

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК: 616.8-007.17:616.74-009-056.7-036.

РАЖАБОВА ШАХНОЗА АЛЛАБЕРГАНОВНА

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ
СПОРАДИЧЕСКОГО И СЕМЕЙНОГО ХАРАКТЕРА

5А510205-Детская неврология

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АКАДЕМИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
доцент Максудова Х.Н

Ташкент - 2015 год

АННОТАЦИЯ

Прогрессирующие мышечные дистрофии являются наиболее распространенной группой моногенной патологии нервной системы (Emery A.E.H., 1998), характеризующейся большой частотой встречаемости в популяции (McKusic V., 2000), неуклонно прогрессирующим течением, приводящим к двигательным расстройствам и инвалидизации больных.

Целью исследования явилось проведение дифференциальной диагностики нервно-мышечной дистрофии спорадического и семейного характера с целью оптимизации ранней диагностики и лечебной тактики данной патологии.

В работе представлены материалы наблюдения и обследования 42 детей 3-18-летнего возраста с диагнозом Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) в поликлинике ТашПМИ, в Республиканском Скрининг центре и в неврологическом отделении Хорезмской детской областной больнице.

ПМД семейного характера с большей частотой 59,5% случаях определилась в нашем исследовании, а ПМД спорадического характера в 40,5% случаев. Типы прогрессирующих мышечных дистрофий зависят от пола детей, отягощённости анамнеза по нейромышечным заболеваниям, показателей мышечной силы, уровней креатинфосфокиназы в сыворотке крови детей.

Выявленные особенности генеалогического, биологического анамнеза детей,

особенности состояния здоровья детей с ПМД, данные лабораторных и инструментальных исследований могут способствовать ранней диагностике и реабилитации детей с ПМД, повышению их качества жизни, предотвращению осложнений; а также помогут избежать врачебных ошибок.

АННОТАЦИЯ

Прогрессивланувчи мушак дистрофияси бу нерв тизимининг моноген касаллиги деб хисобланган холда, (Emery A.E.H., 1998), популяцияда тез-тез учрашиши ва прогрессивланиши хисобига (McKusick V., 2000), ногиронликга олиб келиши билан характерланади.

Ишимизни максади бу прогрессивланувчи мушак дистрофияси касалликни оиласвий ва спорадик турларини таккослама ташхислаш хисобига касалликни эрта ташхислаш ва даволаш тактикасини яхшилашдир.

Ишимизда прогрессивланувчи мушак дистрофияси бор беморларни сони 42 та ташкил килди ва 3-18 ёшгача учради. Бемор болалар ТошПТИ поликлиникаси ва Хоразм вилояти неврология булимида даволанишди ва Республика Скрининг Марказида назоратда булишди.

Прогрессивланувчи мушак дистрофиясини оиласвий шакли 59,5% ташкил килди ва спорадик тури 40,5% ташкил килди.

Прогрессивланувчи мушак дистрофиясини тури болани жинси, наслий анамнези, мушакни кучи ва кон зардобидаги креатинфосфокиназа микдоридан боглик булади.

Аникланган клиник генеалогик ва лаборатор инструментал белгилар бу касалликни эрта ташхислаш, даволаш, олдини олишга ва шифокор хатосини олдини олишга ёрдам беради.

ABSTRACT

The muscular dystrophy are the most widespread group of monogenic pathology of the nervous system (Emery, A. E. H., 1998), characterized by a high frequency of occurrence in the population (McKusick V., 2000), steadily progressive course, leading to movement disorders and disability.

The aim of the study was to conduct differential diagnosis of neuro-muscular dystrophy sporadic and family nature to optimize early diagnosis and treatment strategy of this disease.

The paper presents the materials of observation and survey of 42 children 3-18 years of age diagnosed with Progressive muscular dystrophy (PMD) based on children's neurological Department of the clinic of Tashkent pediatric medical Institute and the national Screening Centre.

PMD family matters with greater frequency 59.5% of the cases decided in our research and sporadic PMD in 40.5% of cases. Types of muscular dystrophy depend on the gender of children, burdened anamnesis on neuromuscular diseases, indicators of muscle strength, the levels of CPK in the serum of children.

Peculiarities of genealogical and biological history of children the health characteristics of children with PMD, data of laboratory and instrumental studies can facilitate early diagnosis and rehabilitation of children with PMD, enhance their quality of life, prevention of complications; and will also help to avoid medical errors.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1.1. Доклад президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященном 22-й годовщине принятия Конституции Республики Узбекистан	7
1.2. Современное представление о прогрессирующей мышечной дистрофии	9
1.3. Классификация прогрессирующей мышечной дистрофии	16
1.4. Новое в лечении прогрессирующей мышечной дистрофии	36
Выводы к главе I	38
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Материал исследования	39
2.2. Методы исследования	42
Выводы к главе II	48
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	49
3.1. Клинико-неврологических особенностей нервно-мышечной дистрофии спорадического и семейного характера	49
3.2. Клинико-генеалогический анализ нервно-мышечной дистрофии спорадического и семейного характера	54
3.3. Нейрофизиологические и биохимические особенности нервно-мышечной дистрофии спорадического и семейного характера	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	67
ВЫВОДЫ	70
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	71
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	72

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....73

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ПМД- прогрессирующая мышечная дистрофия.

ЭКГ-электрокардиография.

ЭНМГ-электронейромиография.

КФК-креатинфасфатаза.

АКТГ-аденокортикотропный гормон.

ЛДГ-лактатдегидрогеназа.

АЛТ-аланинаминотрансфераза.

АСТ-аспартатаминотрансфераза.

ПМДД-прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшена.

ПКМД-пояснично-кресцовая прогрессирующая мышечная дистрофия.

МГК- медикогенетическое консультирование.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Прогрессирующие мышечные дистрофии являются наиболее распространенной группой моногенной патологии нервной системы (Emery A.E.H., 1998), характеризующейся большой частотой встречаемости в популяции (McKusic V., 2000), неуклонно прогрессирующим течением, приводящим к двигательным расстройствам и инвалидизации больных.

Несмотря на длительную историю изучения и большое количество работ, посвященных данной проблеме (Бадалян Л.О., 1974; Давиденков С. Н., 1975; Гехт В.М., 1982; Гринио Л.П., 1997; Вельтищева Ю.Е., 1998; I. Hausmanova-petrusewitz I., 1978) до настоящего времени многие аспекты патогенеза, ранней диагностики и эффективного лечения наследственной нервно-мышечной патологии остаются малоизвестными. Интенсивное развитие молекулярно-генетических технологий, позволяющих идентифицировать большое число новых генов наследственных заболеваний человека, внедрить методы ДНК-диагностики и разработать первые подходы к генной терапии наследственных болезней привели к существенному прогрессу в области нейромиологии (Иллариошкин С.Н., 2000; Иванова-Смоленская И.А., 1999; Harding A., 1994).

В последние годы появились реальные возможности для осуществления эффективных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение рождения больных детей путем выявления достоверных носителей дефектных генов и проведения перинатальной диагностики (Горбунова В.Н., Баранов В.С., 1999; Pallavicini A., 1997). Естественно, что организация системы профилактики должна основываться на точном знании распространенности отдельных нозологических форм миодистрофий и учете региональных особенностей генетического и

клинического полиморфизма (Гинтер Е.К., 1996). Этим объясняется возрастающая роль клинико-эпидемиологического исследования наследственной патологии в различных регионах (Руденская Г.Е., 2000). По данным ВОЗ, миллионы жителей планеты заключают кровнородственные браки. Из стран СНГ это явление наиболее распространено в Центральной Азии, где 20% всех браков родственные. Это определяет высокий уровень наследственной патологии в этом регионе (Бочков Н.П. и софт., 1972; Пузырев В.П. и соавт., 1992 и др.). Таким образом, анализ данных литературы убеждает в необходимости проведения тщательного соматического обследования пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией (ПМД) с целью как можно раньше выявить нарушения и принять меры для своевременной коррекции и поддержания функции жизненно важных органов. (Мажидова Ё.Н., 2014)

Цель исследования.

Сравнительно изучить основные клинические и биохимические особенности нервно-мышечной дистрофии спорадического и семейного характера.

Задачи исследования.

1. Изучение клинических и неврологических особенностей нервно-мышечной дистрофии спорадического и семейного характера.
2. Генеалогически анализировать нервно-мышечную дистрофию спорадического и семейного характера.
3. Изучение нейрофизиологических и биохимических особенностей нервно-мышечной дистрофии спорадического и семейного характера.

Материалы и методы исследования.

В работе представлены материалы наблюдения и обследования 42 детей 3-18-летнего возраста с диагнозом Прогрессирующая мышечная дистрофия

(ПМД) в поликлинике ТашПМИ, в Республиканском Скрининг центре и в неврологическом отделении Хорезмской детской областной больнице.

Научно практическая значимость работы.

Разработаны протоколы диагностики и дифференциальной диагностики вариантов ПМД спорадического и семейного характера у детей, необходимые в практической деятельности врача-невролога и генетика. Использование этих протоколов в клинической практике позволит избежать ошибок при проведении профилактических мероприятий в ходе медико-генетического консультирования отягощенных семей.

Таким образом, актуальность исследования заключается в совершенствовании системы ранней, на первом году жизни, скрининг диагностики отклонений в развитии детей, в частности, вследствие ПМД, и разработке новых, с использованием системы ВР, подходов к реабилитации детей на этапе выраженных клинических проявлений, что будет способствовать оптимизации реабилитации детей с ПМД.

Опубликованность результатов исследования.

По теме магистерской диссертации опубликовано 4 тезисов и 3 статьи.

Структура и объём магистерской диссертации.

Магистерская диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на страницах компьютерного текста, иллюстрирована таблицами и диаграммами, библиография содержит 84 источника, из них 66 отечественной, и 18 зарубежной литературы.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Доклад президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященном 22-й годовщине принятия Конституции Республики Узбекистан

2014 год был объявлен в нашей стране Годом здорового ребенка. В связи с этим была принята общенациональная программа, направленная на достижение такой благородной цели, как воспитание здорового поколения, и имеющей для всех нас, всего нашего народа глубокий практический смысл и значение.

Необходимо отметить, что в рамках выполнения государственной программы были разработаны проекты 3 законов, нацеленные на дальнейшее совершенствование нормативно-правовой базы воспитания физически здорового и гармонично развитого поколения.

Наряду с этим было принято постановление Президента Республики Узбекистан "О Государственной программе по дальнейшему укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья матерей, детей и подростков в Узбекистане на период 2014–2018 годы", реализация которого будет служить формированию наших детей физически здоровыми и духовно зрелыми личностями, поднимет на новый, еще более высокий уровень государственную молодежную политику в целом.

Исходя из жизненной истины, что здоровый ребенок – это, прежде всего, плод здоровой и дружной семьи, в течение года была осуществлена широкомасштабная работа по формированию в семье атмосферы любви и взаимного уважения, укреплению ее экономических и духовных основ, поддержке молодых семей, охране материнства и детства, созданию

необходимых условий для самореализации и облегчения повседневного домашнего труда женщин.

Учитывая, что создание здоровых и прочных семей укрепляет фундамент здорового будущего, проведена значительная работа по обеспечению полного добрачного медицинского осмотра лиц, вступающих в брак, предотвращению на основе этого наследственных и врожденных заболеваний.

В частности, поликлиники, осуществляющие медицинский осмотр будущих новобрачных, оснащены современным лечебным и диагностическим оборудованием. Самое главное, что благодаря этому более 2 тысяч желающих создать семью юношей и девушек, у которых были выявлены различные заболевания, прошли амбулаторное и стационарное лечение.

В рамках проекта "Здоровая мать – здоровый ребенок" проведен медицинский осмотр свыше 13 миллионов 600 тысяч женщин и детей. В результате были оздоровлены 2 миллиона 800 тысяч женщин и 2 миллиона 500 тысяч детей, что стало важным шагом в этом направлении.

Для решения задач Года здорового ребенка большое значение имело дальнейшее укрепление материально-технической базы и кадрового потенциала медицинских учреждений. В этих целях в 137 медицинских учреждениях, в частности, многопрофильных детских медицинских центрах Андиканской, Бухарской, Кашкадарьинской, Самаркандской, Ташкентской областей, Андиканском городском родильном комплексе, детском санатории в Ташкенте, отделении детской хирургии клиники Ташкентского педиатрического медицинского института, была проведена работа по строительству, реконструкции и оснащению почти на 410 миллиардов сумов.

В настоящее время в ведущих клиниках и медицинских центрах нашей страны проводятся уникальные операции на основе самых передовых технологий.

Например, в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии у 100 детей в результате проведенных операций по кохлеарной имплантации был полностью восстановлен слух. А в кардиохирургическом комплексе Республиканского специализированного центра хирургии с помощью малоинвазивных методов за последние два года было излечено более 5200 пациентов.

Следует также особо отметить нашу работу, направленную на освоение самого передового, новейшего медицинского оборудования и технологий, внедрение эффективных методов диагностики и лечения, дальнейшее развитие плодотворного сотрудничества в этой области с зарубежными партнерами.

Ярким подтверждением этого служит то, что между правительством Республики Узбекистан и Фондом экономического сотрудничества Республики Корея подписано кредитное соглашение о строительстве и оснащении в Ташкенте специализированной многопрофильной детской клиники высочайшего – четвертого уровня. Этот уникальный медицинский центр, на строительство которого предусмотрено направить порядка 103 миллионов долларов, намечено сдать в эксплуатацию в 2017 году.

(И.А. Каримов, 2014).

1.2. Современное представление о прогрессирующей мышечной дистрофии

Несмотря на длительную историю изучения и большое количество работ, посвященных данной проблеме (Бадалян Л.О., 1974; Дави-денков С. Н., 1975; Гехт В.М., 1982; Гриню Л.П., 1997; Вельтищева Ю.Е., 1998; I. Hausmanova-petrusewitz I., 1978) до настоящего времени многие аспекты патогенеза, ранней диагностики и эффективного лечения наследственной нервно-мышечной патологии остаются малоизвестными. Интенсивное развитие молекулярно-генетических технологий, позволяющих

идентифицировать большое число новых генов наследственных заболеваний человека, внедрить методы ДНК-диагностики и разработать первые подходы к генной терапии наследственных болезней привели к существенному прогрессу в области нейромиологии (Иллариошкин С.Н., 2000; Иванова-Смоленская И.А., 1999; Harding A., 1994).

В последние годы появились реальные возможности для осуществления эффективных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение рождения больных детей путем выявления достоверных носителей дефектных генов и проведения перинатальной диагностики (Горбунова В.Н., Баранов В.С., 1999; Pallavicini A., 1997). Естественно, что организация системы профилактики должна основываться на точном знании распространенности отдельных нозологических форм миодистрофий и учете региональных особенностей генетического и клинического полиморфизма (Гинтер Е.К., 1996). Этим объясняется возрастающая роль клинико-эпидемиологического исследования наследственной патологии в различных регионах (Руденская Г.Е., 2000).

В последние годы достигнут большой прогресс в изучении природы данного заболевания, идентифицирован ген и белок, ответственные за развитие миодистрофии, налажена система ДНК-диагностики. Однако терапия болезни по-прежнему остается безуспешной. Большие надежды на успех в лечении этого заболевания были связаны с генотерапией. Действительно, первые работы по трансгенозу минигена дистрофина мышцам шёх, были обнадеживающими. Однако, как стало ясно из последующих исследований, эффект от трансгеноза оказался непродолжительным. Возникли проблемы с доставкой генетических конструкций в ткань, а также выраженный иммунный ответ на повторное введение мини гена в составе вирусных носителей.

Миопатия (сионим прогрессирующая мышечная дистрофия) — заболевание, характеризующееся первичной дистрофией скелетных мышц. Течение отличается постепенным, неуклонным прогрессированием

процесса. В основе заболевания лежит наследственный фактор, проявлению которого могут способствовать различные вредности (травмы, инфекции, интоксикации). В более редких случаях миопатия может быть вторичной, симптоматической, возникающей в связи с первичным нарушением функции эндокринной системы, высших вегетативных центров и др. При миопатии имеют место нарушения функции ряда ферментов, участвующих в мышечном обмене. Увеличение уровня сывороточных ферментов идет наряду с уменьшением их содержания в самой мышечной ткани.

Этиология и патогенез. Миопатия является наследственно обусловленным заболеванием с определенным типом наследования при разных клинических формах (характеристика этих типов наследования представлена ниже в разделе Генетика отдельных форм). Существенное значение в этиологии заболевания принадлежит также острым и хроническим инфекциям, травмам, алиментарной дистрофии и другим факторам внешней среды, а также физическому перенапряжению. Эти факторы ведут к проявлению имеющегося наследственного предрасположения и являются непосредственным толчком к развитию прогрессирующего процесса (С. Н. Давиденков).

Генетические и биохимические исследования последнего времени дали возможность более четко выявить природу имеющегося предрасположения. При миопатии обнаружены наследственно обусловленные нарушения метаболизма, которые вызывают изменения функции специфических для миопатии ферментов и приводят к дефектам содержания в сыворотке крови больных альдолазы, трансаминазы, креатинфосфокиназы и др.

Наряду с генетически обусловленными аномалиями обмена в патогенезе миопатии выявлены и нарушения симпатической иннервации мышц. Так, известно, что при М. преимущественно поражаются проксимальные отделы конечностей, где относительно богаче вегетативная иннервация.

Поражены и центральные вегетативные аппараты диэнцефального уровня, что отчетливо проявляется в нарушении ряда центрально обусловленных вегетативных рефлексов.

Патологическая анатомия. При миопатии не выявлены изменения со стороны анимальной нервной системы. Дистрофический процесс, поражающий непосредственно мышцы, приводит к атрофии отдельных мышечных волокон. Для гистологической картины характерно беспорядочное, рассеянное распределение истонченных, атрофических волокон среди волокон относительно сохранных или гипертрофированных. Мышечная ткань заменяется жировой и соединительной тканью. Посредством электронной микроскопии выявляются нарушения миофибрилл и сарколеммы.

Существует несколько гипотез патогенеза прогрессирующих мышечных дистрофий. К настоящему времени точно установлено, что важным патогенетическим звеном является повышенная проницаемость мембран мышечных клеток [Евтушенко С.К., Садеков И.А. 1994]. Имеются также данные, прямо или косвенно указывающие на существование мембранных дефектов при других прогрессирующих мышечных дистрофиях [Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А.. 1998]. В частности, к свидетельствам повреждения мембран относят многократное повышение содержания в крови пациентов ряда мышечных ферментов и других мышечных белков (креатинфосфокиназы, трансамина). Наряду с этим отмечается, что существенную роль в развитии дистрофического процесса при ПМ могут играть нарушения обмена Ca^{2+} , приводящие к повышению его концентрации в цитоплазме клеток и активации Ca^{2+} -зависимых нейтральных протеиназ, которые в свою очередь запускают процессы разрушения мышечных белков [Горбунова В.Н., Савельева Е.А., Красильников В.В., 2000]. Обсуждается также гипотеза об участии активных форм кислорода и свободных радикалов в запуске механизмов клеточной гибели при прогрессирующих мышечных дистрофиях. Однако

принципиально важным представляется то, что мембранны мышечных клеток при прогрессирующих мышечных дистрофиях становятся проницаемыми для многих внутриклеточных белков и эти белки из клеток попадают в кровь [Баранов В.С., 1999].

