

УДК 616.8-056.76

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Шван Л. А.¹, Пацюра А.А.¹, Валиева А.Р.¹, Столярова Н.К.¹

Научный руководитель профессор С.Т. Кизатова¹

¹НАО МУК, кафедра детских болезней №2, г. Караганда, e-mail: shvan_lilia@mail.ru

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – наследственное заболевание, дебют которого случается в возрасте 2-5 лет. Начинается заболевание с мышечной слабости, которая быстро прогрессирует, происходит видимое увеличение объёма мышц за счёт разрастания соединительной ткани и отложения жира, скрывающих атрофию мышечной ткани, нередко сопровождается кардиомиопатиями и нарушением интеллекта. Частые падения, спотыкания, моторная неловкость, повышенная утомляемость при ходьбе, формирование «утиной походки» вскоре появляются после начала самостоятельной ходьбы. Патогенез обусловлен мутацией в гене дистрофина, приводящей к прогрессирующей дегенерации мышечных волокон. При отсутствии дистрофина, мембрана разрушается, в ней появляются участки некроза, что приводит к вымыванию содержимого саркоплазмы в кровяное русло. Постепенная гибель мышечных волокон приводит к замещению их соединительнотканскими структурами, которые увеличивают плотность и объём мышц, вызывая феномен псевдогипертрофии.

В данной статье тщательно изложены механизмы патогенеза и клинических симптомов при миодистрофии Дюшенна. Рассматриваются вопросы частоты распространения ПМДД. Так же авторы приводят клинический случай – пациент Х. мальчик 10 лет с подтвержденным результатом генетического исследования заболеванием ПМДД и характерными клиническими проявлениями. Приводятся данные неврологического статуса и анамнеза пациента, так же основные клинические и лабораторно-инструментальные признаки при миодистрофии Дюшенна.

Ключевые слова: неврология, наследственные заболевания, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, диагностика, прогноз

PECULIARITIES OF DIAGNOSTIC SEARCH FOR PROGRESSIVE MUSCLE DYSTROPHY IN CHILDREN

Shvan, A. L.¹, Patsyura A. A.¹, Valieva A.R.¹, Stolyarova N.K.¹

Scientific supervisor Professor S. T. Kizatova

¹NAO MUK, Department of children's diseases №2, Karaganda

Duchenne's progressive muscular dystrophy is a hereditary disease, which debuts at the age of 2-5 years. The disease begins with muscle weakness, which progresses rapidly, there is a visible increase in muscle volume due to the proliferation of connective tissue and fat deposits that hide atrophy of muscle tissue, often accompanied by cardiomyopathy and intellectual impairment. Frequent falls, stumbling, motor awkwardness, increased fatigue when walking, the formation of "duck gait" soon appears after the start of independent walking. The pathogenesis is caused by a mutation in the dystrophin gene, leading to progressive degeneration of muscle fibers. In the absence of dystrophin, the membrane is destroyed, areas of necrosis appear in it, which leads to the leaching of the contents of the sarcoplasm into the bloodstream. The gradual death of muscle fibers leads to their replacement by connective tissue structures, which increase the density and volume of muscles, causing the phenomenon of pseudohypertrophy.

This article details the mechanisms of pathogenesis and clinical symptoms in Duchenne myodystrophy. The issues of the frequency of PMDD distribution are considered. Also, the authors cite a clinical case - patient H. a 10-year-old boy with a confirmed result of a genetic study of the incidence of PMDD and characteristic clinical manifestations. Signs of the neurological status and history of the patient, as well as the main clinical and laboratory and instrumental signs in Duchenne myodystrophy.

Key words: neurology, hereditary diseases, progressive Duchenne muscular dystrophy, diagnosis, prognosis

Введение Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (ПМДД) считается одним из распространенных наследственных заболеваний в неврологии. Болезнь наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу.

Дебют прогрессирующей мышечной дистрофии наступает в раннем возрасте, проявляется атрофией мышц, сочетающаяся с сердечно-сосудистыми, костно-суставными и

психическими нарушениями, злокачественным течением. Существует два типа псевдогипертрофической мышечной дистрофии: тип Дюшенна с тяжелым течением, когда синтез дистрофина полностью блокирован, и доброкачественный тип Беккера, причиной которого является сниженная продукция дистрофина. Частота встречаемости ПМДД составляет 1 на 5000 новорожденных мальчиков. В случае наличия кариотипа XO или структурных аномалий хромосом (Xp21.2, ген DMD дистрофина), возможно, заболевание и у девочек, хотя встречается довольно редко.

