

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА НЕРВОВИХ ХВОРОБ

**ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
НЕРВОВО-М'ЯЗОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Навчальний посібник

для лікарів-інтернів за спеціальностями «Неврологія»,
«Психіатрія», «Загальна практика - сімейна медицина»

Запоріжжя

2020

УДК 616.8-009.1-079-08(075.8)

Д 50

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
(протокол № 4 від 28.05.2020 р.)
та рекомендовано для використання в освітньому процесі.*

Автори:

*О. А. Козьолкін – д-р мед. наук, професор;
С.О. Медведкова - д-р мед. наук, професор;
А. В. Ревенько - канд. мед. наук, доцент;
А.А. Кузнецов - канд. мед. наук, доцент;
А. О. Дронова – асистент.*

Рецензенти:

Ю.Ю. Рябоконт - доктор медичних наук, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету;

О.М. Разнатовська - доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології Запорізького державного медичного університету.

Д 50

Диференційна діагностика та лікування нервово-м'язових захворювань : навч. посібник для лікарів-інтернів за спеціальностями «Неврологія», «Психіатрія», «Загальна практика - сімейна медицина» / О. А. Козьолкін, С. О. Медведкова, А. В. Ревенько, А.А. Кузнецов, А.О. Дронова. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. – 134 с.

УДК 616.8-009.1-079-08(075.8)

©Козьолкін О. А., Медведкова С.О., Ревенько А. В., Кузнецов А.А., Дронова А.О., 2020.

©Запорізький державний медичний університет, 2020.

Вступ

Більшість спадкових синдромів діагностуються тільки на підставі характерної клінічної картини. У зв'язку з цим синдромологічний аналіз набуває першочергового значення. Однак багато спадкових захворювань зустрічаються досить рідко, тому діагностика їх утруднена. При постановці діагнозу потрібно прагнути пов'язати всі знахідки на основі загального генезу захворювання. Знання спадкових синдромів необхідно для правильного визначення клінічного прогнозу, прогнозу життя, а також прогнозу щодо професійної придатності хворого. Крім того, точний діагноз має значення для визначення генетичного прогнозу для родичів хворого при медико-генетичному консультуванні, як ретроспективному, так і проспективному. У цьому випадку від звичайної діагностики залежать долі багатьох людей, а не тільки одного хворого.

Захворювання нервово-м'язового апарату - це хронічні прогресуючі захворювання, при яких відбувається ураження м'язової тканини, периферичних нервів або передніх рогів спинного мозку. Залежно від ураження тих чи інших відділів нервово-м'язового апарату цю групу захворювань ділять на первинні м'язові дистрофії (міопатії) і вторинні аміотрофії (спинальні і невральні). У цьому навчальному посібнику наведено форми нервово-м'язових захворювань, що найбільш часто зустрічаються в клінічній практиці. Навчальний посібник буде корисним для лікарів-інтернів за фахом «Неврологія», лікарів неврологів при вивченні спадкових нервово-м'язових захворювань розділу клінічної неврології.

ПРОГРЕСУЮЧІ М'ЯЗОВІ ДИСТРОФІЇ

Прогресуючі м'язові дистрофії (ПМД) – гетерогенна група спадкових захворювань, що характеризуються прогресуючою м'язовою слабкістю та атрофією скелетних м'язів.

Прогресуючі м'язові дистрофії (ПМД) представляють одну з важливих проблем клінічної нейрогенетики. Кардинальними характеристиками ПМД є: спадковий тип передачі, двостороння симетричність ураження скелетної мускулатури, м'язова атрофія і м'язова слабкість, що ведуть до порушення локомоторних і статичних функцій.

Актуальність ПМД обумовлена відносно високою поширеністю захворювань (від 0,9 до 32,6 випадків на 100 тис. населення) і важкої інвалідизації хворих.

Наукові дослідження в області ПМД тривають вже більше 100 років. Піонерами в їх вивченні з'явилися Дюшенна, Крювельє, Фрідрейха, Ерб, Шарко, В.К. Рот. Особливо плідними є останні 35-40 років: поглиблене вивчення ПМД проводиться на клітинному, субклітинному, молекулярному, субмолекулярному рівнях.

Найбільш зручною для практики є класифікація ПМД, запропонована проф. Л.О. Бадалянном (1974). Згідно з цією класифікацією, виділяють чотири основні групи:

- I - первинні (міопатії) з первинним ураженням м'язової тканини;
- II - вторинні (невральні і спинальні аміотрофії), коли патологічний процес в першу чергу вражає периферичні нерви або спінальні мотонейрони;
- III - змішані форми;
- IV - міопатичні синдроми.

В даний час група первинних міопатій стала різноманітнішою: в неї входять не тільки спадкові форми, але і вроджені структурні міопатії; запальні міопатії; метаболічні міопатії.

Міопатії - гетерогенна група захворювань м'язів, що розрізняються по клінічній картині, етіології та патогенезу. Найбільш важкі захворювання цієї групи - спадкові прогресуючі м'язові дистрофії, багато з яких призводять до ранньої інвалідизації та летального результату. До спадкових міопатій також відносяться вроджені (конгенітальні) м'язові дистрофії, структурні, метаболічні та мітохондріальні міопатії, для більшості з яких типовим є менш важкий перебіг у порівнянні з ПМД. З придбаних міопатій в клінічній практиці частіше спостерігають запальні (поліміозит, дерматоміозит) та ендокринні ураження м'язів. Крім того, до групи первинно-м'язових захворювань також відносять міопатії, пов'язані з патологією іонних каналів (міотонії, нейроміотонії, міоплегії).

МКБ-10: С71.0. М'язова дистрофія.

КЛАСИФІКАЦІЯ

- ПМД Дюшенна.
- ПМД Беккера.
- ПМД Ландузі-Дежерина.
- Кінцівково-поясні форми ПМД:
 - аутосомно-домінантні форми: 1А (міотилінопатія), 1В, 1С (кавеолінопатія);
 - аутосомно-рецесивні форми: 2А (кальпаїнопатія), 2В (дісферлінопатія), 2С, 2D, 2Е, 2Е (саркогліканопатії), 2С-2М.
- ПМД Емері-Дрейфуса.
- Офтальмофарінгеальна форма ПМД.
- Дистальні міопатії:
 - дистальна міопатія типу 1 (MPD 1, Говерса);
 - міопатія Міюші;
 - міопатія Веландер;
 - тибіальна («фінська») міопатія;
 - міопатія Нонака (міопатія з включеннями).