По всей видимости, мышечные белки в крови могут восприниматься иммунной системой организма как чужеродный материал, и тогда на него будет возникать иммунный ответ, усиливающийся с возрастом пациента. В принципе такой иммунный ответ должен вести ко вторичному повреждению мембран мышечных клеток и еще больше усиливать выход в кровоток мышечных белков. Тем самым, возможно, определяется прогрессирование болезни. По крайней мере роль подобных аутоиммунных механизмов отмечена в патогенезе уже целого ряда заболеваний [Горбунова В.Н., Савельева Е.А., Красильников В.В., 2000].

Более того, обычно в мышцах пациента с миодистрофией Дюшенна наблюдаются разрастание соединительной ткани, инфильтрация лимфоцитами и жировое перерождение мышечных волокон. Все это в какой-то степени сходно с морфологической картиной других аутоиммунных заболеваний [Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А.. 1998].

Определенным подтверждением данного механизма патогенеза прогрессирующих мышечных дистрофий является успешное использование иммунодепрессантов с целью ослабления иммунного ответа организма на белки, поступающие в кровоток пациента из мышц, охваченных дистрофическим процессом [Шишкун С.С., Калинин В.Н., 1999].

Показано, что имеют место нарушения многих биохимических констант, различные электрофизиологические и ультраструктурные изменения. Определенную роль в развитии патологического процесса при прогрессирующих мышечных дистрофиях играет синтез неполноценных мышечных белков актина и миозина, сопровождающийся их ускоренным

распадом. Обнаружены нарушения активности ряда неспецифических ферментов (креатинфосфокиназы, альдолазы и др.). Выявлены нарушения энергетического обмена, выражющиеся в быстром распаде соединений, используемых в качестве энергетических ресурсов при сокращении мышц. Определенную роль в развитии патологического процесса играет нарушение строения клеточных мембран, приводящее к изменению их проницаемости для ионов калия, натрия. Эти ионы имеют значение для сокращения мышц. В развитии дистрофии мышц определенная роль принадлежит патологии капилляров и нарушениям строения соединительной ткани [Liu J., Aoki M., Illa I. et al., 1998].

Миопатия начинается в детском или юношеском возрасте, на протяжении нескольких лет развиваются атрофия мускулатуры, деформации конечностей, значительная мышечная слабость. Первыми поражаются мышцы проксимальных отделов конечностей (плеч, предплечий, бедер). Появляется утомляемость при ходьбе, затруднения при подъеме по лестнице, вставании с пола. Процесс развивается симметрично, избирательно поражая мускулатуру конечностей и туловища. Это приводит к своеобразной позе больного. Плечи опускаются вниз и кпереди, крыловидно отстоят лопатки, усиливается поясничный лордоз, живот выступает вперед. Больные ходят раскачиваясь из стороны в сторону («утиная походка»). Вставая с пола, со стула, больные пользуются специальными «миопатическими» приемами. На фоне атрофированных мышц бедер отчетливо выступают часто выраженные уплотненные и увеличенные икроножные мышцы («псевдогипертрофии»). Подобное явление может наблюдаться и в других мышечных группах. Сухожильные рефлексы вначале снижаются, затем утрачиваются.

Миопатия включает в себя несколько самостоятельных форм, отличающихся по клинической картине и характеру наследования. Наиболее тяжелой и ранней является псевдогипертрофическая форма.

Начинается в возрасте 3—5 лет и быстро прогрессирует: наступает обездвиженность и вторичные деформации костной системы. Исход летальный. Заболевание наследуется сцепленно с Х-хромосомой (см. Наследственные болезни). Болеют только мальчики, передает заболевание мать.

Юношеская форма миопатии начинается в возрасте 10—20 лет. В отличие от псевдогипертрофической формы, она протекает более медленно. Больные могут самостоятельно ходить длительное время. Эта форма наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Плече-лопаточно-лицевая форма протекает относительно доброкачественно по сравнению с двумя первыми. Начинается в различном возрасте и отличается преимущественным поражением мышц плечевого пояса (рис.) и лица. Наследование этой формы доминантное. Кроме описанных, существуют и другие, более редкие формы.

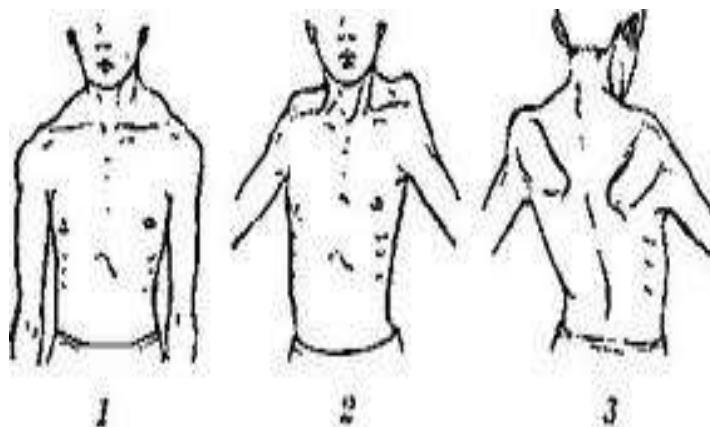


Рисунок 1.1. Плече-лопаточно-лицевая форма миопатии: 1 — больной в состоянии покоя; 2 и 3 — при попытке отвести руки до горизонтали.

Течение и симптомы. Симптоматика заболевания в основном сводится к прогрессирующему нарастанию мышечных атрофий, приводящих больных в поздних стадиях заболевания к полной обездвиженности. Распределение атрофированной мускулатуры неодинаково при различных клинических формах и долгое время служило основанием для их классификации. Атрофический процесс, как правило, выражен симметрично. Снижение силы мышц и угасание сухожильных рефлексов развиваются по мере

прогрессирования атрофии. Для миопатии характерна наклонность к псевдогипертрофии вследствие жирового перерождения мышечной ткани и к концевым атрофиям мышц, при которых укорачивается мышечное тело и удлиняются сухожилия. К характерным симптомам относятся также сухожильные ретракции, связанные с развитием соединительной ткани, резко ограничивающие движения больных. Мышечные атрофии наблюдаются в мышцах плечевого и тазового поясов, в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей и в мышцах туловища. Атрофируются большие и малые грудные мышцы, трапециевидные, ромбовидные и передние зубчатые, что приводит к крыловидному положению лопаток, широкому межлопаточному пространству и свободным надплечьям. Атрофии подвергаются также мышцы тазового пояса; одним из ранних симптомов является раскачивающаяся походка, известная под названием «утиной». Значительно атрофируются четырехглавые мышцы бедра, приводящие к раннему угасанию коленных рефлексов. При атрофии мышц, разгибающих позвоночник, затруднено вставание из сидячего положения; этот двигательный акт больной совершает при помощи рук и особых вспомогательных приемов. Атрофический процесс часто поражает и мышцы лица. При этом возникает так называемое миопатическое лицо (facies-myopathica): маловыразительное, с гладким лбом, лагофтальмом (в результате атрофии круговой мышцы глаза) и утолщенными губами (вследствие псевдогипертрофии круговой мышцы рта). В атрофированных мышцах не наблюдается фибриллярных подергиваний. Полностью отсутствуют расстройства чувствительности. При исследовании электровозбудимости выявляются только количественные изменения, а электромиографические данные характеризуются частой дистригмической активностью с отсутствием отдельных пиков.

1.3. Классификация прогрессирующей мышечной дистрофии

Клиническая классификация [Казаков В.М., 2001]

Тип	Генетический механизм	Клинические признаки	Вовлечение других систем органов
Дюшенна	X-хромосомная рецессивная мутация дистрофин-гена	Начало в возрасте до 5 лет; прогрессирующая слабость мышц тазового и плечевого пояса; неспособность ходить после 12 лет; кифосколиоз; дыхательная недостаточность в возрасте 20-30 лет	Кардиомиопатия; снижение интеллекта
Беккера	X-хромосомная рецессивная мутация дистрофин гена	Начало в раннем или позднем возрасте; медленно прогрессирующая слабость мышц тазового и плечевого пояса; сохранение способности ходить после 15 лет; дыхательная недостаточность после 40 лет	Кардиомиопатия

Миотоническая	Аутосомно- доминантный; расширение нестабильного участка ДНК хромосомы 19q13,3	Начало в любом возрасте; медленно прогрессирующая слабость мышц век, лица, шеи, дистальных мышц конечностей; миотония	Нарушение сердечной проводимости; психические нарушения; катаракты, лобная алопеция; атрофия гонад
Плече-лопаточно- лицевая	Аутосомно- доминантный; часто мутации хромосомы 4q35	Начало в возрасте до 20 лет; медленно прогрессирующая мышечная слабость лицевой области, плечевого пояса, тыльного сгибания стопы	Гипертензия; глухота
Плечевого и тазового пояса (возможны несколько заболеваний)	Аутосомно- рецессивный или доминантный	Начало с раннего детства до среднего возраста; медленно прогрессирующая слабость мышц плечевого и тазового пояса	Кардиомиопатия
Глазо-глоточная	Аутосомно- доминантный (Французская Канада или Испания)	Начало в 50-60 лет; медленно прогрессирующая слабость мышц: наружных глазных, век, лица и глотки;	Церебральные, глазные

Врожденная (включает несколько заболеваний, в том числе типы Фукуяма ицеребро- окулярная дисплазия)	Аутосомно- рецессивный	крикофарингеальна я ахалазия. Начало при рождении; гипотония, контрактуры, задержка развития; в одних случаях - ранняя дыхательная недостаточность, в других более благоприятное течение болезни
---	---------------------------	--

Наибольшее признание в неврологической практике получило разделение миопатий на три большие группы: плече-лопаточно-лицевая миопатия, или форма Ландузи — Дежерина, ювенильная миопатия, или форма Эрба, и псевдогипертрофическая миопатия, или форма Дюшена.

К этой основной классификации, построенной на клинико-генетической основе, необходимо добавить и несколько новых, позже описанных вариантов. Сюда относятся лопаточно-перонеальная амиотрофия (С. Н. Давиденков), дистальная поздняя наследственная миопатия [Веландер (L. Welander)], офтальмическая форма М. [Кило и Невин (L. Kiloh, S. Nevin)], доброкачественная X-хромосомная М. [Беккер, Кинер (P. E. Becker, F. Kiener)], врожденная (конгенитальная) непрогрессирующая М. [Шай, Меги (G. M. Shy, K. K. Magee)] и ряд других сравнительно более редких конгенитальных форм М. В связи с последними достижениями биохимии выявлен новый вариант миопатии, известный под названием болезни Мак-

Ардла, в основе которой лежит врожденная недостаточность мышечной фосфорилазы.

Генетика отдельных форм миопатии. Благодаря генетическим исследованиям удалось выявить или уточнить особенности течения и симптоматики отдельных форм миопатий. Плече-лопаточно-лицевая форма наследуется по правильному аутосомно-доминантному типу. К ее особенностям относится раннее начало заболевания (дети спят с открытыми глазами, не могут научиться свистеть и др.). Течение заболевания длительное время доброкачественное, и прогрессирование наступает в более позднем возрасте.

Ювенильная форма передается по аутосомно-рецессивному типу наследования с неполной проявляемостью и относится к наиболее частым вариантам миопатий. Атрофический процесс начинается с мышц тазового пояса и нижних конечностей, как правило, обладает выраженной наклонностью, к генерализации и рано приводит больных к обездвиженности.

Псевдогипертрофическая форма имеет рецессивный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой. Заболевают только мальчики, в то время как передают заболевание внешне здоровые матери. Заболевание начинается очень рано (первое пятилетие жизни) с атрофического процесса в мышцах таза и нижних конечностей с выраженным развитием псевдогипертрофии икроножных мышц. Наблюдается легкая дебильность. Заболевание быстро и неуклонно прогрессирует и рано заканчивается смертью от дистрофии или респираторных инфекций. В сыворотке крови обнаруживают высокий уровень альдолазы, трансаминазы и креатинкиназы. У матери, носительницы патологического гена, имеется также повышение уровня сывороточных энзимов.

Лопаточно-перонеальная амиотрофия передается по аутосомно-доминантному типу, характеризуется проксимальным распределением атрофий на верхних конечностях и дистальным — на нижних. Процесс

сопровождается легким расстройством чувствительности в дистальных отделах конечностей.

Дистальная поздняя форма миопатии наследуется доминантно, начинается после 20 лет. Атрофируются мелкие мышцы рук и стоп, затем мышцы предплечий и голеней. Течение медленное.

Офтальмическая форма характеризуется неправильным доминантным наследованием. Раньше часть этих случаев заболевания описывалась как хронически-прогрессирующая офтальмоплегия, обусловленная поражением нервных клеток в области ядер глазодвигательных нервов. Чаще, однако, к двустороннему начальному птозу присоединяются атрофии мышц языка, мягкого неба, гортани и жевательных мышц, и речь может идти уже об известной бульбарнопаралитической форме миопатии, описанной С. Н. Давиденковым, М. П. Никитиным, И. М. Присманом.

Доброкачественная X-хромосомная М. (рецессивная форма, сцепленная с X-хромосомой) внешне очень сходна с предыдущей формой, но начинается позже, течет медленнее и более доброкачественно. Больные могут даже иметь детей, чего не бывает при псевдогипертрофической миопатии, которая также сцеплена с X-хромосомой. Сыновья при доброкачественной X-хромосомной М. свободны от патологического гена, а дочери являются гетерозиготными носителями гена.

Врожденные (конгенитальные) миопатии наследуются по рецессивному типу и проявляются во врожденной мышечной гипотонии. Течение доброкачественное. Имеются различные варианты, еще недостаточно изученные.

Ввиду различного хода наследования показания к деторождению должны решаться в каждом конкретном случае врачами медико-генетической консультации.

Диагностика семейных и развитых форм миопатий обычно не представляет особых затруднений. В неясных случаях правильному диагнозу помогают электромиографическое исследование, биопсия

пораженных мышц, а также исследование креатин-креатининового обмена. Наличие креатинурии у взрослых считается характерным для миопатии. Различные формы прогрессирующих мышечных дистрофий могут наследоваться аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно, рецессивно, сцепленно с X-хромосомой. Различные формы прогрессирующих мышечных дистрофий отличаются разным типом наследования, вариабельностью возраста начала заболевания, преимущественной локализацией поражения мышц и другими признаками [Крахмалева И.Н., Липатова Н.А., Шишкун С.С. и др., 1999].

Миодистрофии Дюшена и Беккера являются аллельными вариантами экспрессии единого генетического дефекта в локусе P21 X-хромосомы. Ген является самым большим из известных на сегодняшний день и имеет очень сложную молекулярную организацию; состоит из 79 экзонов (информативно значимых участков ДНК). В 60-65 % случаев мутация представляет собой делецию гена дистрофина, а в 5-10 % его дупликацию. Встречаются и точковые мутации гена (до 30 % случаев) [Самуэльс М., 1997]. Высокая частота спорадических случаев миодистрофий Дюшена и Беккера обусловлена чрезвычайно высокой частотой спонтанных мутаций гена, возможно, отчасти из-за его "гигантского" размера [Свердлов Е.Д., 1997]. С локусом P21 X-хромосомы ассоциированы также другие, редко встречающиеся, клинические фенотипы: семейная X-сцепленная миалгия с крампи, синдром Мак-Леода (повышение уровня КФК, акантоцитоз), квадрицепс-миопатия. Последняя является наиболее мягкой формой и характеризуется медленным прогрессированием слабости четырехглавых мышц бедра, гипертрофией голеней и повышением КФК. При миодистрофии Дюшена уровень дистрофина не превышает 3 % от нормального, тогда как при болезни Беккера он колеблется от 3 до 20 % [Гехт Б.М. и Ильина Н.А., 1998].

Псевдогипертрофическая прогрессирующая мышечная дистрофия (мышечная дистрофия Дюшена, Xp21.2, ген DMD дистрофина) -

возникает в результате дефектов гена, кодирующего белок дистрофин. Дистрофин локализован в плазматической мемbrane скелетных мышечных волокон и кардиомиоцитов. Мутации в гене дистрофина вызывают клинически явно различающиеся формы миодистрофий [Евтушенко С.К., Садеков И.А. 1994].

Некоторые авторы предполагают, что различия в клинике дистрофинопатий могут определяться характером мутаций, из которых одни приводят к сдвигу рамки считывания (в результате чего синтез соответствующего белка практически невозможен), тогда как другие повреждают ген, но не нарушают рамку считывания (результатом чего становится синтез измененного белка, частично способного к функционированию) [Евтушенко С.К., Садеков И.А. 1994]. Первый вид мутаций обычно связывают с тяжелым течением болезни, второй - с более мягким. Данное предположение, известное как гипотеза Монако, нашло подтверждение в ряде публикаций [Гринио Л.П., Агафонов Б.В., 1997].

Вместе с тем накопление сведений о мутациях в гене дистрофина и изучение клинико-генетических корреляций при дистрофинопатиях способствовали выявлению случаев, трудно объяснимых с позиций гипотезы Монако или других гипотез, постулирующих жесткую связь особенностей клиники с глубиной повреждения функции белка. Еще в 1988 г. было опубликовано сообщение о нескольких больных, у которых выявлялись делеции экзонов 3-7 гена дистрофина и соответственно сдвиг рамки считывания, но при этом заболевание протекало в мягкой форме - как миодистрофии Беккера [Шишкун С.С., 1997]. Даже если бы у пациентов только отсутствовал данный участок последовательности дистрофина (не говоря уже о нарушении рамки считывания для остальной части гена), можно было бы ожидать серьезного нарушения функции белка, так как, по имеющимся сведениям, именно эта часть молекулы дистрофина обеспечивает его связывание с актином [McKusik V., Amberger J., 2003]. Однако болезнь в ряде случаев протекала относительно

добропачественно. Более того, известен пациент с делецией экзонов 3-9 в дистрофиновом гене, который до 60-летнего возраста и не подозревал о своей болезни, а в 67 лет сохранял способность к самостоятельной ходьбе [Ahn A.H., Kunkel L.M., 1998]. Авторы, описавшие этот уникальный случай, предположили, что, следовательно, возможны делеции в функционально важной области дистрофинового гена, которые обеспечивают состояние с длительным бессимптомным течением и без существенного сокращения продолжительности жизни [Kaplan J.C., Fontaine B., 1999].