Патоморфологическая особенность ПМДД – перерождение мышечной ткани, замещение ее жировой и соединительной тканью, а также некрозом отдельных волокон.

Начало заболевания характеризуется прогрессирующим нарастанием мышечной слабости сначала захватывает проксимальные мышцы нижних конечностей. Развивается характерная клиническая картина при которой у ребенка проявляется повышенная утомляемость при ходьбе, трудность при поднимании по лестнице, изменяется походка. Распространяясь патологический процесс переходит на тазовый пояс, туловище, в меньшей степени, на плечевой пояс и проксимальные мышцы верхних конечностей. Отличительным симптомом заболевания является псевдогипертрофия икроножных мышц. При пальпации мышцы плотные, безболезненны. Глубокие рефлексы изменяются с различной последовательностью, сначала исчезают коленные рефлексы, затем рефлексы с двуглавой и трехглавой мышц. Ахилловы рефлексы длительное время остаются сохраненными. Атрофия мышц происходит всегда симметрично. Как следствие атрофии появляются костно-суставные нарушения: поясничный гиперлордоз, кифоз, сколиоз, грудная клетка становится седловидной или килевидной появляется вальгус стопы. Формируются «осиная талия», крыловидные лопатки, симптом «свободных надплечий». На рентгенограмме у пациента с ПМДД можно обнаружить сужение костномозгового канала, истончение коркового слоя длинных диафизов трубчатых костей. Сердечно-сосудистые расстройства клинически проявляются лабильностью пульса, артериального давления, иногда глухостью тонов и расширением границ сердца. На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрируются изменения миокарда (блокада ножек пучка Гиса и др.).

Течение ПМДД быстро прогрессирующее, злокачественное. К 7-10 годам возникают глубокие двигательные расстройства, выраженное изменение походки, снижение мышечной силы, что приводит к ограничению самостоятельного передвижения больных. А к 14-15 годам наступает обездвиженность. [1,2]

Доказано, что для ПМДД типично раннее, с 5-го дня жизни ребенка, повышение уровня мышечных энзимов, в частности повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) - в 30-50 раз выше нормы, увеличение уровня печеночных трансаминаз, электромиографии и

морфологии, выявляющих первично-мышечный тип поражения. [3,4] Лабораторным критерием ПМДД является гипертрансфераземия, которая имеет внепеченочное происхождение. Повышенный выброс АЛТ и АсАТ обусловлен цитолизом мышечных клеток. По данным А.М. Месовой (2016 год), среднее колебание значений КФК при ПМДД были в пределах от 5630 Е/л до 11000 Е/л, а АЛТ повышался от 256 МЕ/л до 551 МЕ/л, диапазон значений АсАТ составил от 128 МЕ/л до 286 МЕ/л.[5]

Целью нашего исследования является изучение клинико-лабораторных особенностей прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна.

Материалы и методы: Нами описан клинический случай пациента Х., в возрасте 10 лет, с прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна, находившегося на лечении в отделении КГП «ОДКБ». Данному ребенку были проведены комплексное обследование, консультация узких специалистов, консервативная, симптоматическая терапия и реабилитация.

Приводим клинический случай.

Пациент Х. 10 лет, 2008 года рождения. С диагнозом: Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) по гипотоническому типу. Реактивный панкреатит. Вторичная кардиомиопатия. МАРС (множественные дополнительные хорды левого желудочка). Недостаточность кровообращения (НД) 0-1 степени. Открытое овальное окно (ООО).

Anamnesis morbi: впервые ребенок заболел в возрасте 5 месяцев, когда впервые отмечались жалобы на вялость, слабость, неспособность удерживать голову из положения лежа на животе. При обращении в поликлинику по месту жительства с вышеуказанными жалобами была выявлена гипотония всех групп мышц. Получал стационарное лечение в возрасте 9 месяцев по поводу перинатальной энцефалопатии, митотического синдрома. В амбулаторной карте описана задержка моторного развития: общая мышечная гипотония, вялая опора, шаговые движения не вызываются. В 1 год 5 месяцев отмечалась шаткость походки, частые падения, неловкость. В неврологическом статусе описано снижение сухожильных рефлексов. В возрасте 1 год 7 месяцев ребенок не мог самостоятельно садиться, подняться из положения сидя, стал подниматься «лесенкой», при ходьбе переваливаться, отмечалась псевдогипертрофия обеих икроножных мышц. С 2009 по 2011 год за пациентом осуществлялось динамическое наблюдение у невропатолога по месту жительства с диагнозом миотонический синдром. В 2012 году в связи со сменой лечащего врача были направлены на молекулярно-генетическое исследование в Центр молекулярной медицины г. Алматы.