КЛАСИФІКАЦІЯ ПМД

Відповідно до сучасної класифікації НМЗ, виділяють наступні їх основні форми:

1. Прогресуюча м'язова дистрофія:

1.1. X-зчеплена м'язова дистрофія:

1.1.1 Міодистрофія Дюшенна і Беккера (дистрофінопатії)

1.1.1.1 Дистрофінопатія у дівчаток з синдромом Тернера

1.1.2. Міодистрофія Емері - Дрейфуса (емерінопатії)

1.1.3. Лопатково-плечовий синдром з деменцією

1.1.4. Міодистрофія Мебрі

1.1.5. Міодистрофія Роттауфа - Мортъє - Бейєра

1.1.6. Тазово-стегнова міодистрофія Лейдена - Мебіуса

1.2. Аутосомна м'язова дистрофія:

1.2.1. Лицьо-лопатково-плечова міодистрофія Ландузі – Дежеріна

1.2.1.1. Інфантильна форма лицьо-лопатково-плечової міодистрофії

1.2.2. Скапулоперонеальна міодистрофія Давиденкова

1.2.3. Кінцівково - поясна міодистрофія (КПМД) Ерба - Рота

1.2.3.1. КПМД 1А (міотилінопатії)

1.2.3.2. КПМД 1Е (з парезом гортані, глотки і дистальних м'язів)

1.2.3.3. КПМД 2А (калпаїнопатії)

1.2.3.4. КПМД 2В (дисферлінопатії)

1.2.3.5. КПМД 2С (саркогліканопатії - важка дитяча аутосомно-рецесивна міопатія)

1.2.3.6. КПМД 2D (саркогліканопатії - важка дитяча аутосомно-рецесивна міопатія)

1.2.3.7. М'язова дистрофія плечового і тазового пояса з бульозним епідермолізом

1.2.4. Міодистрофія Бетлема

1.2.5. Дистальна міодистрофія

- 1.2.5.1. Дистальна міодистрофія з початком в грудному віці
- 1.2.5.2. Дистальна міодистрофія з початком в дитинстві
- 1.2.5.3. Дистальна міодистрофія з пізнім дебютом (тип Веландер)
- 1.2.5.4. Дистальна міодистрофія з раннім початком у дорослих (тип Міюші)
- 1.2.5.5. Дистальна міодистрофія з накопиченням десмінових включень
- 1.2.6. Окулофарінгеальна міодистрофія
- 1.2.7. Окулярна міодистрофія (прогресуюча зовнішня офтальмоплегія Грефе).

КЛІНІКО-МОЛЕКУЛЯРНА ГЕНЕТИЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ М'ЯЗОВИХ ДИСТРОФІЙ.

Згідно з цією класифікацією, в даний час можна виділити:

- дістрофінопатії;
- емерінопатії;
- ламінопатії;
- кінцівково-поясні м'язові дистрофії;
- дистальні типи;
- окулофарінгеальні типи;
- вроджена м'язова дистрофія.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Найбільш поширеними є ПМД Дюшенна (0,3-5 випадків на 100 000 населення), ПМД Беккера (2,4 на 100 000) і ПМД Ландузі-Дежеріна (5 на 100 000).

Рідше спостерігають кінцівково-поясні форми ПМД (0,1-1,3 на 100 000), ПМД Емері-Дрейфуса (1-2 на 100 000), окулофарінгеальну ПМД, дистальні міопатії (1,3-3,3 на 100 000) .

При конгенітальних міопатіях перші симптоми з'являються з народження, при ПМД Дюшенна - в 3-5 років. У дитинстві, юності (як

правило, до 20 років) починаються ПМД Беккера, більшість форм кінцівково-поясних ПМД, лицьо-плече-лопаткова ПМД, ПМД Емері-Дрейфуса (іноді їх початок припадає на вік пізніше 20 років); в дорослому віці - окулофарінгеальна ПМД, дистальні ПМД, окремі форми кінцівково-поясних ПМД (1А, 10). ПМД Дюшенна, Беккера, Х-зчеплені форми ПМД Емері-Дрейфуса хворіють тільки особи чоловічої статі (за рідкісними винятками). Кінцівково-поясні форми ПМД однаково часто спостерігають як у чоловіків, так і у жінок. ПМД Ландузі-Дежеріна частіше хворіють чоловіки, у жінок зазвичай спостерігають безсимптомні форми.

ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

Все ПМД є генетично обумовленими захворюваннями. Етіопатогенез міопатій складний і до кінця не з'ясований. Згідно мембранної концепції, патогенез міопатії пов'язаний з дефектом структури мембран м'язових волокон. В результаті пошкодження мембран відбувається міодістрофічний процес зі зниженням концентрації креатину в дистрофічних м'язах. Таким чином, при міопатії має місце негативний баланс азоту (свідчить про порушення білкового обміну) - стан, коли з організму виводиться більше азоту, ніж надходить з їжею. Відбувається посилений розпад м'язових білків. В результаті підвищення проникності мембран м'язових волокон відзначається вихід з саркоплазми в кров багатьох ферментів, калію, амінокислот і інших метаболітів, виникає дефіцит макроергічних сполук в м'язовій тканині.

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

Переважає страждає скелетна поперечно-смугаста мускулатура. Виявляється неоднаковий калібр м'язових волокон. Поряд з гіпертрофованими м'язовими волокнами, лежать різко атрофовані волокна. Порушується полігональна форма м'язового волокна, набувається кругла форма. Втрачається поперечна смугастість м'язових

волокон. Відзначається різке збільшення кількості м'язових ядер і їх гіперплазія (що характерно для м'язів при їх пошкодженнях). Окремі м'язові волокна піддаються восковидному переродженню, вакуолізації і некрозу. Виражені зміни є і з боку сполучної тканини: всюди між зміненими м'язовими пучками і волокнами з'являються щільні смуги сполучної тканини, в якій відкладається жир. При цьому, в одній і тій же м'язі також можна знайти перемежовувані ділянки регенерації і дегенеративних змін. Страждають і гладкі м'язи (особливо при міопатії Дюшенна).

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Для всіх ПМД типові м'язова слабкість різного ступеня вираженості і м'язова атрофія. Тип розподілу м'язової слабкості при ПМД - один з основних діагностичних критеріїв. Для кожної з форм ПМД характерно вибіркоче ураження певних м'язів при збереженні інших, поруч розташованих.

В цілому типовий міопатичний симптомокомплекс включає наступні ознаки:

- Симетрична проксимальна м'язова слабкість різного ступеня вираженості (м'язова сила від 3-4 балів на ранній і до 1-0 балів на пізніх стадіях захворювання), поступово розвиваються атрофії м'язів.

- Симптом Говерса: хворий, для того щоб піднятися з положення навпочіпки, спирається руками об підлогу, потім піднімається, спираючись руками об коліна, - «підіймається по собі». Цей симптом, що рано з'являється, обумовлений слабкістю м'язів стегон і тазового пояса.

- Труднощі при ходьбі по сходах - хворий допомагає собі за допомогою рук.

- "Качина" (перевалююча) ходу, пов'язана зі слабкістю м'язів тазового пояса.

- Поперековий гіперлордоз, обумовлений слабкістю м'язів тазового пояса і спини.
- «Крилоподібні» лопатки внаслідок слабкості передньої зубчастої м'язи, а також інших м'язів, які фіксують лопатку.
- Псевдогіпертрофія литкових м'язів внаслідок розвитку в них сполучної тканини (сила м'язів при цьому знижена).
- Хода навшипиньки через контрактури ахіллового сухожилля.
- Збереження екстраокулярних м'язів, м'язів обличчя.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ФОРМ МІОПАТІЙ

Псевдогіпертрофічна міопатія Дюшенна - найчастіша і небезпечна форма міопатії. Вперше захворювання описано французьким вченим Дюшенна в 1868р.