В других публикациях отмечалось, что крупные делеции, захватывающие 26% (экзоны 21-44) и даже 40% последовательности дистрофинового гена, иногда обусловливают позднее начало и очень мягкое течение болезни - такие пациенты в возрасте 55 и 60 лет сохраняли определенную двигательную активность [Шаховская Н.И., 2000]

Псевдогипертрофическая доброкачественная миодистрофия Беккера - Кинера.

Второй по частоте X-сцепленной формой является так называемая доброкачественная форма псевдогипертрофической миодистрофии Беккера - Кинера. Впервые доброкачественная форма была описана в 1955 г. R . Becker и F . Kiener . В последующем V. McKu - sick (1964), R . Shaw , F . Dreifuss (1969) сообщили о подобном заболевании как самостоятельной мутации [Евтушенко С.К., Садеков И.А. 1994].

Менее тяжелая и реже встречающаяся, чем дистрофия Дюшенна, с более медленным течением и более поздним началом, но со сходными клиническими и лабораторными признаками. Это заболевание также является результатом дефекта в дистрофин-гене. Начинается в возрасте 10-15 лет. Поражаются мышцы проксимальных отделов конечностей, тазового и плечевого пояса [Bushby K.M.D. et al, 1993].

Течение сравнительно мягкое, длительное время сохраняется возможность самообслуживания и даже трудоспособность. В отличие от формы

Дюшенна не наблюдается нарушений интеллекта. По топографии мышечного поражения миодистрофия Беккера-Кинера полностью повторяет миодистрофию Дюшенна. Слабость и гипотрофия вначале проявляются в мышцах тазового пояса и бедер, затем процесс распространяется на мышцы плечевого пояса. Мышцы лица обычно интактны. Псевдогипертрофии развиваются в икроножных мышцах почти во всех случаях, могут быть очень значительными, иногда они отмечаются и в других мышечных группах. Наблюдается прогрессирующий поясничный лордоз, появляется утиная походка, затруднение при подъеме с пола ("приемы миопата"), беге, а в поздних стадиях и при ходьбе. Развиваются сухожильные ретракции, в первую очередь в ахилловых сухожилиях. Кардиомиопатия при форме Беккера-Кинера или совсем не встречается или выражена очень слабо. При миодистрофии Беккера, как и при форме Дюшенна, повышен уровень креатинфосфокиназной активности, однако незначительно [Le-Thiet-Thanh; Nguyen-Thi-Man; Horis; Sewry-CA; Dubowitz-V, 1995].

До настоящего времени окончательно не решен вопрос о том, являются ли обе формы миодистрофий, сцепленные с X-хромосомой, самостоятельными нозологическими формами или это разновидности течения одной болезни. Следует учесть, что при миодистрофии Беккера имеется сцепление с цветовой слепотой (иногда лишь частичной), что не встречается при форме Дюшенна. Не наблюдается благоприятного течения при экспериментальной миодистрофии у животных [Khurana T.S., Prendergast R.A., Alameddine H. et al., 1995]. С практической точки зрения, учитывая различный прогноз, следует обязательно различать эти две формы [Maeda M; Nakao S; Miyazato H; et al., 1996].

Электромиографические, биохимические и патоморфологические изменения умеренно выражены, отмечается изменение цветового зрения. Длительное время у больных сохраняются трудоспособность, возможность

самостоятельного передвижения, интеллект; кардиомиопатия выражена умеренно [Maeda M; Nakao S; Miyazato H; et al., 1996].

Миодистрофия Дрейфуса - Хогана.

Мышечная дистрофия Дрейфуса-Хогана известна с конца 1960-х годов, когда была описана первая семья с X-сцепленной формой болезни. Позднее наряду с другими описаниями этой формы появились единичные сообщения о клинически неотличимой миодистрофии с аутосомно-доминантным типом наследования. На протяжении нескольких десятилетий оба варианта, особенно аутосомно-доминантный, считались очень редкими. С развитием ДНК-диагностики эти представления изменились. Оказалось, что мышечная дистрофия Дрейфуса-Хогана вносит значимый вклад в структуру мышечных дистрофий. Относится к редким X-хромосомным формам прогрессирующих мышечных дистрофий. Мышечная дистрофия Дрейфуса-Хогана является медленно прогрессирующей формой миодистрофии с X-сцепленным рецессивным типом наследования [Белозеров Ю.М., Никанорова М.Ю., Перминов В.С., Страхова О.С., 2001].

Заболевание дебютирует между 5 и 15 годами жизни. Самыми ранними и типичными признаками обычно являются развивающиеся сгибательные контрактуры в локтевых суставах и разгибателях кистей, ретракции пятонных сухожилий. Затем возникает слабость и атрофия двуглавых и трехглавых мышц плеча, позже дельтовидных мышц и других мышц плечевого пояса. В некоторых случаях в качестве первого симптома отмечают ходьбу на пальцах и наружных краях стоп, которая развивается приблизительно в 5-летнем возрасте. До этого момента двигательное развитие детей обычно адекватное. Мышечная слабость возникает незаметно и медленно прогрессирует [Мальмберг С.А., Петрухин А. С., Широкова В.И., 2000]. Примерно в 20-летнем возрасте наступает относительная стабилизация. Возможность ходьбы и подъема по лестнице сохраняется. Лицевая мускулатура остается интактной. Обычно имеется

проксимальная слабость (лопаточно-плечевая) в руках и дистальная (перонеальная) в ногах. Приемы Говерса могут отсутствовать, сухожильные рефлексы не вызываются. Псевдогипертрофия икроножных мышц не характерна. Часто обнаруживается укорочение заднешейных мышц, ведущее к недостаточной подвижности шейного отдела позвоночника. Иногда встречается сколиоз вследствие уплотнения и, возможно, ретракции паравертебральных мышц, который с возрастом не нарастает. Характерен проксимальный тетрапарез [Карпович Е.И., Казакова Л.В., Колбасова Л.В. и др., 1998].

Частыми и прогностически важными признаками болезни являются нарушения сердечной проводимости и развивающаяся дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия. Последняя может осложняться развитием паралича предсердий вследствие фиброза импульсгенерирующих синусоатриальных клеток. В этих случаях показана имплантация искусственного водителя ритма. Синкопальные состояния и приступы брадикардии в некоторых случаях могут предшествовать появлению мышечной слабости, но чаще возникают на 3-м десятилетии жизни. Изменения в проводящей системе сердца далеко не всегда обнаруживают при стандартном ЭКГ-исследовании. Однако атриовентрикулярные блокады и периоды Венкебаха могут быть выявлены при 24-часовом холтеровском мониторировании. Аритмия, которую не удается устраниить при имплантации искусственного водителя ритма, может привести к инсульту и смерти больного. Витальный прогноз при миодистрофии Дрейфуса - Хогана всецело зависит от степени поражения сердца [Темин П.А., Белозеров Ю.М., Никанорова М.Ю., Страхова О. С., 1998].

Юношеская псевдогипертрофия Мэбри

Первые симптомы появляются в пубертатном периоде (11-13 лет) в виде слабости в мышцах бедер и тазового пояса. Характерны выраженные псевдогипертрофии мышц, умеренный проксимальный тетрапарез.

Сухожильные ретракции нетипичны. Интеллект сохранен, отсутствуют ретракции и контрактуры. Облигатным признаком является кардиомиопатия [Palmucci L., Doriguzzi C., Mongini T. et al., 2004].

Миодистрофия Роттауфа - Мортье

Начинается в возрасте 8-9 лет, отличается выраженным миосклерозом, характерной чертой болезни являются ранние, выраженные и быстропрогрессирующие сухожильные ретракции и контрактуры в локтевых, голеностопных суставах, ригидности позвоночника. Вначале мышечные атрофии развиваются в тазовом и плечевом поясах, проксимальных отделах конечностей и мышцах спины. Затем мышечные атрофии преобладают в лопаточно-плечевой области и в дистальных отделах конечностей. Из-за контрактур формируется ходьба на носках, а затем невозможность сгибания позвоночника вследствие фиброза мышц. Парезы мышц выражены умеренно и в основном затрагивают плечевой пояс и дистальные отделы ног. Псевдогипертрофии отсутствуют, интеллект сохранен. Течение заболевания медленное, больные длительно сохраняют подвижность и обслуживаются себя. Характерна кардиомиопатия с нарушением проводящей системы сердца. К 35-40 годам может развиться полная атриовентрикулярная блокада, что определяет летальный исход. Содержание КФК значительно повышено и снижается в далеко зашедших стадиях процесса. Гетерозиготные носительницы здоровы, а уровень КФК у них нормальный. Клинические проявления близки миодистрофии Эмери-Дрейфуса, однако отмечается более диффузное распределение мышечных гипотрофии и большая скорость прогрессирования миодистрофического процесса [Яхно Н.Н., Штульмен Д.Р., Мельничук П.В., 2001].

Поясно-конечностная юношеская миодистрофия Эрба -- Рота.

Первое сообщение о прогрессирующей мышечной дистрофии было опубликовано в России в 1895 г. врачом В.К. Ротом, который назвал заболевание мышечной сухоткой. Термин "конечно-поясная мышечная дистрофия" употребляется для обозначения случаев

проксимальной мышечной слабости, которая начинает развиваться на 2-м или 3-м десятилетии жизни, прогрессирует медленно и приводит к глубокой инвалидизации лишь через 15-20 лет. Представляет собой группу заболеваний, ключевым симптомом которых является слабость проксимальных мышц верхних и нижних конечностей. В некоторых случаях плечевой и тазовый пояса вовлекаются одновременно. Как правило, описывается наследственная аутосомно-рецессивная форма прогрессирующих мышечных дистрофий Эрба - Рота восходящего типа. Это заболевание наблюдается примерно в 30% случаев прогрессирующей мышечной дистрофии и представляет собой гетерогенную группу, объединенную по принципу локализации патологического процесса преимущественно в мышцах плечевого и тазового поясов. В тех случаях, когда начинается процесс атрофии мышц верхних конечностей и затем атрофируются мышцы тазового пояса, а через 2-4 года, как правило, развивается атрофия мышц нижних конечностей, констатируют нисходящий тип болезни. Имеются также спорадические случаи. Заболевание проявляется в возрасте 13-16 лет, однако первые его признаки могут наблюдаться в раннем детском возрасте (дистрофия Лейдена) [Мальмберг С.А. и соавт., 2001]. Характерными симптомами являются слабость и атрофия мышц тазового пояса и бедер, мышц живота и туловища, что проявляется гиперlordозом позвоночника, выпячиванием живота, утиной походкой, затруднением при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Генерализация атрофий происходит по восходящему типу. Псевдогипертрофии икроножных мышц, ретракции и контрактуры выражены умеренно, интеллект сохранен. Больной стоит, несколько расставив ноги, чуть-чуть согнув их в коленях. Поясница сильно вогнута, живот выпячен, верхняя часть туловища откинута назад. При спокойно висящих верхних конечностях локти расположены позади туловища. Наибольшая выпуклость позвоночника находится на уровне 2-3 грудных позвонков, а наибольшая вогнутость соответствует верхним

поясничным позвонкам. Лопатки немного приподняты, их внутренние края параллельны и сближены до расстояния 8 см, но значительно отстоят от грудной клетки. Плечи тонки, как у малого ребенка. Предплечья сравнительно с плечами кажутся нормальными. Ягодицы очень похудели. Бедра при сдвинутых ногах не касаются друг друга, они имеют цилиндрическую форму вследствие преобладающей атрофии приводящих мышц. Несмотря на значительное уменьшение объема многих мышц, нет ни одной парализованной. Чтобы переменить положение, например, лежачее на сидячее, больной должен повернуться спиной кверху, принять положение *a la vache*, опуститься ягодицами на пятки, затем разогнуть туловище, опираясь руками о постель, наконец, высвободить из под себя ноги. Чтобы встать с постели, больному приходится повернуться спиной кверху при помощи ряда окольных движений и ухваток, спустив потом одну за другой ноги на пол, а затем притупить к самому трудному маневру - разгибанию туловища. Для этого больной отыскивает руками более высокую точку опоры: стол, спинку кровати и т.п. и пользуется ею, чтобы поднять туловище на сколько можно, вслед за тем, отталкивая его рукой, а также брюшных мышц одной стороны, он достигает того, что туловище описывает дугу и перегибается на сторону. Когда туловище придет таким образом в одну фронтальную плоскость с нижними конечностями, уже небольшого напряжения мышц достаточно, чтобы отклонить его кзади. Спина принимает единственное положение, в котором больной может стоять без поддержки и ходить. Экспрессивность мутантных генов варьирует, что определяет существование тяжелых, легких и даже субклинических форм поясно-конечностной миодистрофии Эрба - Рота. Кардиомиопатия проявляется в поздних стадиях заболевания [Мальмберг С.А. и соавт., 2001]. Атрофия дыхательных мышц, деформация грудной клетки и позвоночника приводят к нарушению функции внешнего дыхания, легочно-сердечной недостаточности. Смерть больных обычно

наступает от легочных осложнения, в частности, бронхопневмонии [Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Емельянова Н.В., 2000].

Плече-лопаточно-лицевая миодистрофия Ландузи - Дежерина.

Тип наследования аутосомно-доминантный, имеются спорадические случаи. Обычно медленно прогрессирующее, умеренной тяжести заболевание. Заболевание начинается в возрасте 12-20 лет. Семейная отягощенность может быть не обнаружена, поскольку пораженные члены семьи зачастую не подозревают о своих собственных проблемах. Первоначально атрофии наблюдаются в плечевом поясе с последующим распространением на лицо, следствием чего являются амимия. Слабость мимической мускулатуры выражается в неспособности свистеть и потере выразительности лица. Типичны «полированный» лоб, лагофтальм, «поперечная» улыбка, толстые, иногда вывороченные губы (губы тапира). Тип течения болезни в большинстве случаев относительно благоприятный. Однако физические перегрузки, интенсивные спортивные занятия и нерационально проводимая лечебная физкультура могут способствовать более тяжелому течению болезни. Многие больные не становятся инвалидами и качество их жизни не ухудшается. Других больных приковывает к креслу-каталке в зрелом возрасте. Как правило, больные отмечают изменение своей мимики: их речь становится неразборчивой. На высоте заболевания грубо страдают круговые мышцы рта и глаза, большая грудная, передняя зубчатая и нижние отделы трапециевидной мышцы, широчайшая мышца спины, двуглавая и трехглавая мышцы плеча. Отмечаются характерные симптомы в виде поперечной улыбки (улыбки Джоконды), протрузии верхней губы (губы тапира). Грудная клетка уплощается в переднезаднем направлении, плечевые суставы ротируют внутрь, лопатки приобретают крыловидную форму при попытке поднять руки вверх, деформация грудной клетки и позвоночника, скошенные плечи, появление широкого межлопаточного промежутка, уплощение грудной клетки, сколиоз. Атрофии распространяются в нисходящем

направлении, и в процесс вовлекаются мышцы ног (лопаточно-плечебедренный, лицелопаточно-плечеперонеальный, лицелопаточно-плечеягодично-бедренный, лицелопаточно-плече-ягодично-бедренно-перонеальный и другие варианты). В таких случаях слабость наиболее заметна в группе малоберцовых мышц по свисающей стопе, но может быть и в проксимальных отделах ног [Бадалян Л.О., 2008]. Генерализация патологического процесса продолжается 10-15 лет, он постепенно распространяется на мышцы тазового пояса, проксимальных и дистальных отделов ног. Свисание стоп и слабость ног может вызывать падения больного и прогрессирующее затруднение движений. В некоторых случаях развиваются также атрофии мышц бедер и голеней. Псевдогипертрофия икроножных, дельтовидных, лицевых мышц выражена умеренно. Рефлексы могут быть долгое время сохранены. Характерной клинической особенностью является асимметрия атрофии. Возможно некоторое обратное развитие симптомов. Могут наблюдаться псевдогипертрофии мышц. Контрактуры и ретракции выражены умеренно. Кардиомиопатия редка. Аномалии сосудов сетчатки, которые могут быть обнаружены у многих больных при использовании метода ангиоретинмографии, рассматриваются в качестве составляющей части фенотипических проявлений болезни. В большинстве случаев с тяжелыми глазными проявлениями находят телеангиэкзазии, отек и отслойку сетчатки. Может наблюдаться также снижение слуха. При выявлении телеангиэкзазии их ликвидируют с помощью коагуляции, что предотвращает развитие слепоты. Больные длительное время сохраняют трудоспособность. Псевдогипертрофии выражены в икроножных и дельтовидных мышцах. Мышечный тонус в ранних стадиях болезни снижен в проксимальных группах мышц. Глубокие рефлексы снижены преимущественно с двуглавой и трехглавой мышц плеча. Интенсивные физические нагрузки ведут к быстрому прогрессированию заболевания [Сухомясова А.Л., 2005].
Лопаточно-перонеальная дистрофия.

Болезнь наследуется по сцепленному с Х-хромосомой типу и может являться аллельным вариантом для миодистрофии Эмери-Дрейфуса. До 5-летнего возраста дети здоровы, однако затем начинается деградация психики, которая проявляется неспособностью к обучению и отставанием умственного развития. Вскоре возникают слабость и атрофии лопаточных или плечевых и малоберцовых мышц. Контрактуры и псевдогипертрофии мышц не развиваются. Симптомы кардиомиопатии наблюдаются в подростковом возрасте и определяют летальный исход. Клиническая картина такая же, как при плечелопаточно-лицевой дистрофии, но нет мышечной слабости лица, возможны явления кардиомиопатии. В большинстве случаев заболевание начинается в среднем возрасте и наследуется по аутосомно-доминантному типу, но может встречаться и форма болезни с ранним началом, другим механизмом генетической передачи (связанный с Х-хромосомой, рецессивный), с клиническими проявлениями суставных контрактур и кардиомиопатией (тип Эмери-Дрейфуса) [Palmucci L., Doriguzzi C., Mongini T. et al., 2004].

Дистальная миодистрофия Говерса

Относится к редким заболеваниям, характеризуется генетической гетерогенностью. Тип наследования аутосомно-доминантный, имеются спорадические случаи. Проявляется в возрасте 30-60 лет. Симптоматика поражения мышц дистальных отделов конечностей. Характерными симптомами являются слабость и атрофии мышц голени и стоп, снижение ахилловых и коленных рефлексов. Ведущими симптомами являются шлепающие стопы, слабость мышц разгибателей кисти. Вначале слабость и атрофия имеют место в икроножных мышцах, передняя группа мышц голеней остается интактной. Генерализация процесса с развитием атрофий кистей и проксимальных отделов конечностей происходит в течение 5-10 лет. Ахилловы рефлексы отсутствуют, все остальные вызываются [Бадалян Л.О., 2008]. У больных, как правило, выражена кардиомиопатия,

приводящая к летальному исходу. Течение: доброиз качественное, медленно прогрессирующее [Piantadosi C., Nigro V., Servider S. et al., 1998].