В 2012 году, в возрасте 4-х лет, проведено молекулярно-генетическое исследование ДНК в Центре молекулярной медицины г. Алматы, на делеции во фрагментах 19 различных

экзонов промоторной области, гена дистрофина (МПА1, МПА2), вызывающих миодистрофию Дюшенна/Беккера.

На МРТ головного мозга от 30.12.2013г. (0,4тл) обнаружены признаки наиболее характерные для арахноидальной кисты в области височной доли справа (размером 2,2*0,8*1,0см). На МРТ головного мозга (0,4тл) от 13.09.2016г. МР- признаки арахноидальной кисты в средней черепной ямке справа. По сравнению с МРТ от 20.12.2013г. без динамики.

ЭКГ от 26.02.2018г.: Синусовая аритмия. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Метаболические изменения в миокарде. Удлинение QT.

Эхокардиография от 26.02.2018г. МАРС: множественные дополнительные хорды левого желудочка. УЗИ гепатобилиопанкреатической области от 20.02.2018г: Обменные нарушения ткани печени ДЖВП, Реактивный панкреатит. Спленомегалия

На МРТ мышц: от 28.09.2018г. Картина симметричных дистрофических изменений мышц тазового пояса и нижних конечностей (Мышцы таза: атрофические изменения в структуре большой, средней и малой ягодичной мышц с признаками жирового замещения более, чем на 60% объема, подвздошных, четырехглавых. Двуглавые и полуперепончатые мышцы с признаками жирового замещения до половины их объема. Мышцы голени им относительно нормальные размеры, структура их неоднородна, с множественными участками гипоинтенсивности, аналогичными жировой ткани.

С 03.01.2017 по 20.01.2019г. принимает дефлазакорт в расчете 0,9мг/кг/сут через день утром натощак с молоком, длительно. На данный момент, получает дефлазакорт в суточной дозировке 30 мг. Постоянно принимает ламинин, компрессы с бишофитом. На фоне приема дефлазакорта, мама отмечала положительную динамику в состоянии ребенка - мышечная гипотрофия прогрессирует более медленно, мальчик стал более активным. Летом 2017 года отмечалось ухудшение состояния, ребенок не мог самостоятельно встать из положения сидя, лежа. Зимой 2017 года получал преднизолон, в течение месяца, со слов мамы, улучшения не отмечалось, препарат был отменен. После отмены препарата отмечался набор веса на 6-8 кг, отмечалась гипотермия, снижение температуры тела до 35,8⁰С, самочувствие не страдало. В то время как, при повышении температуры тела до 36,3⁰С и выше отмечалось ухудшение состояния, в виде озноба, дрожи, ощущения холода. Наблюдалась асимметрия голени 4см, похудение правой голени с появлением стрий. Мамой проводится постоянный лечебно-физкультурный комплекс с пассивным растяжением. Для лечения сопутствующих заболеваний придерживается рекомендаций кардиолога курсами принимает отвар седативных трав (пион, валериана, пустырник, василек), плоды шиповника, боярышника, черемухи, калины, рябины, рибоксин 100мг *3 раза в день, магне В6 по 5 мг*2 раза в день, кудесан

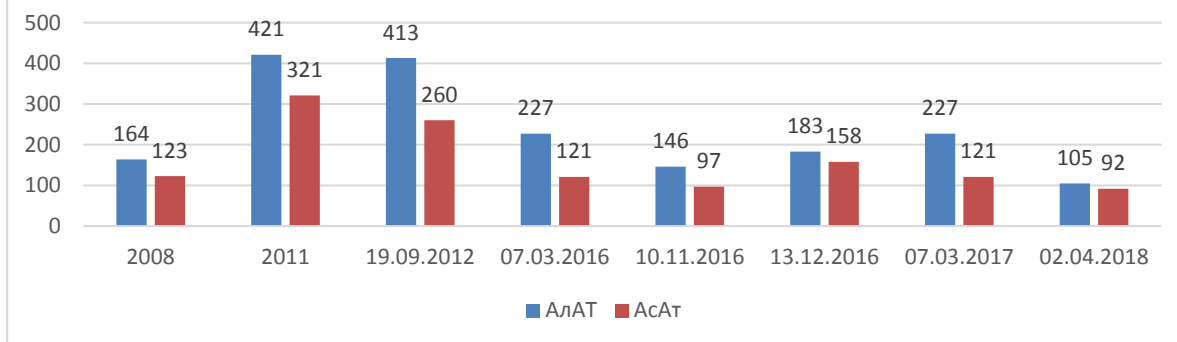
детский по 7.5 мг*2 раза в день. Рекомендации гастроэнтеролога урсозим 250 мг*1 раз в день в течение 1 месяца.