Тип успадкування - рецесивний, зчеплений з X-хромосоною.

Епідеміологія: хворіють зовні здорові при народженні хлопчики. Частота серед новонароджених хлопчиків становить 1 випадок на 3,5 тисячі новонароджених хлопчиків. Захворювання передається через матерів (гетерозиготних носіїв патологічного гена) своїм синам. Матері зовні є клінічно здоровими (компенсація хворий X-хромосоми іншою здоровою X-хромосоною). Це неминучий наслідок того, що X-хромосома від батька ніколи не передається нікому з його синів, але кожній з дочок.

Етіологія та патогенез: відбувається мутація гена, картірован в області короткого плеча X-хромосоми (Xp 21). Цей ген кодує білок дистрофін, який в нормі знаходиться в субсарколемному просторі, забезпечуючи з'єднання цитоскелету кожного м'язового волокна з основною базальною платівкою, завдяки чому підтримується природна цілісність м'язи. Відсутність дистрофіна призводить до проникнення

надлишкового кальцію в сарколемму (через клітинну мембрану). Окислювальний стрес в результаті призводить до смерті клітини. М'язові волокна піддаються некрозу, відбувається заміна м'язової тканини сполучною і жирною тканиною. Встановлено, що дистрофін відсутній у хворих з міопатією Дюшенна вже на стадії ембріона, через що порушується процес формування м'язів. Не тільки мутація, а й «поломки» гена (делеції - у 65% хворих, дуплікації - у 6% хворих) також можуть викликати дюшеннівську міодистрофію (Беккера).

А.Мопасо висунув гіпотезу «рамки зчитування», яка пояснює різницю між двома типами дюшенновської міодистрофії. Так, якщо делеції і дуплікації не порушують «рамки зчитування», то синтезується аномальний укорочений, або подовжений білок дистрофін, з клінічною картиною міопатії Беккера. Якщо ж порушується «рамка зчитування», то білок дистрофін не синтезується і клінічна картина відповідає міопатії Дюшенна. У більшості випадків вагітність у жінок - носіїв патологічного гена дюшеннівської міодистрофії протікає без патологічних особливостей.

Клінічний перебіг: міопатія Дюшенна розвивається у віці 2-5 років з **атрофії і слабкості м'язів тазового пояса і стегон**. Ураження м'язів тазового пояса і тулуба веде до **поперекового гіперлордозу**. Порушується хода («**качина**» хода), хворі часто падають. Складність при підйомі по сходах (піднімаються сходами, спираючись руками на поручні). Хворий не може піднятися з положення сидячи на корточках без допомоги рук (**симптом Говерса**). Крім м'язової слабкості, **зниження тонусу м'язів і глибоких рефлексів** з нижніх кінцівок, у хворих виявляються **псевдогіпертрофії**, особливо литкових м'язів (розростання сполучної тканини). Крім литкових м'язів, можливі також псевдогіпертрофії дельтовидних, сідничних, жувальних м'язів, м'язів язика і діафрагми (остання виявлена на секції). Хоча псевдогіпертрофія м'язів є важливою діагностичною ознакою міопатії Дюшенна, ступінь

їх збільшення не пов'язана з прогнозом перебігу захворювання: більшість псевдогіпертрофії з плином часу зменшуються, а іноді і зникають.

Приєднується слабкість екстензорів стегна і виникають **згинальні контрактури в кульшових і колінних суглобах**, що призводять до компенсаторного відведення стегон, формуванню еквіновірної установки стоп (пронація стопи, при пересуванні хворий настає на зовнішній край стопи). Подальша прогресивність захворювання робить зазначені особливості ще більш вираженими, центр ваги переміщується і хода стає вкрай нестійкою. Через виражену слабкість в ногах хворий в положенні сидячи, коли йому потрібно пересунути ногу, перекладає її руками. Формуються контрактури суглобів.

Поступово атрофія і слабкість поширюється на м'язи плечового пояса з розвитком крилоподібних лопаток і утрудненням підйому рук вгору. Виявляється **симптом «вільних надпліч»** - при підніманні пацієнта за пахови відсутня опір м'язів плечового пояса, при цьому, плечі пацієнта піднімаються вгору, а голова як би провалюється між ними. Відзначається сплюснення грудної клітини в передньо-задньому напрямку. Страждає і мимічна мускулатура (**facies myopathica чи інакше синдром ельфа**) - обличчя стає маловиразним, відзначається неповне змикання повік при закриванні очей, на лобі відсутні зморшки - **симптом «полірованого чола»**, **поперечна посмішка**, нижня губа дещо потовщена і вистойть вперед («**губи тапіра**»). Бульбарная мускулатура, як правило, збережена. У частини хворих (в 30-50% випадків) виникає **слабоумство**, що пов'язано з впливом недостатності дистрофіна на головний мозок. Виявляються **розлади з боку серцево-судинної системи** (через фіброзно дегенеративних змін міокарда та жировій інфільтрації) у вигляді синусової тахікардії або аритмії, міграції водія ритму, а в фіналі захворювання аж до гострої серцевої

недостатності. Зі зменшенням м'язової маси пов'язано розвиток кістково-суглобових деформацій; особливо несприятливим є розвиток **сколіозу і кіфосколіозу**, який відбивається на серцево-дихальній діяльності, посилюючи вже наявні гіпоксію, ускладнюючи кровообіг. Нерідко виникає **ендокринна дисфункція** (синдром Іценко- Кушинга, ожиріння і ін.). При рентгенографії кісток скелета у хворих на міопатію Дюшенна відзначається гіперлордоз, кіфосколіоз, остеопороз (пов'язаний з глибокою демінералізацією), значне потоншення довгих трубчастих кісток кінцівок типу концентричної атрофії. **Рівень КФК різко підвищений**. Виразність ураження скелетних м'язів наростає: і до 12 років хворі діти втрачають здатність ходити. Летальний результат настає зазвичай у віці 20-30 років від легеневої інфекції, дихальної або серцевої недостатності.

Псевдогіпертрофічна міопатія Беккера є сприятливим варіантом перебігу дюшеннівської міодистрофії або дюшенновської м'язової дистрофії. Вперше описана німецьким вченим Беккером в 1955 р.

Тип успадкування (рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою) і локалізація патологічного гена аналогічні міопатії Дюшенна. Дистрофія Беккера відрізняється від міопатії Дюшенна більш пізнім виникненням і більш повільним прогресуванню.

Клінічна картина подібна міопатії Дюшенна: псевдогіпертрофія литкових м'язів, можливі контрактури. У той же час, **перебіг захворювання дуже м'який, прогресивність повільна**, хворі багато років зберігають працездатність і самообслуговування. Рівень КФК помірно підвищений. **Інтелект залишається нормальним**, а ураження серця виражено в меншій мірі; дихальна недостатність розвивається після 40 років.