Офтальмоплегическая и окулофарингеальная (глазо-глоточная) формы.

Впервые заболевание было описано von Graefe в 1868 г. как «прогрессирующая наружная офтальмоплегия», в 1915 г. - Тейлором как семейный случай комбинации птоза век и паралича глотательных мышц. Однако только в 1962 г. M. Victor связал «прогрессирующую наружную офтальмоплегию» с фарингеальной слабостью и дал заболеванию название «окулофарингеальная миодистрофия» [Максимова Н. Р. И. А. Николаева М. Н. Коротов Т. Икеучи О. Онодера М. Нишизава С. К. Степанова Х. А. Куртанов А. Л. Сухомясова А. Н. Ноговицына Е. Е. Гуринова В. А. Степанов В. П. Пузырев, 2008].

Генетически обусловленные миодистрофии глазных мышц делятся на несколько форм:

I. Изолированная окулярная миодистрофия, начинающаяся в молодом возрасте и приводящая к полной наружной офтальмоплегии, обычно без явлений диплопии. В ряде случаев процесс распространяется на другие поперечно-полосатые мышцы. Повышается уровень креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и альдолазы в сыворотке крови. Аутосомно-доминантный тип наследования.

II. Поздняя окулярная миодистрофия наблюдается в виде следующих форм: окулофарингеальная - поражение глазодвигательных и глоточных мышц с нарушением глотания; окулофациальная форма (отличается от формы Ландузи-Дежерина только сохранностью функции круговой мышцы глаза); окулобрахиальная форма (сочетается с поражением мышц проксимальных отделов конечностей); окулокардиальная форма.

III. Окулярная миодистрофия, сочетающаяся с немышечными поражениями дегенеративного характера, проявляющаяся задержкой развития пирамидной системы, морфологической или функциональной недостаточностью половых желез, сердечной деятельности. Это так

называемый синдром Кирнса- Сейра к офтальмоплегии присоединяется поражение центральной и периферической нервной системы (окуло-краиниосоматическое нервно-мышечное заболевание). Появляется у детей и подростков с низким ростом, недостаточностью умственного развития, атаксией, глухотой, пигментной ретинопатией, дефектами проводящей системы сердца. Передается по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу [Becher M. W., Morrison L., Davis L.E. et al., 2001].

Тип наследования аутосомно-доминантный, имеются спорадические случаи. Возраст начала заболевания может быть разным. Чаще начало заболевания в возрасте 50-60 лет с явлениями птоза, ограничения экстракулярных движений, лицевой и крикофарингеальной мышечной слабости [Максимова Н. Р. И. А. Николаева М. Н. Коротов Т. Икеучи О. Онодера М. Нишизава С. К. Степанова Х. А. Куртанов А. Л. Сухомясова А. Н. Ноговицына Е. Е. Гуринова В. А. Степанов В. П. Пузырев , 2008].

В клинической картине заболевания наблюдается прогрессирующая мышечная слабость и атрофия проксимальных отделов конечностей, расстройства глотания и фонации, птоз, слабость лицевой мускулатуры.

Характерны медленно нарастающая слабость и атрофия глазодвигательных мышц, ограничение движений глазных яблок. Крикофарингеальная мышечная слабость ведет к ахалазии, дисфагии и аспирации. Так как нарушения движений глаз носят хронический характер, они редко ведут к диплопии.

Поражение глазных мышц может быть изолированным или сочетаться с атрофией мышц лица, глотки (что приводит к затруднению глотания), поражением мышц конечностей. Течение медленно прогрессирующее [Blumen S.C., Brais B., Korczyn A.D. et al., 1999].

Миодистрофия Бетлема.

Дебют: раннее детство. Заболевание начинается со слабости мышц тазового пояса, которая возникает в грудном или раннем детском возрасте. Лицевая мускулатура остается интактной. Часто симптомы болезни

настолько стерты, что родственники остаются неосведомленными об имеющихся отклонениях. Слабость прогрессирует медленно и обычно не приводит к инвалидизации и не влияет на продолжительность жизни. Рано развиваются сгибательные контрактуры в локтевых, голеностопных и межфаланговых суставах (кроме больших пальцев). Деформаций позвоночника не наблюдается. Ретракция пяточных сухожилий является причиной ходьбы на пальцах. Сухожильные рефлексы нормальны или снижены. Кардиомиопатия нехарактерна. Течение: доброкачественное, стационарное [Piantadosi C., Nigro V., Servider S. et al., 1998].

1.4. Новое в лечении прогрессирующей мышечной дистрофии

Лечение проводят отдельными комплексными курсами длительностью 4—6 недель каждый. Назначают витамин Е в виде инъекций альфатокоферола по 0,3—1 мл внутримышечно в течение 30 дней; применяют и аденоинтрифосфорную кислоту — 1 мл внутримышечно в течение 30 дней; длительно дают глютаминовую кислоту по 0,5—1,0 г 3 раза в день; 0,25% раствор нивалина в зависимости от возраста, начиная с 0,1—0,3 мл и до 0,6—2,0 мл; прозерин (0,05% раствора 1 мл подкожно в течение 30 дней), дибазол (1 мл 1% раствора) и антихолинэстеразные препараты с пролонгированным действием (оксазил). Хорошее действие оказывают трансфузии одногруппной крови по 100—150 мл 1 раз в неделю в течение 4—6 недель. Назначают витамины В₁, В₆, В₁₂, физиотерапию в виде ионофореза с кальцием. Производят рентгенотерапию дienceфальной области. При склонности к ретракциям мышц — АКТГ по 5—10 ЕД 4 раза в день в течение двух недель. Требуется большая осторожность при назначении лечебной гимнастики, чтобы не вызвать перенапряжения ослабленной мускулатуры.

Новым направлением в лечении МДД/Б могла бы стать клеточная терапия. В основополагающем исследовании А.Н. Студицкого (1977) и его

сотрудников (Булякова и соавт, 1995) было показана высокая способность стимуляции репарации поврежденной мышечной ткани супензией измельченных мышц. В работах П.Лоу (114) показана эффективность терапии МДД/Б размноженными в культуре миобластами, которыми обкалывались мышцы больных. Однако, как оказалось в последующем, клиническое действие таких процедур было незначительным, а стоимость крайне высокой. Кроме того, такие трансплантации требовали интенсивной терапии иммуносупрессантами с развитием характерных осложнений от их применения. Новые надежды на эффективную терапию МДД/Б появись после установления высокой пролиферативной активности и пластичности эмбриональных предшественников миогенеза, а также их способность восстанавливать поврежденные ткани (Г.Т. Сухих, В.С. Репин, 1998). Показаны большие терапевтические возможности лечения заболеваний нервной системы трансплантацией эмбриональных клеток (А.С. Брюховецкий, 2003; М.А. Александрова, А.В. Ревишин, Л.И. Корочкин, 2000).

Новый импульс к применению цитотерапии МДД/Б был получен после открытия стволовых клеток независимо друг от друга научными исследованиями Джона Герхарда и Джеймса Томсона в 1998 году. Оказалось, что стволовые клетки обладают выраженным дифференцировочным потенциалом и способностью компенсировать самые различные тканевые дефекты. Это определило начало нового поиска терапии МДД с помощью стволовых и прогениторных клеток. Соответственно, задачей дальнейшего развития этого направления исследований остается всестороннее изучение возможных механизмов влияния на дистрофин-дефицитные мышцы различных типов клеток предшественников миогенеза, в том числе эмбриональных миобластов и мезенхимальных клеток, а также комплексный подход к диагностике пред- и посттрансплантационного состояния.

Новым практически не исследованным путем клеточной терапии не только МДД/Б, но и других патологических процессов, является изучение эффекта действия стволовых клеток при межвидовых трансплантациях.

Выводы к главе I

Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД)- представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу наследственных заболеваний, характеризующихся первичным поражением скелетной мускулатуры невоспалительного характера. Распространенность данных заболеваний весьма высока - около 200 случаев на 1 млн. населения [Emery A., 1991]. Общей характеристикой ПМД является развитие нарастающих мышечных атрофии и парезов вследствие прогрессирующей дегенерации миоцитов, обусловленной поражением структурных белков сарколеммы или ключевых ферментов скелетных мышц.

Прогресс в изучении данной группы заболеваний связан с раскрытием в последние годы структурных и молекулярных основ, регулирующих функционирование мышечного волокна [Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., 1998; Campbell K., 1995; WortonR., 1995; Emery A., 1998]. Болезнь начинается чаще в детском или юношеском возрасте, имеет неуклонно прогрессирующее течение, часто приводит к инвалидности и даже к полной обездвиженности.

В настоящее время клиническая классификация НМД базируется, главным образом, на характере распределения мышечных атрофии и парезов (конечнопостнопоясные, дистальные, лице-лопаточно-плечевые, окулофарингеальные ПМД), который дополняется типом наследования болезни (аутосомные и Х-сцепленные формы). Более детальная классификация в рамках данных групп ПМД предполагает идентификацию первичного молекулярного дефекта, лежащего в основе болезни.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Обследованная выборка больных включала 42 пациента с псевдогипертрофическими формами ПМД. Исследование проводилось на базе детского неврологического отделения клиники ТашПМИ, Республиканского скрининг центра и детском неврологическом отделении Хорезмского многопрофильного медицинского центра.

Исследование проводилось в 3 этапа.

1 этап-подбор больных в исследование не зависимо от формы ПМД.

2 этап- комплексная оценка состояния здоровья 42 детей с использованием клинических, генеалогических, лабораторных и инструментальных методов обследования.

3 этап- распределение больных в группы исследования в зависимости от наследственной или спорадической формы заболевания.

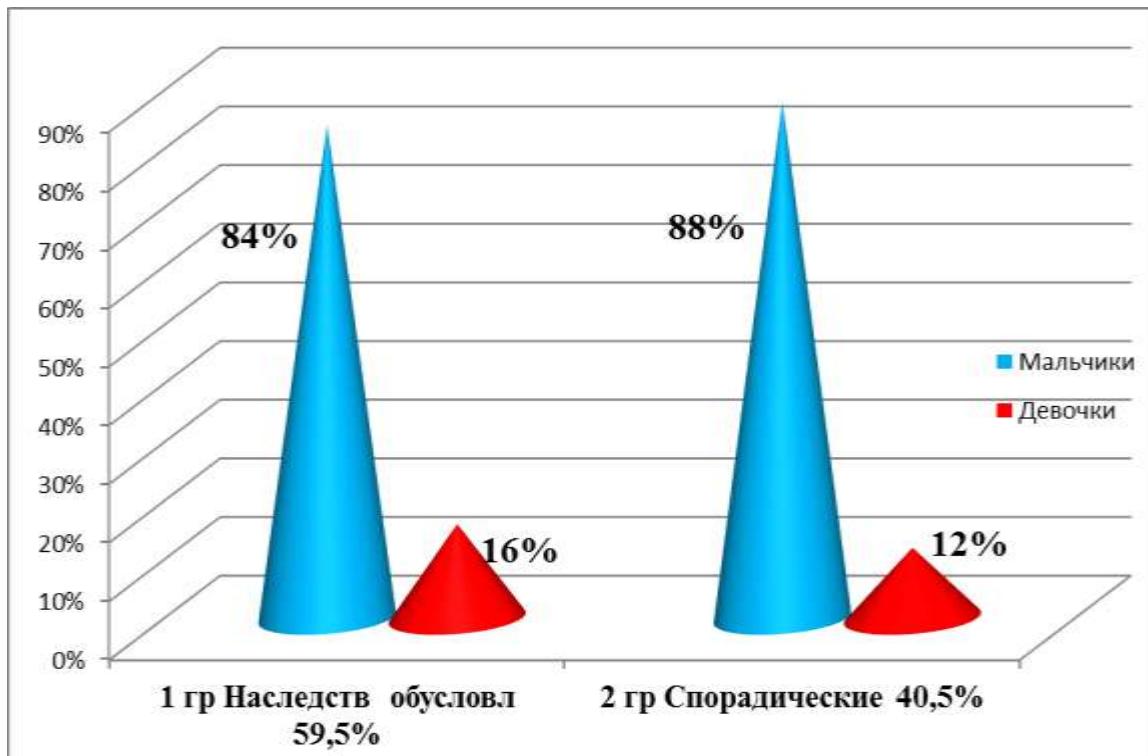
36 больных мужского пола в возрасте от 2,5 до 18 лет и 6 - женского в возрасте от 2 лет 8 мес до 18 лет, находились под нашим наблюдением.

Клиническое обследование больных включало неврологический осмотр по общепринятой в клинической нейромиологии методике, сбор анамнестических данных и генеалогический анализ.

Электромиографическое исследование проводилось с использованием 4-х канального электронейромиографа «Нейро-МВП». Определение уровня активности креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мышечных изоформ аланинаминотрансферазы (АлАт) и аспартатаминотрансферазы (АсАт) проводилось по стандартной методике на автоматическом биохимическом анализаторе Vitalab Flexor PC и полуавтоматическом биохимическом анализаторе Eclipse фирмы Merck.

ДНК-диагностика у больных мужского пола осуществлялась методом мультиплексной амплификации с анализом 20 экзонов и промоторной области в лаборатории ДНК-диагностики Республиканского Скрининг Центра.

Диаграмма 2.1. Распределение больных в группы исследования.



Биохимический анализ крови характеризуется повышением концентрации ферментов, находящихся в мышечных клетках: креатинфосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) из-за активного цитолиза миоцитов. Исследование этих ферментов используют для скрининга нейромышечных заболеваний, но не как диагностическое исследование, так как их уровень зависит от многих факторов. Для МДД характерно чрезмерное повышение сывороточной КФК (в 20-100раз), что отличает ее от других форм ПМД с нормальным/умеренным повышением КФК. У пациентов с МДД при повреждении миоцитов также наблюдается умеренное повышение АЛТ и АСТ (в 9-10 раз).

В результате тщательного обследования и при консультации генетиков больные в группах исследования были распределены по клинической форме ПМД следующим образом.

Таблица 2.1

Распределение больных в группах исследования в зависимости от клинической формы ПМД.

Клиническая форма ПМД	1 группа исследования (наследственно обусловл) N=25		2 группа исследования (спорадическая) N=17	
	мальчики	девочки	мальчики	Девочки
Псевдогипертрофическая форма Дюшена	9 (36%)	-	11 (65%)	-
Поздняя псевдогипертрофическая форма Беккера	5 (20%)	-	1 (6%)	-
Ювенильная форма Эрба-Ротта	3 (12%)	3 (12%)	3 (18%)	1 (6%)
Плече-лопаточно-лицевая форма Ландузи-Джерининга	4 (16%)	1 (4%)	-	1 (6%)

Клиническое обследование больных включало неврологический осмотр по общепринятой в клинической нейромиологии методике, сбор анамнестических данных и генеалогический анализ. В соматической сфере был сделан акцент на тщательном контроле сердечной и дыхательной деятельности.

Диаграмма 2.2. Частота клинических форм ПМД в исследовании.



2.2. Методы исследования

Клинические методы исследования детей с ПМД включали:

- теоретический анализ, обзор и обобщение данных научной и методической литературы по исследуемой проблеме. Были изучены монографии, диссертации, статьи в журналах, сборниках, содержащие результаты ранее проведенных исследований в направлении реабилитации детей с ПМД;
- сбор анамнеза у родителей детей с ПМД;
- выкопировка данных из историй болезни детей. Для выяснения особенностей состояния здоровья детей с ПМД были разработаны протоколы исследования, включающие сведения о дате поступления/выписки ребенка из клинического центра, данные

генеалогического, биологического и социального анамнеза, сведения о нозологической форме заболевания;

– клинический осмотр (проводился совместно с детским неврологом).

Оценивали физическое, нервно-психическое развитие, выявляли особенности поведения, а также состояние основных органов и систем (особое внимание обращали на состояние кожных покровов, костно-мышечной системы, внутренних органов). Большое внимание уделяли оценке неврологического статуса с определением степени задержки развития детей, наличия двигательных расстройств, состояния мышечного тонуса, рефлексов, координаторных нарушений.

Генеалогический метод исследования.

Точная диагностика ПМД у больных мужского пола с псевдогипертрофическим вариантом ПМД осуществлялась в случаях: наличия X-сцепленного рецессивного наследования заболевания, обнаружения делеции в гене дистрофина и установления гетерозиготного носительства матерью пробанда в изолированных случаях на основе повышения уровня креатинфосфокиназы в плазме крови. X-сцепленная сегрегация заболевания обнаружена в 12 семьях (28,5 % от общего количества семей), в двух 8 семьях (19 %) наличие сходного заболевания выявлено у родственников и пробандов, что дало основания диагностировать аутосомно-рецессивный вариант ПКМД, в остальных семьях (40,4 %) пробанд был единственным больным в семье.

В оставшихся семьях с наличием единственного больного всем матерям пробандов проведено исследование уровня КФК в плазме крови. В качестве порогового значения для установления носительства был принят показатель в 150 ед/л. Результатами этого исследования явилось установление гетерозиготного носительства мутации у 11 матерей больных мальчиков. Таким образом, в результате проведения такого комплексного исследования диагноз ПМД установлен у 42 больных.

Клинико-генеалогический метод

Клинико-генеалогической метод был предложен в конце XIX в. Ф. Гальтоном. Он основан на построении родословных и прослеживании в ряду поколений передачи определенного признака. Метод позволяет установить:

- 1) является ли данный признак наследственным (по проявлению его у родственников);
- 2) тип и характер наследования (доминантный или рецессивный, аутосомный или гоносомный);
- 3) зиготность лиц родословной (гомо- или гетерозиготы);
- 4) пенетрантность гена (частота его проявления);
- 5) вероятность рождения ребенка с наследственной патологией (генетический риск).

Этапы генеалогического анализа:

- 1) сбор данных обо всех родственниках обследуемого (анамнез);
- 2) построение родословной;
- 3) анализ родословной и выводы.

Сложность сбора анамнеза заключается в том, что proband должен хорошо знать родственников по линии матери и отца не менее трех поколений и состояние их здоровья.

Для построения родословных применяют условные обозначения.

Основой родословной является proband — лицо, с которого начинается исследование семьи. В родословных proband помечается знаком → .

Условные обозначения родословной.

Типы наследования

Аутосомно-доминантный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- 1) больные в каждом поколении;
- 2) больной ребенок у больных родителей;
- 3) болеют в равной степени мужчины и женщины;

- 4) проявление признака (болезни) наблюдается в вертикальной и горизонтальной части родословной;
 - 5) вероятность наследования 100% (если хотя бы один родитель гомозиготен), 75% (если оба родителя гетерозиготны) и 50% (если один родитель гетерозиготен).