Anamnesis vitae: Ребенок от 4 беременности, 2-х родов, предыдущие беременности закончились самопроизвольными выкидышами. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности в сроке 8 недель (всю беременность принимала дюфастон), обострения хронического пиелонефрита, отеков на нижних конечностях. Настоящая беременность закончилась срочными, быстрыми родами (4 часа), в сроке 38 недель. Раннее излитие околоплодных вод. Однократное тугое обвитие пуповины вокруг шеи. Отрицательный фактор крови без титра антител. Вес ребенка при рождении 3080,0 грамм, рост-51см., окружность головы 35 см, окружность груди 33 см. По шкале Апгар 7/8 баллов. К груди приложен через сутки, сосал вяло. Грудное вскармливание до 6 месяцев. Привит по календарю РК до 6 лет, далее медицинский отвод. Наследственность: у дяди по маминей стороне ПМДД. Аллергологический анамнез: на сиропы от кашля, в виде обструкции. В период новорожденности наблюдался с диагнозом: Кефалогематома левой теменной кости. Состоит на «Д»-учете у невропатолога с диагнозом ПМДД, у кардиолога с диагнозом: Вторичная кардиомиопатия. МАРС (дополнительная хорда левого желудочка). НК 0-1 степени. ООО, у гастроэнтеролога с ДЖВП по гипотоническому типу. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, пневмония, бронхолит, обструктивный синдром, острая кишечная инфекция, аденоиды – 1-2 степени, рахит 2 степени. Травмы и операции: фунгус пупка (оперативное вмешательство), закрытый поднадкостничный перелом хирургической шейки левой плечевой кости со смещением.

Нервно-психическое развитие: хорошо удерживает голову с 5 месяцев, сидит с 10 месяцев, ходит с 1 года 2 месяцев, отдельные слова произносит с 3-х лет, говорит фразами с 3 лет 5 месяцев. Динамику лабораторных показателей КФК, АлАТ и АсАТ можно проследить в диаграммах №1 и №2 соответственно.



Диаграмма №2
Динамика АлАТ и АсАт у пациента Х.



Динамика электронейромиографии (ЭНМГ) у пациента Х. с ПМДД: ЭНМГ от 16.06.2009г. ЭМГ-признаки частичных нарушений проводимости двигательных волокон срединного, большеберцового и преимущественно малоберцового нервов с обеих сторон, больше справа. ЭНМГ от 25.03.2011г.: Признаки дистального аксонального поражения моторных волокон малоберцовых нервов, больше справа.

ЭНМГ от 01.04.2016г.: нервы верхних конечностей - СРВ моторная - признаки дистального выраженного аксонального поражения моторных волокон лучевого и локтевого нервов с обеих сторон на протяжении. Признаки дистального умеренного аксонального поражения моторных волокон срединного нерва справа на уровне запястья и локтевого сгиба. СРВ сенсорная - данных за поражение сенсорных волокон лучевого, локтевого и срединного нервов с обеих сторон не получено. Нервы плечевого сплетения-признаки выраженного аксонального поражения моторных волокон подкрыльцового, мышечно-кожного, добавочного, надлопаточного нервов с обеих сторон. Нервы нижних конечностей СРВ - моторная - признаки дистального и проксимального выраженного аксонального поражения моторных волокон глубокого малоберцового нерва с обеих сторон. Признаки дистального выраженного аксонального поражения моторных волокон поверхностного малоберцового нерва с обеих сторон. СРВ сенсорная-признаки дистального незначительного поражения моторных волокон поверхностного малоберцового нерва с обеих сторон, более справа. Признаки дистального незначительного аксонального поражения сенсорных волокон икроножного нерва справа. ЭНМГ от 03.07.2017г. Нервы верхних конечностей - признаки выраженного дистального аксонального поражения моторных волокон лучевого нерва с обеих сторон. Признаки умеренного дистального аксонально-демиелинизирующего поражения моторных волокон локтевого нерва с обеих сторон. Признаки незначительного дистального демиелинизирующего поражения моторных волокон срединного нерва с обеих сторон, на уровне запястье-локтевой сгиб. Нервы нижних конечностей - признаки выраженного дистального аксонального поражения моторных волокон малоберцового нерва с обеих сторон.

Признаки умеренного дистального аксонального поражения сенсорных волокон малоберцового нерва слева.