У міру поглиблення клінічних знань про міопатії Беккера з'ясувалося, що вона також має свої варіанти, але класичним

залишилося опис незвичайно м'якого перебігу міодистрофії, практично не заважає пацієнтові довго зберігати не тільки здатність до пересування, але і можливість працювати, мати сім'ю, мати здорових хлопчиків і зовні здорових дівчаток, які є переносниками патологічного гена міодистрофії. Іноді хвороба протікає так повільно, що пацієнт зберігає можливість ходьби до 60-річного віку.

Прийнято вважати, в плані **диференціації форм дюшенновської міодистрофії**, що при міопатії Дюшенна хворий хлопчик втрачає здатність до самостійного пересування до 12 років; якщо ж пацієнт з псевдогіпертрофії литкових м'язів ходить після 12 річного віку, то це міопатія Беккера.

Ювенільна міопатія Ерба-Рота (син. «кінцівково-поясної варіант ПДМ»).

Тип успадкування: аутосомно-рецесивний, рідко аутосомно-домінантний.

Епідеміологія: зустрічається з частотою 1,5: 100000 населення.

Етіологія та патогенез: в одних випадках відбувається мутація гена на довгому плечі 15-ї хромосоми, а в інших випадках, з відносно «м'якою» течією, - на короткому плечі 2-ї хромосоми, ще рідше - на довгому плечі 13-ї хромосоми. У нормі зазначені гени контролюють синтез γ -, α -, β - і δ -саркогліканов- трансмембранних дистрофін-асоційованих білків.

Клінічний перебіг: хвороба виникає на другому десятилітті життя (в 14-18 років). Хворіють особи обох статей, кілька частіше чоловіки. Початок захворювання поступовий. Хворі діти зазвичай зниженого харчування, відстають у фізичному зростанні. Спочатку уражаються м'язи тазового пояса. Виникають **поперековий гіперлордоз і осина талія** внаслідок атрофії і слабкості м'язів спини, прямих і косих м'язів живота. Змінюється хода (**міопатична хода**) - хворий ходить випнутих вперед животом і відкинутою назад грудною

кліткою, повільно, з розгойдуванням; така хода пов'язана зі слабкістю сідничних м'язів, перш за все середньої і малої, які фіксують таз щодо стегнової кістки. В результаті під час ходьби виникає нахил таза в бік неопорної ноги (**феномен Тренделенбурга**) і компенсаторний нахил тулуба в протилежну сторону (**феномен Дюшенна**). Різко утруднене вставання з положення лежачи або при вставанні з стільця (**симптом Говерса**). Підйом по сходах утруднений або взагалі навіть неможливий. Надалі поступово уражаються м'язи плечового пояса з розвитком **«крилоподібних» лопаток**, відзначається сплюснення грудної клітини в передньо-задньому напрямку. Страждає і мимічна мускулатура (**facies myopathica**). **Глибокі рефлекс** з **нижніх і верхніх кінцівок поступово згасають**. При цьому реакції переродження в м'язах не буває, відзначаються лише кількісні зміни електровозбудимості. **Легке або помірне підвищення КФК**. Чутливість, координація, інтелект **не страждають**. Можливий розвиток **кардіоміопатії**. Прогноз залежить від форми захворювання. У більшості випадків відбувається наростаюче погіршення і до 25-40 років хворі втрачають здатність самостійно пересуватися.

Плече-лопатково-лицьова форма Ландузі-Дежерина, вперше описана Ландузі і Дежеріна в 1885р.

Епідеміологія: за частотою є другою серед міопатій, зустрічається з частотою 1: 20000 населення; хворіють особи обох статей.

Тип успадкування: успадковується по аутосомно-домінантним типом.

Етіологія: відбувається мутація гена, що є картірованим в області 4-ї хромосоми (4q35), відповідального за синтез білка FRG1.

Клінічний перебіг: захворювання починається в дитячому або юнацькому віці. Характеризується **значним ураженням лицьової мускулатури**. При цьому **обличчя набуває вигляду маски, товсті,**

відстовбурчені губи (**губи тапіра**), виникає **«поперечна посмішка»**, втрачається можливість свистіти, надувати щоки, сон з напіввідкритими очима через ураження кругового м'яза ока. Поряд з ураженням лицьової мускулатури на ранніх стадіях захворювання відзначається слабкість м'язів плечового пояса. Найбільш ураженими виявляються трапецієвидні, ромбовидні, грудні і найширший м'яз спини. Це призводить до обмеження обсягу рухів в плечовому суглобі (виникають труднощі при підйомі рук вище горизонтального рівня), і появі так званих **"крилоподібних лопаток"**. Залучення до процесу **м'язів тазового пояса і проксимальних груп м'язів ніг** спостерігається лише у **невеликого відсотка хворих** і тільки в пізніх стадіях захворювання (як правило, через 15-20 років від появи перших ознак хвороби). На нижніх кінцівках найбільш ураженими виявляються клубові, сідничні і приводящі м'язи стегон. Характерною ознакою захворювання є асиметрія ураження, часом навіть в межах однієї м'язової групи. Може виявлятися нейросенсорна туговухість, передсердна тахікардія, патологія сітківки. Рівень КФК збільшений в 1,5-2 рази. Захворювання прогресує повільно, не приводячи до вираженої інвалідизації і зниження тривалості життя.

Офтальмоплегічна міопатія (інакше окулярна міопатія) виділена в самостійну форму порівняно недавно.

Етіологія: Відбувається мутація гена, картірован в області 14-ї хромосоми (14q11.2-13).

Тип успадкування: передається по аутосомно-домінантним типом, хворіють особи обох статей різних вікових груп, частіше зрілого віку.

Клінічно дебютує прогресуючим **двостороннім птозом**, потім розвивається **обмеження рухів очних яблук у всі сторони**. Процес, як правило, симетричний, тому скарги на двоїння предметів рідкі. Внутрішні (гладкі) м'язи очі не страждають. У вираженій стадії

захворювання характерна повна зовнішня офтальмоплегія. Багато років ці порушення можуть бути єдиними проявами хвороби. У деяких хворих до симптоматики зовнішньої офтальмоплегії приєднується слабкість лицьової мускулатури, гортані, глотки (офтальмофарінгеальний варіант). Може розвинути також помірна гіпотрофія м'язів і слабкість плечового пояса, зниження глибоких рефлексів з кінцівок. Легке або помірне підвищення КФК.

Скапулоперонеальна міопатія Давиденкова (син: синдром Броссара-Штарка-Кезер). Рідкісний різновид прогресуючої м'язової дистрофії. Вперше описана Ж. Броссардом в 1886 р, докладно викладена в 1939р. С.Н.Давіденковим, а в 1964р. виділена Г. Кезер в якості самостійної нозологічної форми.

Етіологія: передбачається, що захворювання обумовлене мутацією гена на 12-й хромосомі.

Епідеміологія: частота в популяції невідома, співвідношення статей 1: 1.

Тип успадкування: розрізняють дві форми скапулоперонеальної міопатії Давиденкова з різними типами успадкування – аутосомно-домінантна та рецесивна зчеплена з X-хромосою.