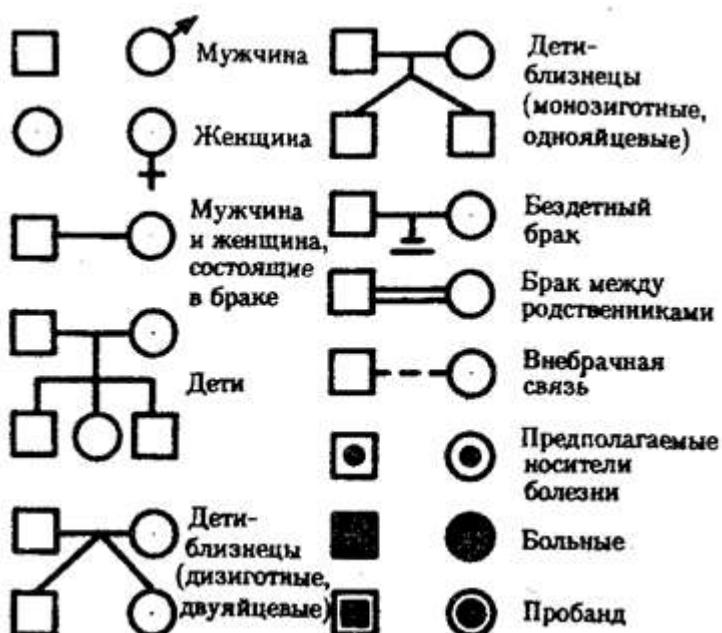
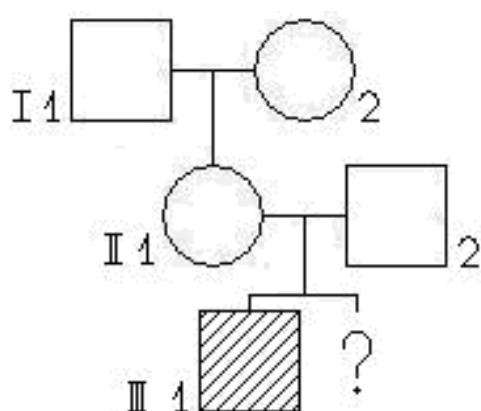


Рисунок 2.1.

Рисунок 2.1. Пример родословной



Электрофизиологическое исследование.

Электрофизиологическое исследование позволяет подтвердить диагноз и следить за динамикой заболевания. Оно включает четыре основные методики.

А. С помощью ЭМГ исследуют электрофизиологические характеристики мышц. При нейрогенной мышечной патологии можно выявить признаки денервации: потенциалы фибрилляции, положительные острые волны, снижение амплитуды интерференционного потенциала, полифазные потенциалы. При первичной мышечной патологии электромиографическая картина неспецифична и вариабельна; наиболее характерный признак - снижение амплитуды потенциалов.

Б. Скорость распространения возбуждения по двигательным волокнам рассчитывают исходя из времени от момента нанесения на нерв стандартного раздражения до возникновения колебания потенциала на ЭМГ и длины нервного волокна от точки раздражения до мышцы. С помощью этого метода исследуют нервы конечностей и лицевой нерв. Скорость распространения возбуждения может оставаться нормальной в первые 7 сут после перерыва нерва, а денервационные изменения - появляться только на 10-21-е сутки. При аксонопатиях (обусловленных, например, нарушениями питания) скорость распространения возбуждения в большинстве случаев падает незначительно, нередко - лишь до нижней границы нормы. В то же время при нейропатиях, обусловленных демиелинизацией (миelinопатиях), скорость распространения возбуждения значительно уменьшается. При полной дегенерации нерва определить скорость распространения возбуждения невозможно.

В. Скорость распространения возбуждения по чувствительным волокнам рассчитывают по времени прохождения вызванного потенциала по участку нерва между раздражающим и регистрирующим электродами. На руке обычно исследуют срединный, локтевой и лучевой нервы, на ноге - икроножный, подкожный, глубокий малоберцовый нервы и латеральный кожный нерв бедра. Можно исследовать скорость распространения возбуждения и по смешанным нервам. По изменению скорости распространения возбуждения и амплитуды потенциалов действия (по чувствительным или смешанным нервам) можно диагностировать

туннельные нейропатии, а также дифференцировать аксонопатии и миelinопатии.

Выводы к главе II.

При распределении больных в группы исследования определилось, что ПМД семейного характера встречалась в 59,5% а, ПМД спорадического характера в 40,5%.

Клиническое обследование больных включало неврологический осмотр по общепринятой в клинической нейромиологии методике, сбор анамнестических данных и генеалогический анализ.

В соматической сфере был сделан акцент на тщательном контроле сердечной и дыхательной деятельности. Электромиографическое исследование проводилось с использованием 4-х канального электронейромиографа «Нейро-МВП»э

При определении клинических форм в сравниваемых группах исследования чаще встречалось псевдогипертрофическая форма Дюшена и типы прогрессирующих мышечных дистрофий зависят от пола детей, отягощённости анамнеза по нейромышечным заболеваниям, показателей мышечной силы, уровней креатинфосфокиназы в сыворотке крови детей.

Биохимический анализ крови характеризуется повышением концентрации ферментов, находящихся в мышечных клетках: креатинфосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) из-за активного цитолиза миоцитов. Исследование этих ферментов используют для скрининга нейромышечных заболеваний, но не как диагностическое исследование, так как их уровень зависит от многих факторов. Для МДД характерно чрезмерное повышение сывороточной КФК (в 20-100раз), что отличает ее от других форм ПМД с нормальным/умеренным повышением КФК. У пациентов с МДД при

повреждении миоцитов также наблюдается умеренное повышение АЛТ и АСТ (в 9-10 раз).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Клинико-неврологические особенности нервно-мышечной дистрофии спорадического и семейного характера

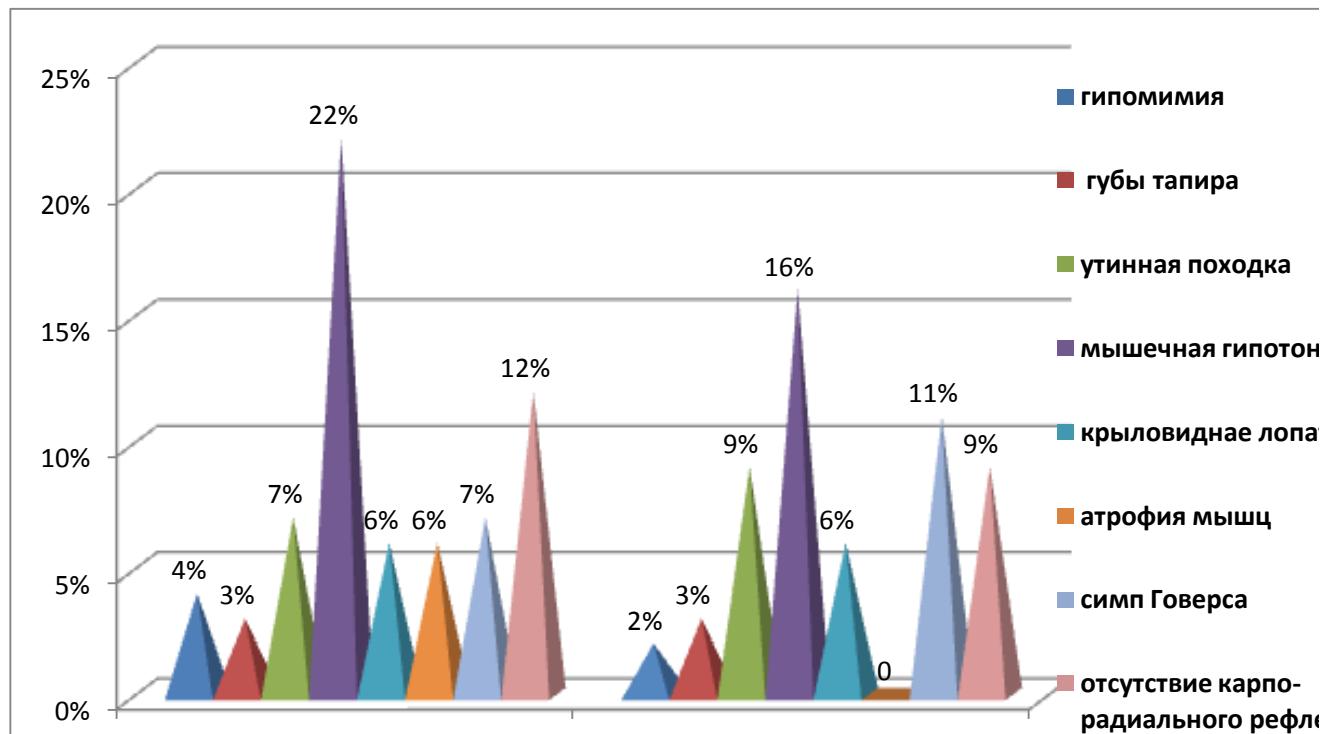
С целью выявления особенностей клинических и электромиографических характеристик вариантов ПМД, обусловленных наследственной предрасположенностью и проявляющимися спорадически нами проведен сравнительный анализ частот встречаемости форм ПМД наиболее типичных симптомов заболевания, возраста его манифестации а также особенности лабораторных показателей КФК и АЛТ, АСТ, ЛДГ. Сравнение этих показателей проведено в двух группах больных – с наследственной предрасположенностью а также спорадического характера. Учитывая возраст-зависимую экспрессивность заболевания, характеризующуюся возможностью появления ряда клинических признаков по мере прогрессирования заболевания, нами проведен анализ тяжести течения заболевания у больных, включенных в каждую группу, на основании определения наследственности.

Анализ полученных результатов показал, что все 2 анализируемые группы больных были различными по частоте в виду различия по частоте встречаемости ПМД наследственного и спорадического характера, что соответствовало данным литературы.

Клинические особенности нервно-мышечной дистрофии спорадического и семейного характера в нашем исследовании определились следующим образом. В первую очередь нами была определена частота встречаемости гипомимии, губы тапира, утиной походки, и других клинических симптомов в сравниваемых группах исследования. В диаграмме 3.1

представлены результаты определения частот встречаемости основных клинических симптомов у больных 2 проанализированных групп.

Диаграмма 3.1. Частота встречаемости клинических симптомов ПМД в группах исследования.



Полученные результаты не выявили значимых различий в спектре и частоте встречаемости основных фенотипических проявлений ПМД в двух обследованных группах.

Характерными симптомами прогрессирующих мышечных дистрофий в нашем исследовании являются мышечная слабость у детей в 1 группе исследования (22%) и у детей 2 группы исследования (16%) и атрофия мышц, также проявлялась у детей с семейной формой заболевания (6%) а у детей спорадической формой заболевания не отмечалось. В результате гипотонии мышц дети поздно начинают ходить, быстро утомляются, неуклюжи в ходьбе, спотыкаются при беге, часто падают, с трудом поднимаются по лестнице, данные клинические проявления заболевания с одинаковой частотой проявлялись в обеих группах исследования.

Двигательные нарушения постепенно прогрессируют. Псевдогипертрофия икроножных мышц создает обманчивое впечатление о сохранности мышечной силы и даже радует родителей. Псевдогипертрофии мышц могут развиваться также в ягодичных, дельтовидных мышцах, мышцах живота и языка. Дети не привлекали внимания специалиста до тех пор, пока проксимальная мышечная слабость не становилась настолько выраженной, что затрудняла вставание ребенка с пола и определяла к утиный типу ходьбы, возникает миопатическая утиная походка в группе с семейной формой заболевания (7%) и спорадической формой заболевания (9%), и использование миопатических приемов "взбириания по себе" (симптом Говерса), у детей с семейной формой заболевания в (7%) и спорадической формой заболевания (11%).

Стойкость и нарастание двигательных нарушений позволяют диагностировать миодистрофию уже на ранних стадиях заболеваниях. При обследовании больного обнаруживают генерализованную или локальную атрофию мышц. Локальная атрофия мышц выявляется лишь на ранних стадиях заболевания и в нашем исследовании определялась в группе исследован я с семейной формой заболевания в (6%), по мере прогрессирования патологического процесса атрофия мышц приобретает генерализованный характер вплоть до мышечной кахексии. Атрофированные мышцы истончены, дряблые при пальпации, однако следует отметить, что наряду с атрофией мышц выявляется псевдогипертрофия (замещение атрофированных мышц жировой клетчаткой, соединительной тканью).

Миодистрофический процесс сопровождается поражением соединительной ткани, миосклерозом, развитием сухожильно-связочных ретракций, ограничением объема движений в суставах, укорочением пятого (ахиллова) сухожилия, контрактурами. Одновременно с развитием мышечных атрофий снижаются сухожильные рефлексы, в первую очередь коленные. Отсутствие карпо-радиального рефлекса у детей

с семейной формой заболевания отмечался (12%), с спорадической формой (9%).

При слабости и атрофии мышц лица отмечается отсутствие морщин на лбу (симптом «полированного лба»). Наблюдается гипомимия у детей с семейной формой (4%) и с спорадической формой (2%): больные не могут плотно зажмурить глаза, надуть щеки, вытянуть губы в трубочку и т. д. В некоторых случаях вследствие замещения губных мышц соединительной и жировой тканью губы утолщаются (напоминают губы тапира) у детей с семейной формой (3%) и у детей с спорадической формой (3%).

Ретракция пятконых (ахилловых) сухожилий не позволяет больному полноценно опираться на пятки, что определяет ходьбу на пальцах. На протяжении детства двигательная сила постепенно снижается. Двигательные функции в группе детей с спорадической формой ПМД выглядят относительно стабильными между 3 и 6 годами жизни, их проявления отмечались значительно позже чем ПМД с семейной формой заболевания. В большинстве случаев возможность ходьбы и подъема по лестнице сохраняется до 8-летнего возраста. Между 3 и 8 годами происходит нарастающее укорочение пятконых сухожилий и формируются сгибательные контрактуры в голеностопных суставах, развиваются поясничный гиперlordоз, кифосколиоз грудного отдела позвоночника у детей в 1 группе исследования с частотой в (12%) и у детей во 2 группе исследования (9%). Изменения костной системы не ограничиваются лишь сколиозом: часто развиваются деформации грудной клетки проявляющаяся в виде килевидной груди в обеих группах в (6%), и стоп, диффузный остеопороз. Ухудшение походки ведет к тому, что дети все чаще падают. Вначале атрофии локализуются в проксимальных группах мышц нижних конечностей - мышцах тазового пояса, бедер, а через 1-3 года быстро распространяются в восходящем направлении на проксимальные группы мышц верхних конечностей - плечевой пояс, мышцы спины. Вследствие атрофии появляются лордоз, «крыловидные»

лопатки, «осиная» талия. Типичным, «классическим» симптомом заболевания является псевдогипертрофия икроножных мышц. При пальпации мышцы плотные, безболезненны. У многих больных в результате селективного и неравномерного поражения различных групп мышц рано возникают мышечные контрактуры и сухожильные ретракции. Мышечный тонус снижен преимущественно в проксимальных группах мышц. Глубокие рефлексы изменяются с различной последовательностью. В ранних стадиях болезни исчезают коленные рефлексы, позже - рефлексы с двуглавой и трехглавой мышц. Ахилловы рефлексы длительное время остаются сохранными. Характерны симметричная и неуклонно прогрессирующая слабость в мышцах бедер и плечевого пояса, затрудняющая движения при подъеме, беге, прыжках, поясно-конечностная атрофия мышц, преимущественно мышц тазового пояса и бедер, истинная гипертрофия или псевдогипертрофия икроножных мышц, ранние сухожильно-связочные ретракции (укорочение сухожилий и связок) определились в группах исследования по (8%), контрактуры крупных суставов в 1 группе исследования в (5%) и 2 группе исследования в (4%).



Рисунок 3.1 Симптом «крыловидные» лопатки

Анализируя клинико-неврологические проявления ПМД в нашем исследовании можно сделать выводы, семейные формы данного заболевания проявляется в возрасте 2—3 лет. Течение быстро прогрессирующее, злокачественное. К 8-10 годам большинство детей

нуждается в ортопедических аппаратах; к 12 годам большинство детей не могут ходить. Первые признаки заболевания проявляются в 1-3 года жизни слабостью мышц тазового пояса. Уже на 1-м году обращает на себя внимание отставание детей в моторном развитии. Они, как правило, с задержкой начинают садиться, вставать, ходить. Движения неловкие, при ходьбе дети неустойчивы, часто спотыкаются, падают. В 2-3 года появляются мышечная слабость, патологическая мышечная утомляемость, проявляющаяся при физической нагрузке - длительной ходьбе, подъеме на лестницу, изменение походки по типу «утиной». В этот период обращает на себя внимание своеобразная «стереотипная» динамика движений детей во время вставания из горизонтального положения, с положения на корточках или со стула. Вставание происходит поэтапно с активным использованием рук - «взбирание лесенкой» или «взбирание по самому себе». Типичные жалобы родителей — это ходьба детей на пальцах и частые падения. Задержка темпов двигательного развития определилась ретроспективно при анализе анамнестических сведений.

3.2. Клинико-генеалогический анализ нервно-мышечной дистрофии спорадического и семейного характера

Исследование состояния здоровья детей с ПМД на первом этапе включало анализ особенностей онтогенеза, определяемых по данным генеалогического, биологического и социального анамнеза.

При сборе анамнеза незначительная часть данных оказалась недоступной, так как во многих случаях в клинике находились родственники второй линии, в т.ч. бабушка, приемные родители, которые не смогли предоставить часть данных, в других случаях родители не могли ответить на некоторые вопросы, и также были случаи, когда родители не хотели предоставлять некоторые данные по собственному желанию, что, с этической точкой зрения, допустимо при проведении исследования.

Говоря о здоровье ребенка, необходимо рассматривать эту проблему в совокупности со здоровьем его родителей, поэтому особое внимание уделялось генеалогическому анамнезу: собирались сведения о трех-четырех поколениях.

Под нашим наблюдением находилось 6 (14,2) больных женского пола в возрасте от 2 лет 8 мес до 18 лет с выраженными клиническими проявлениями псевдогипертрофических ПМД. Известно, что наличие признаков заболевания у девочек может быть обусловлено, как манифестиацией аутосомно-рецессивных вариантов псевдогипертрофических ПМД, так и возникновением заболевания у гетерозиготных носительниц мутации в гене дистрофина в результате количественных или структурных перестроек X-хромосомы.

Средний возраст 42 матерей детей с ПМД на момент родов составил $27,36 \pm 5,59$ лет. У 42 детей с ПМД в среднем было $0,85 \pm 0,78$ родных братьев и сестер.

В результате анализа анамнестических данных нашего исследования были получены нижеследующие результаты. Общее число родов у 42 матерей до момента госпитализации детей составляло в среднем $1,78 \pm 0,76$. Среднее число абортов у 42 матерей составляло $0,65 \pm 1,5$ и среднее число выкидышей у 42 матерей – $0,33 \pm 0,77$.