Status praesens: На настоящий момент, рост-142см, вес-35 кг. Неврологический статус: пациент в сознании, адекватен, ориентирован во времени и пространстве. Интеллект возрастной. Речь — дислаличная. Эмоционально устойчив. Несколько расторможен. Правильного телосложения, умеренного питания. Умеренные гипертрофии икроножных мышц D>S. Окружность головы 52см, мезенцефальной формы. Со стороны 12 пар черепно-мозговых нервов: глазные щели D<S. Опущены уголки глаз, губ. Гипомимия. Легкий птоз. Язык по средней линии, утолщен. Бульбарных нарушений нет. Фасцикуляции языка: нет. Двигательная сфера: стоит, ходит самостоятельно. Встать из положения сидя, лежа – может самостоятельно. Походка «утиная», положительный симптом «Говерса». Проба Барре отрицательная D=S. Мышечный тонус - общая мышечная гипотония, больше выражена в проксимальных отделах верхних конечностях и нижних конечностях. Сила мышц в руках 3,5-4 балла. Асимметрия голеней. Разгибательные контрактуры в локтевых и голеностопных суставах. Полые стопы, эквиноварусная установка обеих стоп (состояние дорсального сгибания). Сухожильные рефлексы с руки и ног- не вызываются. Укорочение ахилловых сухожилий, за счет чего ходьба на пальцах. Компенсаторный кифосколиоз, опущение левого плеча. Симптом Тренделенбурга. Воронкообразная деформация грудной клетки. Гониометрия: правая стопа: тыльное активное сгибание 115⁰, тыльное пассивное сгибание 95⁰, левая стопа: тыльное активное сгибание: 130⁰, пассивное: 120⁰. Половое развитие: Ах0Р0.

ЭНМГ от 28.02.2018г - нервы верхних конечностей-признаки выраженного дистального аксонального демиелинизирующего поражения моторных волокон лучевого нерва с обеих сторон. Признаки незначительного дистального аксонального поражения моторных волокон локтевого нерва с обеих сторон. Нервы нижних конечностей - признаки поражения моторных волокон малоберцового и большеберцового нерва с обеих сторон не получено. Бедренный нерв - амплитуды М-ответов при регистрации с прямой мышцы бедра, латеральной и медиальной головок четырехглавой мышцы бедра с обеих сторон умеренно снижены (признаки аксонального поражения на всем протяжении).

Результаты и обсуждения: Данный случай является прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, при которой пациенты сохраняют способность к самостоятельной ходьбе до 10-13-ти летнего возраста, после чего пользуются инвалидной коляской. В рассматриваемом случае диагноз был установлен в раннем возрасте, предшествовало этому двигательные нарушения по типу миотонического синдрома. Преимущественно поражены у пациента мышцы тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей при

сохранном интеллекте. Терапия данного заболевания у пациента была запоздалой. Прогноз у описанного ребенка неблагоприятный, течение заболевания прогрессирующее.

Выявление больного ребенка в семье означает, что в генотипе матери имеется патологическая X хромосома. В редких случаях мать может быть здоровой, если мутация возникла у ребенка случайно. Наличие дефектной X хромосомы несет в себе риск для последующих беременностей. Поэтому такие семьи должны консультироваться генетик. При наступлении повторных беременностей родителям предлагают пренатальную диагностику, то есть исследование генотипа еще не родившегося ребенка с целью исключения наследственных заболеваний, в том числе мышечной дистрофии Дюшенна.

Выводы: Описанный нами клинический случай поможет своевременной диагностике прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна при прогрессирующем миотоническом синдроме у детей. Вовремя назначенная терапия данного заболевания уменьшит проявления данного заболевания. Медицинская помощь больному с ПМДД и его семье будет неполной без обеспечения им психосоциального благополучия.

Список использованной литературы:

1. Николенко Н.Ю., Гончарова О.В., Артемьева С.Б., Ачкасов Е.Е., Литвинова Е.Б. Реабилитация детей с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2014. №4. С.28-30
2. Деев Р.В., Мавликеев М.О., Бозо И.Я., Пулин А.А., Еремин И.И., Генноклеточная терапия наследственных заболеваний мышечной системы: современное состояние вопроса. //Гены & клетки. 2014. № 4. С.6-29
3. Абдрахманова Ж. Клинико-диагностические аспекты верификации мышечной Дистрофии Дюшенна. //CLINICAL MEDICINE of KAZAKHSTAN. 2012. №4 (26) С. 97-99.
4. Mendell, J.R., and Lloyd-Puryear, M. Report of MDA muscle disease spoiium on newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. Annals of Neurology. 2012. vol. 71. no. 18. P. 304-313A.M.
5. Месова А.М. Гипертрансфераземия при наследственных миопатиях у детей. // Вестник КазНМУ. 2016 – №2. С.115-117