Клінічний перебіг аутосомно-домінантної форми: починається в ранньому дитинстві або у дорослих з труднощів при бігу або ходьбі по рівній місцевості. **Слабкість перонеальної (розгиначі і абдуктор стоп) і плечолопаткової мускулатури** може виникнути одночасно або в різній послідовності і потім повільно прогресувати. Формуються «крилоподібні» лопатки, утруднене піднімання рук. **Хо́да «півняча»,** неможливо стояння на п'ятах. Слабкість лицьової мускулатури зазвичай мінімальна, іноді виявляється нерізко атрофія кругового м'яза рота. **Глибокі рефлекси з кінцівок рано пригнічуються.** Типові розлади чутливості по поліневральному типу, переважно на ногах. Ураження серця не характерно. Легке або помірне підвищення КФК.

Можливий асиметричний розвиток аміотрофій і пізніше залучення в патологічний процес перонеальної групи м'язів. При біопсії м'язів виявляються типові ознаки міопатичного процесу. При ЕНМГ дистальних м'язів виявляються ознаки денервації.

Клінічний перебіг рецесивної зчепленої Х-хромосоною форми: м'язова слабкість розвивається в другому десятилітті життя. Спочатку в процес втягуються дельтовидні, грудні м'язи, м'язи проксимальних відділів рук. Легке або помірне підвищення КФК. Для цієї форми характерна кардіоміопатія, від якої найчастіше і вмирають ці пацієнти.

Міодистрофія Емері-Дрейфуса - рідкісне захворювання.

Епідеміологія: відомості про його популяційної частоті і поширеності відсутні.

Тип успадкування рецесивний, зчеплений з Х-хромосоною. Хворіють тільки хлопчики.

Етіологія: відбувається мутація гена (позначеного як STA-ген), що картується в області довгого плеча Х-хромосоми (Xq28). Нормальний біохімічний продукт гена названий емеріном, він являє собою збагачений амінокислотою (серіном) білок, що складається з 254 амінокислот. Емерін експресується переважно в скелетних, гладких м'язах і кардіоміоцитах; йому належить значна роль в організації клітинного цитоскелету і везикулярного транспорту. У серцевому м'язі емерін забезпечує міжклітинну адгезію і здійснення контактів між кардіоміоцитами. Типова мутація представлена делецією гена і призводить, або до практично повного припинення синтезу емеріна, або до синтезу дефектного і нестабільного білка.

Клінічний перебіг: за клінічними проявами захворювання схоже з міодистрофією Беккера, але починається значно раніше останнього і відрізняється від нього порушеннями функцій серця. Перші ознаки виникають в ранньому дитинстві. Відзначається деяка затримка

фізичного розвитку, помірна слабкість і гіпотонія м'язів спочатку тазового пояса, що призводить до **поперекового гіперлордозу, міопатична хода, сколіозу хребта і деформації грудної клітки**. В подальшому м'язова слабкість і гіпотонія м'язів виникає в плечовому поясі. Глибокі рефлекси з кінцівок знижені. У віці 5-15 років відзначаються **множинні згинальні контрактури великих суглобів** (особливо ліктьових суглобів), ригідність хребта. Характерна наявність **кардіоміопатії**, що супроводжується порушеннями провідної системи серця. Психічних змін не спостерігається. Рівень КФК помірно підвищений. При ЕМГ виявляються зміни, типові для прогресуючої м'язової дистрофії. Створено зонди, що дозволяють виявляти по довжині X-хромосоми поліморфні фрагменти ДНК, тісно зчеплені з локусом міодистрофії Емері - Дрейфуса. Перебіг хвороби ремітуючий або повільно прогресуючий.

Лопатково-перонеальна міодистрофія.

Тип успадковування: хвороба успадковується за рецесивним, зчепленням з X-хромосою типом і може бути алельним варіантом міодистрофії Емері-Дрейфуса.

Клінічний перебіг: хворіють хлопчики. До 5-річного віку діти зовні здорові, проте потім починається деградація психіки, яка проявляється нездатністю до навчання і відставанням розумового розвитку. Незабаром виникають слабкість і атрофії лопаткових або плечових і малогомілкових м'язів. Контрактури і псевдогіпертрофії м'язів не розвиваються. Симптоми кардіоміопатії спостерігаються в підлітковому віці і визначають летальний результат. Клінічна картина така ж, як при плечолопатково-лицьовій дистрофії, але немає м'язової слабкості лицьової мускулатури, можливі явища кардіоміопатії. У більшості випадків захворювання починається в середньому віці і успадковується по аутосомно-домінантним типом, але може зустрічатися і форма хвороби з раннім початком, іншим механізмом

генетичної передачі (пов'язаний з Х-хромосоною, рецесивний), з клінічними проявами суглобових контрактур і кардіоміопатією (тип Емері -Дрейфуса).

Дистальна форма Гофмана-Навілі.

Клінічний перебіг: починається з ураження **м'язів гомілок, стоп, передпліч**, потім процес генералізується, відзначаються виражені ретракції, псевдогіпертрофії, кінцеві атрофії м'язів. Захворювання починається в порівняно пізньому віці. Відсутність розладів чутливості, реакції переродження при дослідженні електровозбудимості і велика поширеність ураження відрізняють цей тип міопатії від невральної аміотрофії.

Міопатія Говерса-Веландера (міопатія Невіна) - прогресуюча м'язова дистрофія, дистальна, пізня.

Тип успадкування: аутосомно-домінантний.

Клінічний перебіг: ранні гістологічні зміни нагадують зміни при міотонічній дистрофії, але в міру прогресування захворювання, переважним стає міодистрофічний процес. Симптоми ураження м'язів дистальних відділів кінцівок з'являються у віці 30-60 років, причому майже виключно уражаються розгиначі; поширення патологічного процесу, як правило, нисхідне, але якщо спочатку уражаються м'язи ніг, то швидко прогресує порушення ходи. Міокард уражається не завжди. Рівень КФК підвищений.

Міодистрофія Дрейфуса-Хогана - відома з кінця 1960-х років, рідкісне захворювання.

Тип успадкування: рецесивний, зчеплений з Х-хромосоною або ж аутосомно-домінантний.

Етіологія: встановлено, що в одних випадках відбувається мутація гена STA-гена в області Х-хромосом (локус q28), відповідального за синтез білка емеріна; в інших випадках відбувається мутація гена ген Ламін LMNA в 1-й аутосомно хромосомі (1q21.2).

Обидва варіанти клінічно не відрізняються один від одного. Клінічна спільність X-зчепленої і аутосомно-домінантною форм не випадкова: вона обумовлена тісним функціональним взаємодією ламін A/C і емеріна - мембранних білків, що беруть участь в утворенні каркаса ядерної оболонки.