По данным опроса 42 матерей детей с ПМД, у 19 (26,76%) матерей наблюдались отклонения в течении беременности (анемия, угроза выкидыша, токсикоз, инфекции и др.). У 33 (48,5%) из 42 матерей детей роды были физиологичные, 20 (29,4%) детей родились с помощью кесарева сечения, у 11 (16,2%) детей роды были со стимуляцией и 4 (5,9%) детей родились с помощью выдавливания. У 9 (12,5%) из 42 детей с ПМД установлена родовая травма в анамнезе.

Наибольший процент 2 (25%) родовой травмы обнаружен в группе детей с

врожденной ПМД, у (25%) ребенка с ПМД Дюшена и у (14,6%) детей ПМД Беккера. Из 42 детей с ПМД (18,1%) перенесли асфиксию во время родов. Асфиксия была отмечена среди (30%) детей с ПМД Эрба-Рота.

Анализ сопутствующей патологии у 42 ребенка с ПМД показал, что у 16 (22,5%) в анамнезе была желтуха новорожденных. По данным анамнеза детей о перенесенных инфекциях установлено, что (50%) из 42 детей с ПМД не болели детскими инфекциями; (4%) детей с ПМД перенесли ветрянную оспу; (1,4%)- ветрянную оспу и скарлатину и (1,4%) детей болели коклюшем.

Из 42 детей с ПМД у 80% других заболеваний из анамнеза не выявлено (за исключением детских инфекций). 8,3% детей болели ангиной, 2,8% детей – бронхитом, 2,8% детей – ангиной и бронхитом, 2,8% детей перенесли цитомегаловирусную инфекцию и 1,4% ребенок болел циститом.

У 15,5% детей из 42 детей с ПМД из-за повышения уровня трансаминаз в крови (что было связано с наличием у них нейромышечного заболевания), был поставлен ошибочный диагноз – гепатит.

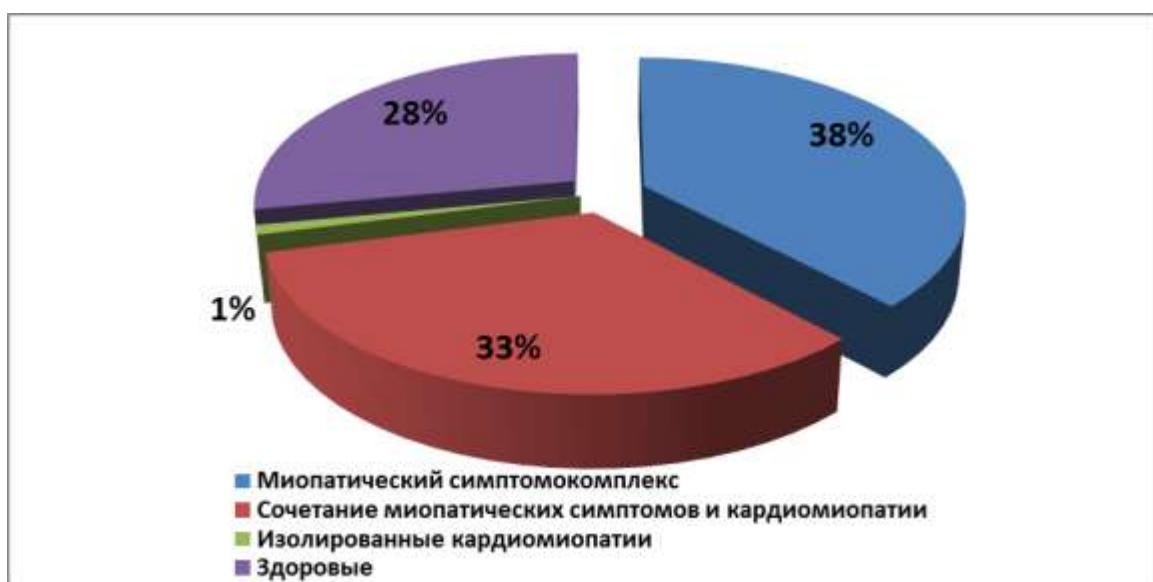
Среди 42 детей с ПМД у 13,0% детей выявлялась аллергия на продукты питания и у 13,0% – аллергические реакции на лекарственные препараты.

У 7 из 18 носительниц (38 %) выявлялись только миопатический симптомокомплекс наряду с умеренно выраженными псевдогипертрофиями икроножных мышц, у 6 больных (33,3 %) наблюдалось сочетание миопатического симптомов и кардиомиопатии. Лишь у 1 носительницы (5,5 %) были выявлены изолированные признаки кардиомиопатии.

Мать не является носителем заболевания в 1/3 из всех случаев МДД, но она может иметь гонадный мозаицизм, характерный для этой болезни . В этом случае велика вероятность болезни и у последующих детей . В настоящее время отсутствуют методы скрининг-диагностики на наличие гонадного мозаицизма у женщин дорождения первого ребенка с этим

заболеванием, в большинстве случаев матери узнают о наличие гонадного мозаичизма только при рождении ребенка с МДД. Учитывая, что клинические симптомы заболевания замечают обычно к 5 годам, вероятность рождения второго и третьего ребенка с этим же заболеванием в течение этого промежутка очень велика.

Диаграмма 3.3. Частота встречаемости отдельных клинических признаков у гетерозиготных носительниц. (матерей пробандов).



Анализ родословной показал, что наибольшая отягощенность анамнеза по нейромышечным заболеваниям обнаружена в группе ПМД Дюшена (59,5%), 12,5% приходится на другие формы ПМД (различия достоверны, $p=0,004$). При проведении исследования уделялось внимание данным акушерского анамнеза до наступления настоящей беременности. Все дети с ПМД ($n=42$) родились в среднем от $2,44\pm2,31$ беременности матери (данные представляются).

Рисунок 3.2. Родословная больного ПМД Дюшена, спорадической формы.

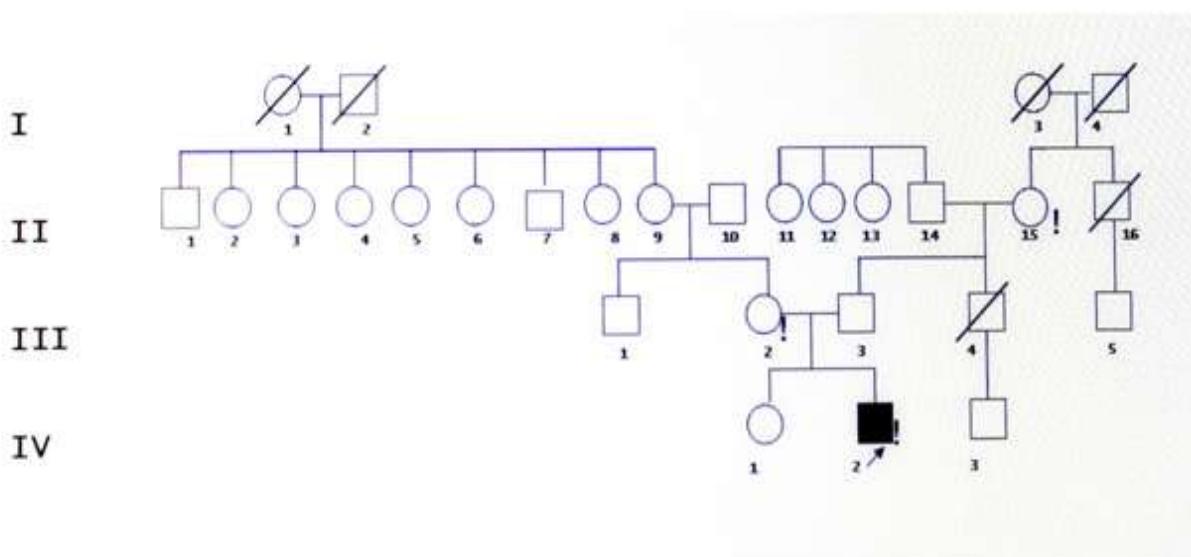
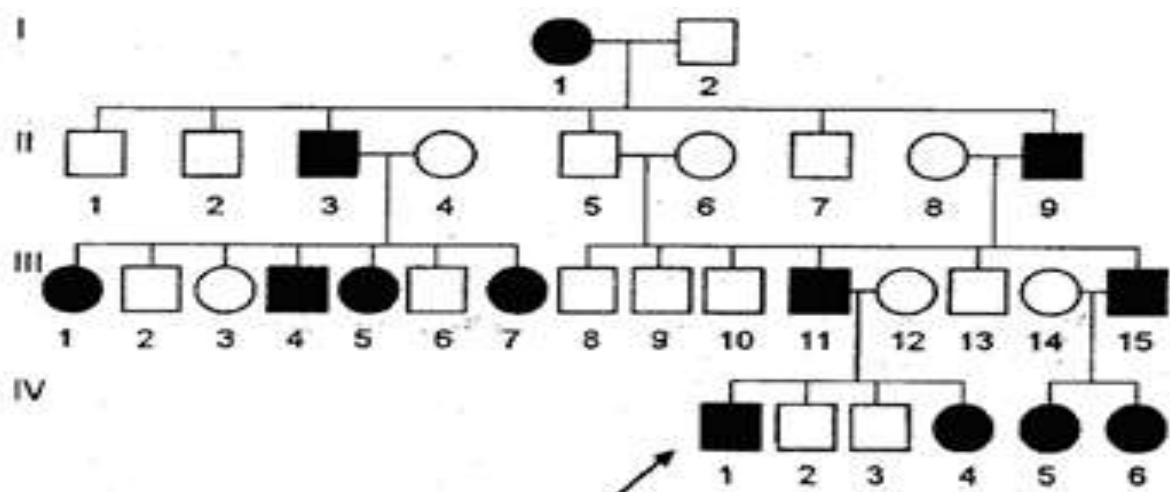


Рисунок 3.3. Родословная больного с семейной формой ПМД.

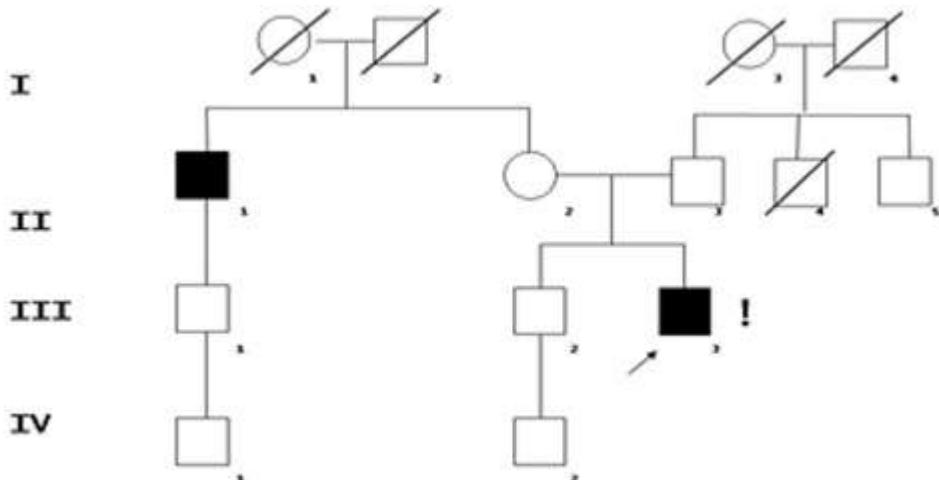


Медико-генетическое консультирование (МГК) отягощенных семей является необходимым этапом при проведении обследования пробандов с псевдогипертрофическими вариантами ПКМД. МГК традиционно включает три основных этапа. Наиболее важным из них является первый, диагностический этап, от успешности проведения которого зависит эффективность консультирования в целом. На основании результатов собственных исследований и анализа литературных данных нами усовершенствована методика проведения двух основных этапов МГК, направленных на диагностику и дифференциальную диагностику

различных генетических вариантов псевдогипертрофических ПМД и модифицированы таблицы расчетов риска рождения больного ребенка в семьях с аллельными вариантами ПМДД.

При анализе родословной семьи А. (рис.3,4) оказалось, что признаки ПМД имеются не только у probanda, но и у дяди по линии матери. Проявления заболевания у других сибсов, равно как и у других родственников, включая родителей probanda, отсутствовали, что затруднило определение типа наследования.

Рисунок 3.4. Родословная больного с ПМД.

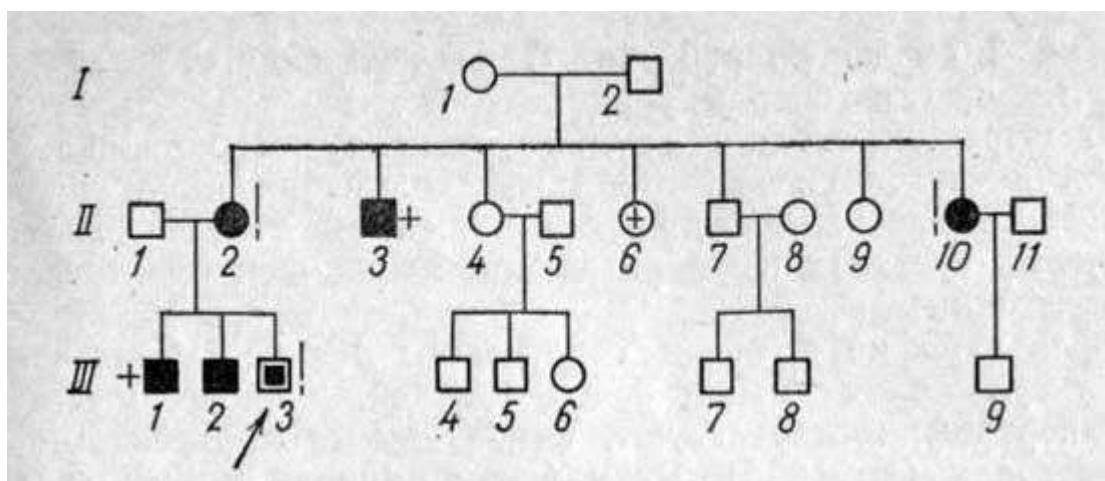


При аутосомно-доминантном типе наследования вероятность рождения ребенка (любого пола), который заболеет ПМД, составляет 50%. При X сцепленном доминантном типе наследования все дочери больного отца будут больны, а сыновья – здоровы.

Анализ данной родословной дал следующие результаты. II-2 — мать больного, 35 лет; с 18 лет отмечает мышечную слабость, начавшуюся с правой руки, которая в последующем распространилась на все конечности. Заболевание развилось во время 1-й беременности, протекало вначале легко. Во время 2-й беременности наступило резкое ухудшение, развился парез с атрофиями в ногах. С 35 лет она не может самостоятельно

передвигаться. Объективно: вялый тетрапарез без сухожильных ретракций и псевдогипертрофий. Мышцы лица интактны.

Рисунок 3.5. Родословная семьи с X-сцепленной миодистрофией.



II-3 — брат матери; умер в возрасте 10 лет внезапно, у него отмечались слабость и искривление позвоночника.

II-4 — сестра матери, 30 лет, имеет 3 детей; она сама и ее дети здоровы (сестра осмотрена в клинике).

II-6 — здоров.

II-10 — младшая сестра матери, 20 лет; при осмотре жалоб не предъявляла, считала себя совершенно здоровой. При исследовании была выявлена четкая, хотя и сравнительно еще легкая картина миодистрофии с преимущественным поражением мышц плечевого пояса и проксимального отдела рук. Очень легко страдают мышцы лица. В III поколении: у всех трех сыновей с 7-летнего возраста развивается прогрессирующая мышечная слабость и резко выраженное искривление позвоночника.

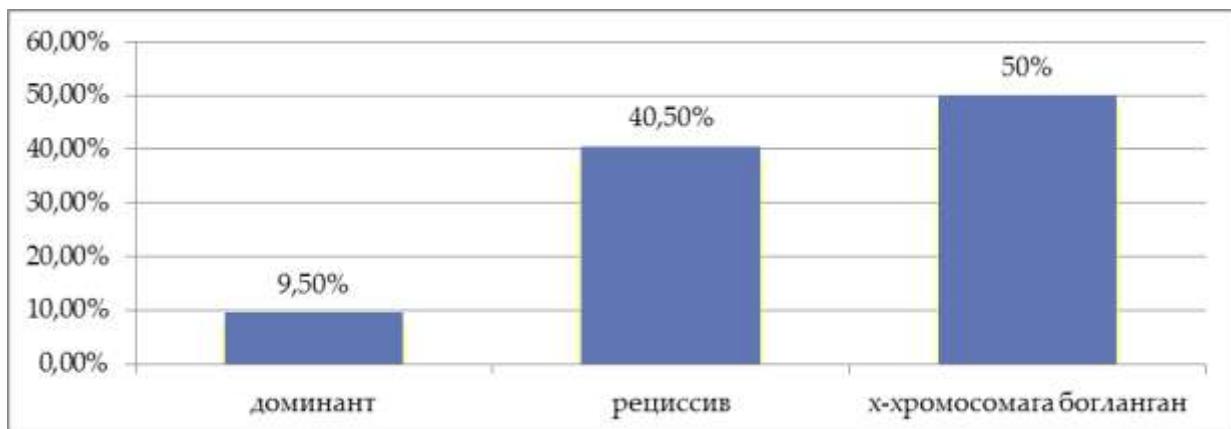
Общее состояние пробанда (III-3) удовлетворительное, но он пониженного питания (масса тела 30 кг), под глазами «синева». Пульс 76 в минуту, ритмичен, АД 130/78 Па (100/60 мм рт. ст.), тоны сердца звучные, систолический шум на верхушке. Печень выступает на 2 см из подреберья. Полиаденопатия. Увеличены миндалины. Зев слегка гиперемирован.

Резко выражен сколиоз грудного отдела позвоночника. Голова находится в состоянии некоторой гиперэкстензии и наклонена влево. Резко ограничена подвижность в шейном отделе позвоночника и в плечевых суставах из-за ретракций мышц шеи и плечевого пояса. Плоскостопие.

Грубые атрофии в мышцах плечевого пояса. Выраженные ретракции в сухожилиях мышц бедер, голеней, длинных мышц спины. Псевдогипертрофии отсутствуют. Сгибательные контрактуры в локтевых суставах (до 100°). Руки вверх поднять может только до горизонтального уровня из-за контрактур в плечевых суставах.

В результате полного исследования данному больному был выставлен диагноз, X сцепленная с хромосомой ПМД Дюшена.

Диаграмма 3.4. Анализ типа семейного наследования ПМД.



Анализ родословных в нашем исследовании при исследовании 25 семей с различными формами ПМД определилось, что в 9,5% случаев заболевание проявлялось доминантно в 40,5% рецессивно, и в 50% сцеплено с Х-хромосомой. Необходимо отметить, что с большей частотой данная форма заболевания была семейной и клинически проявлялась в раннем возрасте и протекала прогрессирующе и более злокачественно.

