок, который подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани. В экспериментах на mdx-мышцах введение ингибиторов миостатина привело к росту мышечной массы, снижению уровня КФК сыворотки и улучшению гистологической картины. Однако, клинические испытания препарата MYO-029 (стамулумаба) были завершены уже на фазе I/II за отсутствия статистически достоверного эффекта.

ЛЕЧЕНИЕ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

Немедикаментозные методы:

- Поощрение посильной физической активности (малоподвижный образ жизни ускоряет прогрессирование мышечной дисфункции), дозированная ЛФК с элементами stretch-гимнастики.
- Физиотерапевтические процедуры, массаж (сила воздействия минимальна, акцент на улучшение трофики кожных покровов и сохраненных мышц), парафиновые, озокеритовые аппликации на области суставов
- **При начальных проявлениях контрактур, ретракции сухожилий:**
 - фиксация конечности в положении достигнутой коррекции контрактуры суставов, шины, валики для профилактики контрактур,
 - фиксация конечностей в физиологическом положении на ночь с использованием туторов;
 - с целью адаптации передвижения с оптимальной коррекцией деформаций используются стельки, ортопедическая обувь, надколенники.

ЛЕЧЕНИЕ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

- При доброкачественных формах миодистрофий в стадии компенсации возможно проведение **оперативного вмешательства**, направленного на предупреждение и избавление контрактур, сухожильных ретракций, коррекцию деформаций
- Используется также моторизованные инвалидные коляски, искусственная **вентиляция лёгких**

- CPAP (Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) и
- BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure — двухуровневое положительное давление в дыхательных путях)
- ST (VAPS) – аппарат неинвазивной ИВЛ



Рекомендации:

1. Наблюдение педиатра, невролога, кардиолога, ортопеда, эндокринолога по месту жительства;
2. Соблюдение режима дня (режим шадящий);
3. **Преднизолон «5 мг» по 1,5 таблетки в 8.00 ежедневно – постоянно;**
4. Конкор увеличить до 2,5 мг х 2 р/д постоянно (утро). Контроль ЧСС (>70 уд в мин). Через 2 месяца добавить престариум (1т=5мг) ¼ таб х 1 р/д. Через 3-4 недели увеличить до 1/2т х 1 р/д днем.
5. L-карнитин 350 мг х 2 р/д;
6. Коэнзим Q 10 250 мг х 1 р/д постоянно
7. Альфакальцидол 0,25 мкг х 1 р/д, ежедневно.
8. Остеокеа 1 т х 1 р/д, после ужина, 1 месяц (июнь, сентябрь, декабрь).
9. Остеогенон отменить.
10. Фосаванс продолжить (кроме лета).
11. Анализ крови на Паратгормон, 25ОН витамин Д крови 1 р в 3-6 месяцев.
12. Нейромультивит 1 таб. утром курс 2 месяца – 3 курса в год;
13. Панангин (аспаркам) по 1 таб. х 1 р/д – 1 месяц пить, 1 месяц перерыв – постоянно;
14. Цитофлавин по 1 таб. х 2 р/д (курсами по 1 месяцу, через месяц Мексидол) – 2-3 курса в год;
15. Элькар 10,0 + 100,0 физ.р-ра, в/в, капельно №5, затем Неотон 1 грамм в/в, капельно №4-5 – 3 раза в год;
16. ЛФК – ежедневно по всем отделам, растяжки;
17. Массаж шадящий с исключением глубокого разминания и поколачивания;
18. Физиотерапия: МТ голеней, ягодиц, позвоночника; кинезотерапия; лечебные грязи, аппликации озокерита, парафина на голеностопные суставы №10 – 4 раза в год
19. Продолжить вентиляцию IPAP-14, EPAP-6, f-14, IPAP max – 18, Vt-400 (целевой)
20. КИЦС в динамике
21. Откашливатель;
22. Аспиратор-Армед ge-f
23. Специализированной питание (Нутридринк);
24. Многофункциональная ортопедическая кровать с электроприводом;
25. Индивидуальная сложная ортопедическая обувь;
26. Безнагрузочные тьюторы на локтевые, коленные и голеностопные суставы;
27. Электроподъемник для ванной;
28. Инвалидная коляска для дома;
29. Инвалидное кресло с электроприводом для улицы;
30. Занятие на пассивных тренажерах (типа Motomed);
31. Рекомендовано санаторно-курортное лечение – 1 раз в год;
32. Консультация в НИКИ педиатрии в 2017 году.

Если против какой-нибудь болезни предлагается очень много средств, значит, болезнь неизлечима.

А.П.Чехов

Ребенок находится на неинвазивной ночной вентиляции легких в режиме ST (VAPS).
Было отмечено повышение индекса апо/гиппноэ, сохраняющаяся гиперкапния по



For Strength,
Independence & Life

About Neuromuscular
Diseases

Help Through
Services

Hope Through
Research

Ways To
Get Involved

Donate

Search MDA.org



For Strength, Independence and Life

At the Muscular Dystrophy Association, we believe in living life,
unlimited.

GIVE

GIVE MONTHLY

Для Силы,
Независимости и Жизни

We're fighting to free individuals — and the families who love them — from the harmful effects of

1. Перечислите миопатические феномены, чем они обусловлены?

2. Патология какого белка лежит в основе ПМД Дюшенна и Беккера?

3. Какие системы, кроме мышечной вовлекаются в процесс при ПМД Дюшенна?

3. Какой вид ЭМГ позволяет выявить первично-мышечное поражение?



4. Повышение в крови какого фермента указывает на первично-мышечное поражение?

5. Какие подходы к лечению ПМД Дюшенна существуют в настоящее время?

6. Какие приспособления рекомендованы пациентам при нарушениях функций внешнего дыхания во время сна?