Клінічний перебіг: захворювання дебютує між 5 і 15 роками життя. До цього моменту руховий розвиток дітей зазвичай адекватне. **М'язова слабкість і атрофія виникає непомітно і повільно наростає в двоголових і трохглавих м'язах плеча, пізніше в дельтовидних м'язів і інших м'язах плечового пояса.** Надалі виникає слабкість і атрофія в перонеальних м'язах. Типовими ознаками захворювання є згинальні контрактури в ліктьових суглобах і розгиначах кистей, ретракції п'яткових сухожиль. Відзначається хода на пальцях і зовнішніх краях стоп. Приблизно в **20-річному віці** настає відносна **стабілізація**. Можливість ходи і підйому по сходах зберігається. Глибокі рефлекси з кінцівок не викликаються. **Симптом Говерса може бути відсутнім. Псевдогіпертрофія литкових м'язів не характерна.** Часто виявляється вкорочення задньошийної м'язів, що веде до недостатньої рухливості шийного відділу хребта, сколіоз хребта. Лицьова мускулатура залишається інтактною. Частими і **прогностично важливими ознаками хвороби є порушення серцевої провідності і кардіоміопатія,** яка може ускладнюватися розвитком паралічу передсердь внаслідок фіброзу імпульсгенерующих сінусоатріальних клітин. Синкопальні стани і напади брадикардії в деяких випадках можуть передувати появі м'язової слабкості, але частіше виникають на 3-м десятилітті життя. У цих випадках показана імплантація штучного водія ритму. Аритмія, яку не вдається усунути при імплантації штучного водія ритму, може привести до інсульту і смерті хворого. Вітальний прогноз при міодистрофії Дрейфуса - Хогана цілком залежить від ступеня ураження серця.

Дистальна міодистрофія Говерса потрапила до рідкісних захворювань, характеризується генетичною гетерогенністю.

Тип успадкування: аутосомно-домінантний; можливі і спорадичні випадки.

Клінічний перебіг: проявляється у віці 30-60 років поразкою м'язів дистальних відділів кінцівок. Характерними симптомами є **слабкість і атрофії м'язів гомілки і стоп, зниження ахіллових і колінних рефлексів**. Відзначаються звисання стоп, а на руках - слабкість м'язів розгиначів кисті. Спочатку слабкість і атрофія мають місце в литкових м'язах, при цьому, передня група м'язів гомілок залишається інтактною. Генералізація процесу з розвитком атрофії кистей і проксимальних відділів кінцівок відбувається протягом 5-10 років. Ахіллові рефлекси відсутні, всі інші викликаються. Перебіг повільно прогресуючий. Однак, у хворих, як правило, виявляється **кардіоміопатія**, яка веде до летального результату.

Міодистрофія Бетлема - рідкісна форма міопатії.

Етіологія: встановлено, що в одних випадках відбувається мутація гена в локусі 21-ї хромосоми (21q22), а в інших - в локусі 2-ї хромосоми (2q37). В результаті мутацій порушується синтез субодиниць колагену VI типу, який забезпечує зв'язок базальної мембрани з глікопротеїнами позаклітинного матриксу.

Тип успадкування: успадковується по аутосомно-домінантним типом.

Клінічний перебіг: захворювання виникає в грудному або ранньому дитячому віці. Рано формуються згинальні контрактури в ліктьових, гомілковостопних і міжфалангових суглобах (крім великих пальців). Ретракція п'яткових сухожилів є причиною ходьби на пальцях. Глибокі рефлекси з кінцівок знижені або нормальні. Лицьова мускулатура залишається збереженою. Слабкість м'язів наростає повільно або зазнає помітних змін, і зазвичай не призводить до

інвалідизації та не впливає на тривалість життя. Симптоми хвороби часом настільки стерті, що родичі залишаються необізнаними про наявні відхилення.

Юнацька псевдогіпертрофія Мебрі.

Клінічний перебіг: перші симптоми з'являються в пубертатному періоді (11-13 років) у вигляді слабкості в м'язах стегон і тазового пояса. Характерні виражені псевдогіпертрофії м'язів, помірний проксимальний тетрапарез. Сухожильні ретракції і контрактури нетипові. Інтелект збережений. Облігатною ознакою є **кардіоміопатія**.

Міодистрофія Роттауфа-Морт'є-Бейєра потрапила до рідкісних форм м'язової дистрофії.

Тип успадковування: зчеплений з X-хромосоною.

Клінічні прояви близькі до міодистрофії Емері-Дрейфуса, проте відзначається більш дифузний розподіл м'язових гіпотрофії і велика швидкість прогресування міодистрофічного процесу. Хворіють хлопчики. Клінічно хвороба проявляється у віці 8-9 років. Характерною рисою міодистрофії Роттауфа-Морт'є-Бейєра є **ранні, виражені і швидкопрогресуючі контрактури в ліктьових і гомілковостопних суглобах**, сухожильні ретракції і ригідність хребта. На початку атрофії розвиваються в м'язах тазового і плечового пояса, спини. Відзначається ходьба на носках. Пізніше м'язова атрофія виникають і в дистальних відділах кінцівок. **Парези м'язів виражені** помірно і в основному торкаються плечовий пояс і дистальні відділи ніг. Псевдогіпертрофії відсутні, інтелект збережений. Зміст КФК значно підвищений. Характерна **кардіоміопатія з порушенням провідної системи серця**, до 35-40 років може розвинути повна атріовентрикулярна блокада, що визначає летальний результат.

ДІАГНОСТИКА

Анамнез

Збір спадкового анамнезу може допомогти встановити тип успадкування, проте це вдається не завжди, так як досить часто спостерігають спорадичні випадки, а при ряді ПМД можливі безсимптомний перебіг або стерта клінічна картина.

Для діагностики міопатій важливе значення мають вік початку захворювання і тип розподілу м'язової слабкості.

- Вказівки на слабкість з народження або з першого року життя характерні для структурних міопатій і вроджених м'язових дистрофій.

- При ПМД Дюшенна слабкість м'язів і зміни ходи з'являються в 3-6 років. До 9-15 років м'язова слабкість поширюється практично на всі групи м'язів, що призводить до втрати здатності до самостійного пересування.

- При ПМД Беккера перші симптоми з'являються в 7-20 років, захворювання прогресує відносно повільно, здатність до самостійного

пересуванню може зберігатися до 30 років.

- ПМД Ерба може починатися як в ранньому дитячому (2 роки), так і в дорослому (аж до 45 років) віці. Дисферлінопатія (2В) зазвичай починається в 12-39 років (в середньому в 19 років), саркогліканопатія - до 10 років.

- ПМД Ландузі-Дежеріна найчастіше дебютує в дитячому та юнацькому віці з мімічної слабкості і птозу, хоча іноді спостерігають і пізній початок (аж до 50 років), причому в останньому випадку захворювання прогресує відносно повільно.

- Офтальмофарінгеальна ПМД починається у віці 40-60 років з хронічною прогресуючою зовнішньої офтальмоплегією, птозу, слабкості лицьових м'язів.

- Для міопатії Веландер характерний пізній початок (в 40-60 років) зі слабкості м'язів, що розгинають кисті, в подальшому

приєднується слабкість розгиначів стоп, з'являється степпаж. Міопатія Міюші починається із симетричною слабкістю литкових м'язів у віці 20-50 років, в подальшому може приєднуватися слабкість рук і проксимальних відділів ніг. Дистальна міопатія Говерса починається в 1,5-26 років з степпаж і випадання ахіллових сухожильних рефлексів, через 5-10 років приєднується слабкість кистей і м'язів ший. Тибіальних міопатія проявляється в 40-60 років.