Однако в части случаев (в нашей выборке количество таких больных не превышает 3 %) возникает необходимость продолжения диагностического поиска оставшихся четырех генетических вариантов ПМД.

С этой целью нами предложен следующий алгоритм диагностики ПМД с аутосомно-рецессивным типом наследования. Учитывая результаты собственных исследований, а также литературные данные, свидетельствующие об отсутствие значимых клинических, биохимических, электромиографических признаков, позволяющих уверенно дифференцировать ПМДД и псевдогипертрофические варианты ПМД, основой для предложенного диагностического алгоритма этой группы заболеваний явились литературные данные о частотах встречаемости отдельных генетических вариантов.

Нами показано, что 27,8 % обследованных больных женского пола возникновение выраженных клинических проявлений псевдогипертрофических вариантов ПМД было обусловлено наличием мутации в гене дистрофина в гетерозиготном состоянии. В связи с этим дифференциальная диагностика у пациенток женского пола должна быть направлена в первую очередь на исключение гетерозиготного носительства патологической мутации в гене дистрофина.

3.3. Нейрофизиологические и биохимические особенности нервно-мышечной дистрофии спорадического и семейного характера

Электронейромиография это метод с применением стандартных накожных регистрирующих электродов, стимулирующих биполярных электродов; Игольчатая ЭМГ с применением концентрических игольчатых электродов, включая одноразовые - выявляет изменение потенциалов двигательных единиц по первично-мышечному типу и спонтанную активность в виде потенциалов фибрилляций и положительных острых волн [Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д.. 2002];

Диаграмма 3.5. Анализ результатов ЭНМГ.

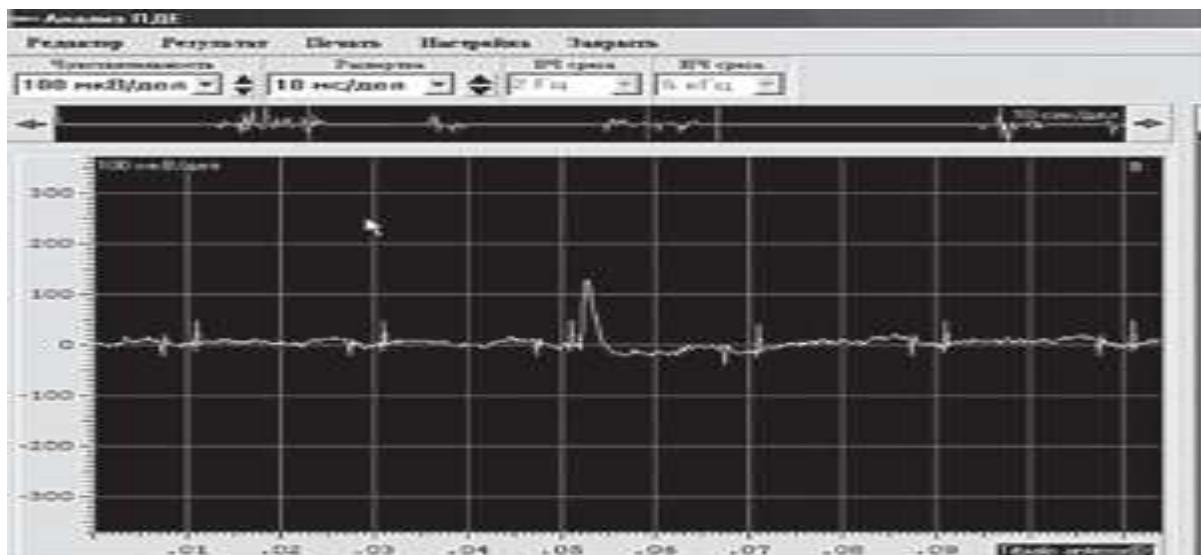
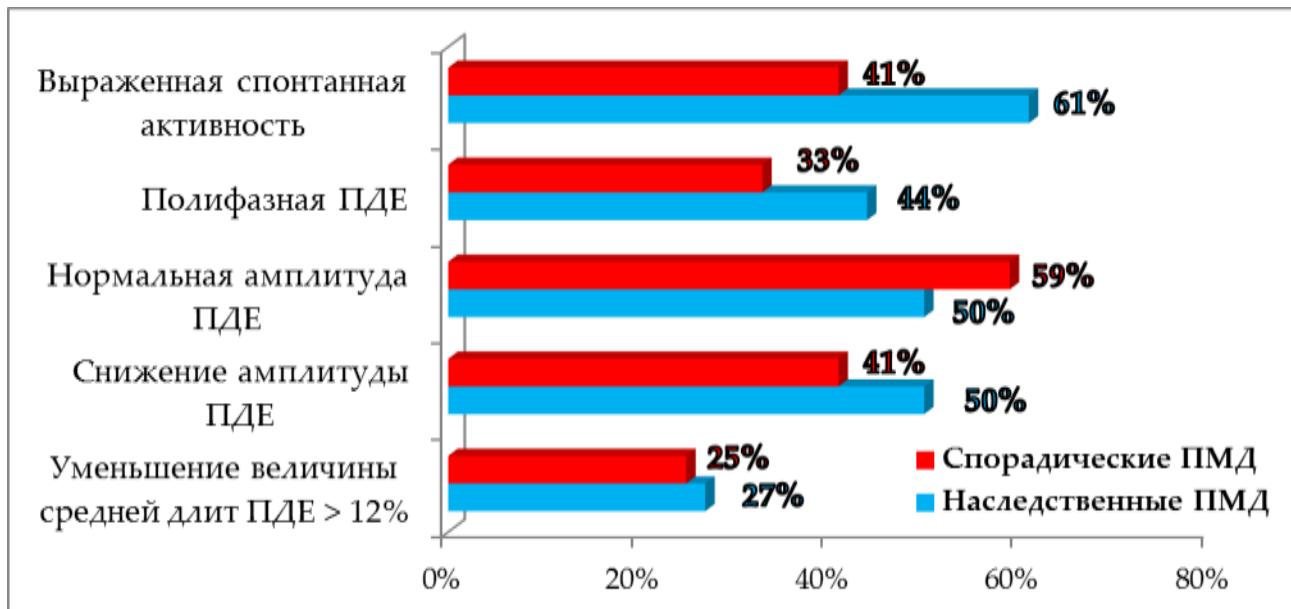


Рисунок 3. Больной Д., 4 лет. Диагноз: прогрессирующая мышечная дистрофия, форма Дюшенна

Наибольшая выраженность спонтанной активности в виде потенциалов фибрилляции отмечается при быстропрогрессирующих формах миодистрофии (формы Дюшенна, Эрба — Рота и др.), (61% и 41%) при семейной и спорадических формах заболевания.

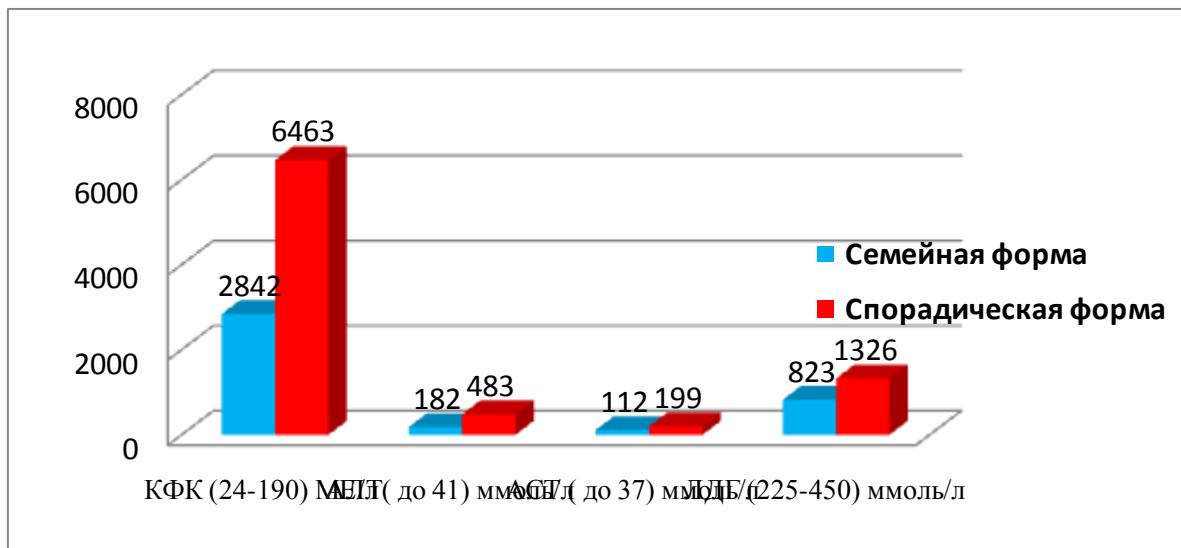
Для нейронального (переднерогового) типа поражения характерно:

— увеличение длительности и амплитуды ПДЕ, причем у пациентов со спинальной было выявлено значительное увеличение длительности (59%

и более), амплитуды ПДЕ (до 3000–5000 мкВ при норме 350–600 мкВ), у детей с спорадической формой ПМД.

— доли полифазных потенциалов (до 61 %) у детей с семейной формой ПМД.

Диаграмма 3.6. Результаты биохимического анализа у детей с ПМД в группах исследования.

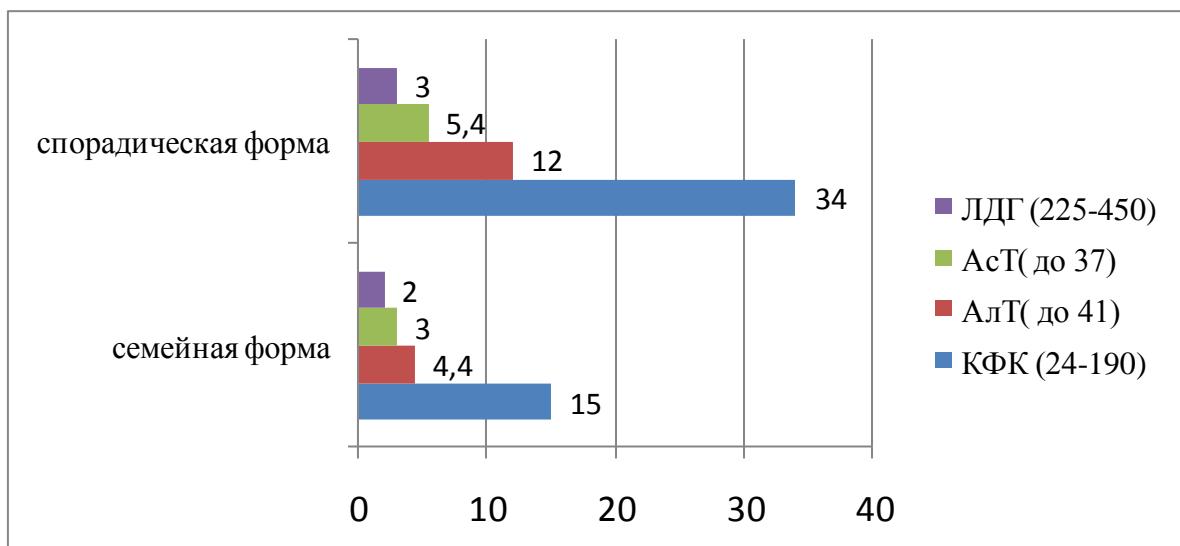


Была установлена зависимость результатов биохимического анализа крови от различных форм ПМД. Так, уровень повышения КФК в крови зависел от типа ПМД (корреляционная связь достоверна, $p=0,001$). Самый высокий уровень КФК в крови было отмечен у детей с ПМДД (в среднем $15631,25\pm13422,80$ Ед/л). На втором месте— дети с ПМД Беккера (в среднем $5097,00\pm7035,99$ Ед/л), далее – ПМД Эрба-Рота (в среднем $4081,40\pm6041,95$ Ед/л), ПМД Ландузи-Дежерина (в среднем $908,0\pm83,44$ Ед/л). Было установлено, что уровень АСТ (корреляционная связь достоверна, $p<0,001$), АЛТ (корреляционная связь достоверна, $p<0,001$) и ЛДГ (корреляционная связь достоверна, $p<0,001$) в крови также связан с типом ПМД. Самый высокий уровень АСТ в крови отмечен у детей с ПМДД (в среднем $193,98\pm69,80$ МЕ/л), ПМД Эрба-Рота (в среднем $96,30\pm61,39$ МЕ/л), ПМД Беккера (в среднем $53,00\pm11,31$ МЕ/л) и ПМД Ландузи-Дежерина (в среднем $36,25\pm18,13$ МЕ/л).

Самый высокий уровень АЛТ в крови был также отмечен у детей с ПМДД (в среднем $229,12 \pm 81,82$ МЕ/л). За этим (по мере понижения) следовали дети с ПМД Эрба-Рота (в среднем $132,10 \pm 103,98$ МЕ/л), ПМД Ландузи-Дежерина (в среднем $42,50 \pm 13,43$ МЕ/л), ПМД Беккера (в среднем $34,23 \pm 13,74$ МЕ/л).

Самый высокий уровень ЛДГ в крови был отмечен также у детей с ПМДД (в среднем $1512,55 \pm 549,41$ Ед/л). ПМД Эрба-Рота (в среднем $1006,40 \pm 520,49$ Ед/л), ПМД Ландузи-Дежерина (в среднем $635 \pm 363,45$ Ед/л) и ПМД Беккера (в среднем $586,88 \pm 214,28$ Ед/л).

Диаграмма 3.6. Соотношение увеличения биохимических показателей крови в группах исследования по отношению к норме.



При проведении анализа биохимических показателей крови в группах исследования в сравнении с нормой, определилось достоверное увеличение показателей КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ в группе исследования с спорадической формой ПМД.

Выводы к главе III

Таким образом, анализируя клинико-неврологические проявления ПМД в нашем исследовании можно сделать выводы, семейные формы данного заболевания проявляются в раннем возрасте. Течение быстро

прогрессирующее, злокачественное. К 8-10 годам большинство детей нуждается в ортопедических аппаратах; к 12 годам большинство детей не могут ходить. Первые признаки заболевания проявляются в 1-3 года жизни слабостью мышц тазового пояса. Уже на 1-м году обращает на себя внимание отставание детей в моторном развитии. Они, как правило, с задержкой начинают садиться, вставать, ходить. Движения неловкие, при ходьбе дети неустойчивы, часто спотыкаются, падают. В 2-3 года появляются мышечная слабость, патологическая мышечная утомляемость, проявляющаяся при физической нагрузке - длительной ходьбе, подъеме на лестницу, изменение походки по типу «утиной». Вставание происходит поэтапно с активным использованием рук - «взбиение лесенкой» или «взбиение по самому себе». Типичные жалобы родителей — это ходьба детей на пальцах и частые падения. Задержка темпов двигательного развития определилась ретроспективно при анализе анамнестических сведений. Анализ родословных в нашем исследовании при исследовании 25 семей с различными формами ПМД определилось, что в 9,5% случаев заболевание проявлялось доминантно в 40,5% рецессивно, и в 50% сцеплено с Х-хромосомой. Необходимо отметить, что с большей частотой данная форма заболевания была семейной и клинически проявлялась в раннем возрасте и протекала прогрессирующе и более злокачественно. При проведении анализа биохимических показателей крови в группах исследования в сравнении с нормой, определилось достоверное увеличение показателей КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ в группе исследования с спорадической формой ПМД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирующие мышечные дистрофии – группа наследственных заболеваний, начинающихся в большинстве случаев в детстве (реже – позже) и характеризующаяся мышечной слабостью, атрофиями мышц и прогрессирующим течением вследствие прогрессирующей дегенерации мышечных волокон. В настоящее время не существует препаратов для полного излечения мышечных дистрофий, назначают только поддерживающую терапию. Интенсивные физические нагрузки детям с ПМД противопоказаны, в связи с чем актуальна проблема разработки новых реабилитационных технологий, с учетом выявленных особенностей в состоянии здоровья детей с ПМД и совершенствование системы раннего выявления факторов риска ПМД

На первом этапе исследования дети с ПМД были распределены на подгруппы в зависимости от типа ПМД: наибольшее количество составляли дети с МДД – (50,5%), (24%) – дети ПМД Эрба-Рота, (13%) – ПМД Беккера и (12,5%) – ПМД Ландузи-Дежерина.

Характерными симптомами прогрессирующих мышечных дистрофий в нашем исследовании являются мышечная слабость у детей в 1 группе исследования (22%) и у детей 2 группы исследования (16%) и атрофия мышц, также проявлялась у детей с семейной формой заболевания (6%) а у детей спорадической формой заболевания не отмечалось. В результате гипотонии мышц дети поздно начинают ходить, быстро утомляются, неуклюжи в ходьбе, спотыкаются при беге, часто падают, с трудом поднимаются по лестнице, данные клинические проявления заболевания с одинаковой частотой проявлялись в обеих группах исследования.

Двигательные нарушения постепенно прогрессируют. Псевдогипертрофия икроножных мышц создает обманчивое впечатление о сохранности мышечной силы и даже радует родителей. Псевдогипертрофии мышц

могут развиваться также в ягодичных, дельтовидных мышцах, мышцах живота и языка. Дети не привлекали внимания специалиста до тех пор, пока проксимальная мышечная слабость не становилась настолько выраженной, что затрудняла вставание ребенка с пола и определяла к утиный типу ходьбы, возникает миопатическая утиная походка в группе с семейной формой заболевания (7%) и спорадической формой заболевания (9%), и использование миопатических приемов "взбириания по себе" (симптом Говерса), у детей с семейной формой заболевания в (7%) и спорадической формой заболевания (11%).

Обязательными для детей с ПМД являлись: определение КФК, биопсия мышечной ткани; по показаниям – анализ ДНК.

На основании анализа данных генеалогического, биологического анамнеза, клинических осмотров были выявлены особенности состояния здоровья детей с различными типами ПМД и установлена корреляционная зависимость:

- типов ПМД от пола детей (различия достоверны, $p<0,001$). Так, все дети с МДД и ПМД Беккера были мальчиками; а все дети с ПМД Ландузи-Дежерина были девочками. В группе с врожденной ПМД и ПМД Эрба-Рота присутствовали оба пола. Это можно объяснить тем, что МДД и ПМД Беккера наследуются по рецессивному, поэтому болеют чаще мальчики. ПМД Ландузи-Дежерина наследуется чаще по аутосомно-доминантному типу, при котором болеют обычно оба пола, хотя у девочек это заболевание отмечается раньше, чем у мальчиков. ПМД Эрба-Рота наследуются чаще по аутосомно-рецессивному типу наследования, при котором оба пола болеют одинаково;
- типов ПМД от наличия отягощённого анамнеза по нейромышечным заболеваниям (различия достоверны, $p=0,004$). Отягощённый анамнез встречается чаще среди детей с наследуемыми по рецессивному, сцепленному с Х-хромосомой типами (ПМД Дюшена).