Фізикальне обстеження

При ПМД Дюшенна, Беккера, кінцівково-поясних формах найбільш виражену **м'язову слабкість** відзначають в попереково-клубових м'язах, м'язах стегон, дельтовидних, дво- і триголових м'язах плеча. Менш виражена слабкість в дистальних м'язах кінцівок. Лицьові м'язи залишаються збереженими.

Поряд з м'язовою слабкістю поступово розвиваються **гіпотрофії уражених м'язів** аж до атрофії на пізніх стадіях. При цьому сусідні м'язи можуть бути повністю клінічно інтактні (наприклад, при ПМД Ландузї-Дежерина дельтовидні м'язи тривалий час зберігаються клінічно інтактними при виражених атрофіях дво- і триголовий м'язів плеча). Втім, при голчастій ЕМГ виражені зміни виявляють і в клінічно інтактних м'язах. Асиметричний розподіл атрофій або атрофія частини м'язи найбільш характерні також для ПМД Ландузї-Дежерина. Птоз, мімічна слабкість без офтальмопарезу, лагофтальм характерні для ПМД Ландузї-Дежерина, ПМД Емері-Дрейфуса.

Псевдогіпертрофії м'язів гомілок типові для ПМД Дюшенна, Беккера, в меншій мірі - для ПМД Ерба. М'язи при пальпації щільні, не дивлячись на збільшення обсягу, їх сила знижена.

Ранні контрактури колінних, ліктьових суглобів і м'язів, що розгинають шию, характерні для ПМД Емері-Дрейфуса. Контрактури ахіллового сухожилля відзначаються при ПМД Дюшенна, Беккера, на пізніх стадіях розвиваються і контрактури колінних суглобів.

Сухожилльні рефлекси часто відсутні, причому при формах з проксимальної м'язовою слабкістю в першу чергу випадають колінні рефлекс, при дистальних формах, що починаються з м'язів ніг, - ахіллові, а при формі Веландер - карпорадіальний. Ознак ураження ЦНС не виявляється. Чутливість і координація рухів не порушуються.

Лабораторні дослідження

КФК - фермент, що міститься в основному в скелетних і серцевому м'язах. При порушенні цілісності м'язової мембрани він потрапляє в кровотік, тому підвищення активності КФК в крові є маркером некрозу м'язової тканини. Виділяють 2 фракції КФК - серцеву (МВ-КФК) і м'язову (ММ-КФК). Активність МВ-фракції в крові підвищується при інфаркті міокарда, а ММ-КФК - при некрозі м'язових волокон.

Рівень КФК корелює зі ступенем активності процесу. На пізніх стадіях захворювання активність КФК в крові знижується. При міопатіях з незначною спонтанною активністю (структурні, мітохондріальні, ендокринні міопатії) КФК, як правило, залишається в межах норми.

При ПМД Дюшенна активність КФК в крові підвищується в 20-100 разів (15 000-20 000 ОД/л), при ПМД Беккера - в 5-20 разів (5000-7000 ОД/л), при аутосомно-рецесивних формах кінцівково-поясних ПМД 2А, 2В - в 5-80 разів, при саркогліканопатіях - в 15 разів і більше. При більшості аутосомно-домінантних форм кінцівково-поясних ПМД КФК в нормі або злегка підвищений (до 1000 ОД/л). При ПМД Ландузі-Дежерина, Емері-Дрейфуса активність КФК у більшості хворих підвищується помірно (менш ніж в 5-10 разів) або знаходиться в межах норми. При більшості дистальних міопатій рівень КФК залишається нормальним (хоча при міопатії можливо його збільшення в 10-50 разів).

Необхідно пам'ятати, що підвищення активності КФК в крові спостерігають при інфаркті міокарда, інсульті, шоці, сепсисі, травмах. Невелике підвищення КФК можливо при активно поточних неврогенних процесах, а також у здорових людей після фізичного навантаження.

Інструментальні дослідження

Голчаста ЕМГ - основний метод оцінки стану м'язів при ПМД. Вона дозволяє виявити первинно-м'язовий тип змін і спонтанну активність, що корелює зі ступенем прогресування м'язової дистрофії. Середня тривалість, середня амплітуда ПДЕ знижені більш ніж на 12% норми, ступінь зниження побічно відображає вираженість змін в м'язах. Іноді реєструють міопатичний патерн: дрібні потенціали накладаються один на одного. Спонтанна активність у вигляді потенціалів фібриляцій і позитивних гострих хвиль побічно дозволяє судити про ступінь активності процесу. При повільноперебігаючих ПМД виявляють поодинокі потенціали фібриляції і позитивні гострі хвилі (0-3), при помірно прогресуючих ПМД їх кількість досягає 5-15. При швидкоплинних ПМД (форма Дюшенна) в м'язах виявляють бурхливу спонтанну активність (кількість потенціалів фібриляцій та позитивних гострих хвиль не піддається підрахунку). За вираженості спонтанної активності можна судити і про ефективність підтримуючої терапії та реабілітаційних заходів (наприклад, при ПМД Дюшенна на тлі терапії глюкокортикоїдами відзначають виразне зниження спонтанної активності).

М'язова біопсія виявляє атрофію і некрози м'язових волокон, заміщення їх сполучною тканиною, варіабельність діаметра м'язових волокон.

При виявленому генетичному дефекті або при чіткої клінічної і ЕМГ-картині проведення біопсії не обов'язково.

Розвиток слабкості дихальних м'язів при багатьох формах ПМД призводить до розвитку дихальної недостатності, тому при ПМД Дюшенна, Беккера, кінцівково-поясних формах проводять дослідження функції зовнішнього дихання, яке дозволяє оцінити ступінь зниження ЖЕЛ.

При ПМД Дюшенна, Беккера, Емері-Дрейфуса необхідне проведення ЕКГ (для виявлення порушень ритму серця) і ехокардіографії (для виявлення кардіоміопатії).

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ

Диференціальний діагноз міопатії проводять з сирингомиєлією (переднероговою формою), початковими явищами БАС, хронічним полімієлітом дорослих, аміотрофічний спінальний сифіліс, міопатичні синдроми (при ураженні ендокринних залоз [при тиреотоксикозі], внутрішніх органів, лікарських інтоксикаціях, органічних захворюваннях ЦНС з ураженням гіпоталамо-гіпофізарної області та ін.).