Кроме того, была выявлена зависимость результатов биохимического анализа крови от типов ПМД. Так, уровень повышения КФК в крови зависел от типа ПМД (корреляционная связь достоверна, $p=0,001$). Чрезмерное повышение КФК отмечен у детей с МДД, а при остальных формах ПМД отмечен умеренное повышение КФК тоже.

Выявленные особенности генеалогического, биологического анамнеза детей, особенности состояния здоровья детей с ПМД, данные лабораторных и инструментальных исследований могут способствовать ранней диагностике и реабилитации детей с ПМД, повышению их качества жизни, предотвращению осложнений; а также помогут избежать врачебных ошибок.

ВЫВОДЫ

1. При анализе частоты встречаемости ПМД в 59,5% составляло по семейному типу, 40,5% по спорадическому типу. В результате клинико-неврологических обследований показатели неврологических нарушений в группах ПМД спорадического и семейного характера проявлялась выраженными изменениями в обеих группах, но более выраженные изменения у больных с семейным типом.
2. В результате генеалогического анализа в семейных ПМД выявлено в 50% случаев сцепленная с X-хромосомой, 9,5% аутосомно-доминантный и 40,5% аутосомно-рецессивные типы передачи.
3. По электронейромиографическим показателям, снижения потенциала двигательных единиц в семейном типе явно преобладала над спорадическом составляя 50% и 41% соответственно.
4. По результатам биохимических обследований крови показатели КФК, АлТ, АсТ, ЛДГ в обеих группах оказалось намного выше нормы, особенно в спорадической группе, что указывает более выраженные нарушение обмена веществ, в частности в мышцах в спорадической группе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения диагностики ПМД в областных скрининг центрах определять КФК, ЛДГ в биохимических лабораториях.
2. Обеспечить электронейромиографическими оборудованием дальнних областей страны.
3. Провести объяснительные работы среди населения по предотвращению родственных браков.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. «Изучение региональных особенностей прогрессирующих мышечной дистрофии у детей Хорезмской области» Ражабова Ш.А, Максудова Х.Н. Педиатриянинг долзарб муамолари Республика илмий-амалий конференцияи тезислар туплами. Тошкент 2013. (158-159)
2. Meeting frequency and characteristics of progressive muscul dystrophy in a Urgench city. Rajabova Sh.A., Maksudova H.N.,Babajanova U.T. Ёш олимларнинг «Соглом бола йили» га багишланган «XXI аср-интелектуал авлод асри» шиори остидаги «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавдусидаги илмий-амалий анжумани тезислар туплами. Тошкент-2014.(12 бет)
3. Применение препарата Метакартин в лечение прогрессирующей мышечной дистрофии». Ражабова Ш.А, Максудова Х.Н. Ёш олимларнинг «Соглом бола йили» га багишланган «XXI аср-интелектуал авлод асри» шиори остидаги «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавдусидаги илмий-амалий анжумани тезислар туплами. Тошкент-2014.(194 бет)
4. Клинико-биохимические особенности прогрессирующих мышечных дистрофий. Ш.А Ражабова, Х.Н Максудова, У.Т Бабажанова. Неврология 2/2014(98 л).
5. Прогрессивланувчи мушак дистрофияси. Максудова Х.Н., Ражабова Ш.А. Хамшира илмий-амалий, тиббий-маърифий журнал(20 бет).
6. Оптимизация терапии прогрессирующих мышечной дистрофии. Х.Н Максудова, Ё.Н. Маджидова, Ш.А Ражабова, У.Т Омонова. Неврология 3/2014(31-32 л).

7. Клинико-диагностические особенности прогрессирующих мышечных дистрофий. Х.Н Максудова, Ш.А Ражабова Неврология 4/2014(52-54 л).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

I. Произведения Президента Республики Узбекистан И.А. Каримова

1. Асосий вазифамиз – ватанимиз тараққиёти ва халқимиз фаровонлигини янада юксалтиришдир.-Т., 2010.- 69с.
2. Узбекистан на пороге достижения независимости- Т., 2011.
3. Концепция дальнейшего углубления демократических реформ и формирования гражданского общества в стране.// Доклад Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на совместном заседании Законодательной палаты и Сената Олий Мажлиса Республики Узбекистан. 2010 г

II. Основная литература

- 4.Бадалян Л. О., Темин П.А., Калинин В.А. и др. Прогрессирующая миодистрофия с контрактурами и злокачественным течением - вариант болезни Эмери-Дрейфуса Журн. невропатологии и психиатрии 90:3, 1990
5. Бадалян Л.О. Невропатология, М., 2008
- 6.Г.К.Садикова «Детская неврология» 2008г. стр 204.
7. Баранов В.С. Соросовский образовательный журнал, № 3, 1999
- 8.Ё.Н.Мажидова, У.Т.Омонова «Организация клинико-генетического исследования мышечной дистрофии Дюшена в Узбекистане.» Неврология 2014г № 2,стр95.
9. Гаусманова - Петрусевич И. Мышечные заболевания. Польск. Госуд. Мед. Изд. - Варшава, 2001.

III. Дополнительная литература

10. У.Т.Омонова «Оценка мышечной силы пациентов с мышечной дистрофией Дюшена в Узбекистане». Неврология 2014г.,2 стр 97.
11. Ё.Н.Мажидова,У.Т.Омонова. «Наследственные заболевания нервной системы: проблема клинического полиморфизма и перспективы исследований у детей.» Неврология 2013г. № 1,стр35.
- 12.Дадали Е.О., Мальмберг С.А., Подагова Е.В., Поляков А.В., Петрухин А.С. Особенности клинических проявлений прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшена у гетерозиготных носительниц мутации в гене дистрофина// Российский медицинский журнал. - 2007. - № 3. - С.18-21.
13. Джуррабекова А.Т., Хамркулова Ф.М., Юлдашева З.Т. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшена, новый подход к лечению// Умумий амалиёт доктори ахборотномаси. - 2006. - №1-2. - С.59-61.
14. Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко Л.Ф. Медикаментозное и немедикаментозное лечение кардиомиопатии и пневмопатии при прогрессирующих нервно-мышечных заболеваниях у детей// Таврический медико-биологический вестник.-2009. - Т.12, №2. - С. 46.
15. Подагова Е.В., Мальмберг С.А., Дадали Е.Л. Псевдогипертрофические прогрессирующие мышечные дистрофии: алгоритмы диагностики // XIV Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». -М. - 2007.
16. Шаймурзин М.Р., Евтушенко С.К. Новые современные технологии в терапии нервно-мышечных заболеваний, направленных на замедление их прогрессирования// Вестник физиотерапии и курортологии.- 2010.- №6. - С.40-41.
- 17.И.Н.Крахмалева,Н.Липатова,С.С.Шишкин,Н.И.Шаковская»Структура дистрофенного гена у больных миодистрофией Дюшена» Журнал невропатологии и психиатрии. 1993г. № 3,стр41-43.

- 18.Белозеров Ю.М., Никанорова М.Ю., Перминов В.С., Страхова О.С. Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса. Журн. Альманах клинической медицины. Актуальные вопросы практической неврологии, № 4, М., 2001.
- 19.Горбунова В.Н., Савельева Е.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология. — СПб.: Интермедика, 2000. — Ч. 1.
- 20.Гринио Л.П. Атлас нервно-мышечных болезней - М.: Издат. дом АНС, 2004.
- 21.Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Неврология, 2009.
- 22.Гусев Е.И., Никифоров А.С. Общая неврология, 2007
- 23.Евграфов О.В., Макаров В.Б. ДНК-диагностика наследственных заболеваний. Итоги науки и техники: Генетика человека 9; 2001.
- 24.Евтушенко С.К., Евтушенко И.С., Новые современные технологии в терапии нейромышечных заболеваний, направленные на замедление их прогрессирования. Международный неврологический журнал № 4(26) 2008.
- 25.Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М., 2002
- 26.Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Молекулярные основы прогрессирующих мышечных дистрофий Журнал неврологии и психиатрии. — 1998. — № 10.
- 27.Казаков В.М. Клинико-молекулярно-генетическая классификация мышечных дистрофий (научный обзор с комментариями) Неврол. журнал. — 2001 — № 3.
- 28.Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Ст-Петербург: Интермедика 1999.

- 29.Карпович Е.И., Казакова Л.В., Колбасова Л.В. и др. Случай прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса. Журн неврол психиат 98: 10, 1998.
- 30.Крахмалева И.Н., Липатова Н.А., Шишкун С.С. и др. Генетика 1999.
- 31.Лечение нервных болезней, под ред. В.К. Видерхольда, пер. с англ., М., 2004
- 32.Лобзин В. С., Сайкова Л. А., Шиман А. Г. Нервно-мышечные болезни. — СПб.: Гиппократ, 2000. — С. 138—144.
- 33.Лобзин В.С. и др. Восстановительная и корригирующая терапия нервно-мышечных заболеваний, Л., 2002.
- 34.Максимова Н. Р. И. А. Николаева М. Н. Коротов Т. Икеучи О. Онодера М. Нишизава С. К. Степанова Х. А. Куртанов А. Л. Сухомясова А. Н. Ноговицына Е. Е. Гуринова В. А. Степанов В. П. Пузырев Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика окулофарингеальной дистрофии в республике Саха (Якутия) журн. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова №6, 2008
- 35.Мальмберг С.А. и соавт. Конечностно-поясная мышечная дистрофия: случай ранней детской формы у 2 сибсов. Практическая неврология. - М., 2001.
- 36.Мальмберг С.А., Петрухин А. С., Широкова В.И. Мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса. Неврол журн, 1, 2000
- 37.Новиков П.В., О.В. Евграфов ДНК-диагностика наследственных заболеваний у детей в Российской Федерации: состояние и проблемы Российский вестник перинатологии и педиатрии, N5,1999
- 38.Под ред. В.Т. Лапшиной. Сборник рецептур блюд и кулинарных изделий диетического питания / М.: Хлебпродинформ, С. 632.2002.
- 39.Под ред. Н. А. Шнайдер и др. Миотония: Руководство для врачей /— М.: НМФ "МБН", 2005.
- 40.Руденская Г.Е., Тверская С.М., Чухрова А.Л. и др. Разнообразие болезней, обусловленных мутациями гена LMNA. Мед генетика 2004.

41. Спиричев В.Б. Витамины-антиоксиданты в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Витамин Е // Вопр. питания. 2003. № 6. С. 45—51.
42. Сухомясова А.Л. Аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия в Республике Саха (Якутия): Автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 2005.
43. Тверская С.М., Руденская Г.Е., Чухрова А.Л., Поляков А.В. ДНК-диагностика прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса. Журн неврол психиат; 103: 6, 2003.
44. Темин П.А., Белозеров Ю.М., Никанорова М.Ю., Страхова О. С. Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса. В кн.: Наследственные болезни нервной системы. Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. М: Медицина 1998.
45. Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Емельянова Н.В. Биомеханика дыхания у больных с прогрессирующими мышечными дистрофиями Журн. неврол. и психиатрии.— № 8— 2000.
46. Умаханова Р. С. С. Жилина Г. Р. Мутовин Клинический полиморфизм прогрессирующей мышечной дистрофии Эрба – Рота. журн. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова №9, 2005
47. Шаховская Н.И. Генетическая гетерогенность миопатии Дюшенна - Беккера и организация медицинской помощи детям с этим заболеванием в Московском регионе: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2000.
48. Шишкин С.С. Наследственные нервно-мышечные болезни. М: Изд-во ВИНИТИ, 1997.
49. Шишкин С.С. Современные представления о механизмах реализации генетической информации и их нарушениях при некоторых видах менделирующих болезней. В сб.: Теоретические и прикладные проблемы медицинской генетики. М: Изд-во МОИП 1998.
50. Шишкин С.С., Калинин В.Н. Медицинские аспекты биохимической и молекулярной генетики. М: Изд-во ВИНИТИ, 1999.
51. Шишкин С.С., Ковалев Л.И. Журн невропатол и психиат №3;1998.

- 52.Шишкин С.С., Н.И. Шаховская, И.Н. Крахмалева Клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность и проблемы патогенеза первичных миопатий Неврология, №2,2002.
- 53.Шишкин С.С., Шаховская Н.И., Лунга И.Н. и др. Наследственные нервно-мышечные заболевания, некоторые проблемы оказания помощи больным и отягощенным семьям. В кн.: Многоликость современной генетики человека. Под ред. С.С. Шишкина. М - Уфа: Изд-во Гилем 2000.
- 54.Шнайдер Н.А., Бахтина Е.А., Макарова Л.Г. и др. Роль селена в питании больных с дистрофической миотонией // Вестник НГУ. — 2008. — № 1. — С. 91-96.
- 55.Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии, 2003
- 56.Яхно Н.Н., Штульмен Д.Р., Мельничук П.В. Болезни нервной системы: В 2 т. — М.: Медицина, 2001.

Зарубежная литература.

- 57.Adzija D. et al - A prospective cardiological study in patients with progressive muscular dystrophy Duchenne type in Belgrade - Acta Cardiologica- 1994.
- 58.Ahn A.H., Kunkel L.M. The structural and functional diversity of dystrophin Nature Genet. — 1998.
- 59.Aminoff M.J., Beckley D.J., McIlroy M.B. Autonomic function in myotonic dystrophy // Arch. Neurol. — 2001. — Vol. 42. — P. 16.
- 60.Backman E., Henriksson K.G. Neuromusc Disorders, 1995.
- 61.Bashir R. et al. A gene for autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 2. Hum. Molec.Genet. 1994.
- 62.Bashir R., Britton S., Strachan T. et al. Nat Genet 20; 1998.
- 63.Bassez G., Attarian S., Laforet P. et al. Proximal myotonic myopathy (PROMM): clinical and histology study // Rev. Neurol. — 2001. — Vol. 157. — P. 209-218.
- 64.Beauchamp J.R. Morgan J.E., Pagel C.N. et al J. Cell Biol, 1999.

65. Becher M. W., Morrison L., Davis L.E. et al. Oculopharyngeal Muscular Dystrophy in Hispanic New Mexicans. *JAMA* 2001.
66. Bejaoui K., Hirabayashi K., Hentati F. et al. *Neurology* 1995.
67. Blumen S.C., Brais B., Korczyn A.D. et al. Homozygotes for oculopharyngeal muscular dystrophy have a severe form of the disease. *Ann Neurol* 1999.
68. Bushby K.M.D. et al - The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy - *J.Neurol.*-1993.
69. Chenard A.A. et al - Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: Prevalence, significance and prognosis – *Neuromuscular-disord.* – 1993.
70. Codere F., Brais B., Rouleau G., Lafontaine E. Oculopharyngeal muscular dystrophy: What's new? *Orbit* 2001.
71. Comi G.P. et al – Clinical variability in Becker muscular dystrophy. Genetic, biochemical and immunohistochemical correlates - *Brain* 1992.
72. Day J.W., Ricker K., Jacobsen J.F. et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum // *Neurol.* — 2003.— Vol. 60, № 4.— P. 657-664.
73. Emery A.E.H. Diagnostic Criteria for Neuromuscular Disorders. European Neuromuscular Centre. The Netherlands 1994.
74. Fardaei M., Rogers M.T., Thorpe H.M. et al. Three proteins, MBNL, MBLL and MBXL, co-localize in vivo with nuclear foci of expanded-repeat transcripts in DM1 and DM2 cells // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11. — P. 805-814.
75. Folkers K; Simonsen R Two successful double-blind trials with coenzyme Q-10 (vitamin Q-10) on muscular dystrophies and neurogenic atrophies. *Biochimica-et- Biophysica-Acta-Molecular-Basis-of-Disease*, 1995.
76. Griggs R.C., Sansone V., Lifton A., Moxley R.T. III. Hypothyroidism unmasking proximal myotonic myopathy (PROMM) // *Neurology*. — 2001. — Vol. 48. — P. 229.
77. Gussone, E, Soneoka, Y., Strickland, C. D et al. *Nature*, 1999.

- 78.Held M., Schneider C., Fleischer K., Jany B. A patient with muscle pain after a journey to the tropics. Myocardial involvement in proximal myotonic myopathy // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2001. — Vol. 123. — P. 1201-1206.
- 79.Ho T.H., Charlet B.N., Poulos M.G. et al. Muscleblind proteins regulate alternative splicing // EMBO J. — 2004. — Vol.23. — P.3103-3112.
- 80.Hoffmann E.P., Kunkel L.M., Angelini C. et al. Neurology 2009.
- 81.Hund E., Jansen O., Koch M. et al. Proximal myotonic myopathy with MRI white matter abnormalities of the brain // Neurology. — 2001. — Vol. 48. — P. 33-37.
- 82.Ishikawa Y, Bach JR, Sarma RJ et al., Cardiovascular consideration in the management of neuromuscular disease. Seminars in neurology,1995.
- 83.Jiang H., Mankodi A., Swanson M.S. et al. Myotonic dystrophy type 1 associated with nuclear foci of mutant RNA, sequestration of muscleblind proteins, and deregulated alternative splicing in neurons // Hum. Mol. Genet. — 2004. — Vol. 13. — P.3079-3088.
- 84.Kaplan J.C., Fontaine B. Neuromuscular disorders: gene location. Neuromusc Disord 1999.
- 85.Kay M., Liu D, Hoogerbrugge P.M. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 1997.
- 86.Khurana T.S., Prendergast R.A., Alameddine H. et al. J Exp Med 1995.
- McKusik V., Amberger J. The morbid anatomy of the human genome chromosomal location causing disease J. Med. Genet. 2003.
- 87.Mirabella M., Silvester G., Rosa G. et al. GCG genetic expansions in Italian patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. Neurology 2000.
- 88.Moxley R.T. IIIrd, Udd B., Ricker K. Proximal myotonic myopathy (PROMM) and other proximal myotonic syndromes // Neuromuscul. Disord. — 2000. — Vol. 8. — P. 519-520.
- 89.Novelli G., Genarelli M., Menegazzo E. et al. (CTG)n triplet mutation and phenotype manifestations in myotonic dystrophy // Biochem. Med. Metab. Biol. — 2003. — Vol. 50. — P. 85-92.

- 90.Ono S., Takahashi K., Jinnai K. et al. Loss of serotonin-containing neurons in the raphe of patients with myotonic dystrophy: a quantitative immunohistochemical study and relation to hypersomnia // Neurology. — 2003. — Vol. 50. — P. 535-538.
- 91.Palmucci L., Doriguzzi C., Mongini T. et al. Neurology 2004. Saito K. et al - Molecular genetic analysis of Duchenne/Becker muscular dystrophy families. In: Clin-neurol. - 2002.