ЛІКУВАННЯ

Лікування міопатії. Патогенетичне лікування міопатій в даний час ще не розроблено. Симптоматичне лікування спрямоване на корекцію метаболізму і мікроциркуляції в нервовій і м'язовій системах за допомогою анаболічних засобів (неробол, ретаболіл), препаратів калію (рибоксин, оротат калію), вітамінів Е, В, С, РР, Д, метіоніну або глютамінової кислоти, фітину, полівітамінних комплексів - есенціале (склад: фосфоліпіди, віт. В1, В2, В6, В12, Е, нікотинамід) парентерально по 5 мл в / м або всередину по 2-3 капсули 3 рази на день (курс лікування до 3 міс., картініна («вітаміну зростання») у вигляді 20% розчину карнітину по 1 десертній ложці 3 рази на день після їжі протягом місяця, мілдронат, препаратів трофотропного дії (солкосерил, альбумін, цитохром та ін.), нейропротекторів (церебролізін, аминалон, енцефабол, глютамінова кислота, цераксон),

антихолінестеразних засобів (прозерин, галантамін, нейромідин і ін.). Призначають вазоактивні засоби (пентоксифілін, галідор, кавінтон), актовегін. Доцільно лікування малими дозами інсуліну (одночасно з в / венним вливанням глюкози) за схемою, запропонованою проф. Л.Д. Шаргородський: 4 ОД інсуліну - 5 днів, 8 ОД - 10 днів, 12 ОД - 10 днів, 16 ОД - 5 днів. Отримані дані про збільшення м'язової сили у хворих на міопатію Дюшенна при лікуванні преднізолоном - 0,35-0,75-1,5 мг / кг на добу. Поліпшення з'являється протягом перших 10 днів і досягає максимуму через 3 місяці. В подальшому проводиться підтримуюча терапія перші 10 днів кожного календарного місяця. Це дозволяє уникнути ускладнень. У комплексній терапії при міопатіях Ерба-Рота і Ландузі-Дежерина призначають бета-адреноблокатори (анаприлін), оскільки вони здатні позитивно впливати на метаболічні процеси скелетних м'язів. При формі Ерба-Рота призначають анаприлін по 20 мг 2-3 рази на день, з поступовим підвищенням дози до 40 мг 4 рази на добу. При формі Ландузі-Дежерина початкова доза анаприліна дещо менше (20-40 мг / сут.), А максимальна - до 60 мг / сут. Курс лікування анаприліном 1-1,5 місяця, в рік проводиться 2-3 курсу. Їжа повинна бути калорійною (м'ясо, риба, сир та ін.) З великим вмістом білків, вітамінів, мікроелементів.

Використовують ЛФК, легкий масаж, бальнеолікування, електрофорез (прозерину, Нейромідину ®, нікотиновою кислотою), гальванічний комір кальцію по Щербаку чергувати з гальванічним «трусами»), парафінові або грязьові аплікації, соляно-хвойні ванни, ультразвук. При повільному прогресуванні міодістрофічного процесу доцільне застосування ряду ортопедичних операцій: подовження ахіллового сухожилля, розсічення фасцій, пластика суглобів. Особливо важливо виправлення деформації стопи, що заважають ходьбі при збереженні великих м'язів. При цьому застосовуються відрізи

(спеціальні ортопедичні пристрої для фіксованого стійкого положення стопи, гомілки і стегна).

Як правило, лікування тривале, амбулаторні курси чергують з курсами лікування в стаціонарі. Всі хворі перебувають під диспансерним наглядом невролога із залученням терапевта, кардіолога, ортопеда - травматолога.

При міопатичних синдромах застосовується зазначена терапія, але основний акцент робиться на лікування основного захворювання.

Медико-генетичне консультування. Імовірність народження у носії патологічного гена дюшенновської міодистрофії хворого сина становить 50%. Приблизно у половини носіїв в сироватці крові збільшена активність КФК. Оскільки активність КФК може коливатися, дослідження з метою виявлення носійства потрібно проводити щонайменше 3 рази з інтервалом в 10 днів. Напередодні взяття крові обмежують навантаження, тому що вони призводять до підвищення КФК.

При аутосомно-домінантному типі успадкування (міопатія Ландузі-Дежерина і ін.) ймовірність передачі захворювання потомству становить 50%. При аутосомно-рецесивних захворюваннях (форма Ерба-Рота), якщо обоє батьків є носіями патологічного гена, то один з чотирьох дітей буде хворий, два з чотирьох будуть носіями і тільки один буде повністю здоровий.

Доцільно виділяти стадії перебігу міодистрофічного процесу (Л.О. Бадалян):

1-я стадія - з помірно вираженими руховими порушеннями (хворі можуть ходити, виконувати легку роботу. Слабкість виявляється при навантаженні);

2-я стадія - з вираженими руховими труднощами при ходьбі, підйомі по сходах, при виконанні фізичної роботи;

3-тя стадія - паралітична: грубі контрактури, деформації, самостійне пересування неможливе.

Прогноз при міопатіях в більшості випадків дуже серйозний. Лікування, як правило, не спостерігається. Іноді вдається досягти деякої стабілізації процесу.

ВРОДЖЕНІ М'ЯЗОВІ ДИСТРОФІЇ ТА СТРУКТУРНІ МІОПАТІЇ

Конгенітальні непрогресуючі міопатії - група захворювань, що характеризуються вродженими порушеннями структури або метаболізму м'язової тканини, дифузним ураженням м'язів, відсутністю прогресування або дуже повільно прогресуючим перебігом, в рідкісних випадках з віком симптоми захворювання можуть ставати менш вираженими. Розрізняються вони змінами в будові м'язових волокон, які виявляються при гістологічному обстеженні під мікроскопом. В основі захворювання лежить дефіцит різних ферментів обміну речовин. У хворих присутні ендокринні порушення, порушення функції печінки і нирок, серцевого м'яза, зорові порушення.

Вроджені (конгенітальні) міопатії - група генетично обумовлених миопатій, що характеризуються раннім початком (зазвичай з народження до 1 року), характерним симптомокомплексом (синдромом «млявої дитини») і непрогресуючим або повільно прогресуючим перебігом. Серед конгенітальних міопатій виділяють конгенітальну м'язову дистрофію та конгенітальні непрогресуючі міопатії (структурні міопатії).

МКБ-10: (71.2). Вроджені міопатії.

КЛАСИФІКАЦІЯ

Конгенітальна м'язова дистрофія

- Конгенітальна м'язова дистрофія, що пов'язана з дефектами білків позаклітинного матриксу;
- Конгенітальна м'язова дистрофія, що пов'язана з дефіцитом ламініну-0., (мерозін-негативна);
- Конгенітальна м'язова дистрофія Ульріха (склероатонічна);
- Конгенітальна м'язова дистрофія, що пов'язана з дефіцитом інтегрину;
- Глікозилтрансферазна конгенітальна м'язова дистрофія;

- Синдром Уолкера-Варбурга;
- Конгенітальна м'язова дистрофія з ураженням м'язів, очей і мозку;
- Конгенітальна м'язова дистрофія Фукуями;
- Конгенітальна м'язова дистрофія з вторинним дефіцитом ламініну 1 (MPC\ 1B);
- Конгенітальна м'язова дистрофія з вторинним дефіцитом ламініну 2 (MOC1);
- Конгенітальна м'язова дистрофія з розумовою відсталістю і пахігірією
- Дефекти білків ЕПР (синдром ригідного хребта).

Конгенітальної структурні міопатії

- Хвороба центрального стрижня.
- Міопатія з множинними стержнями.
- Немалінова міопатія.
- Міотубулярна (центронуклеарна) міопатія.
- Міопатія з диспропорцією типів м'язових волокон

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Поширеність конгенітальної м'язової дистрофії в середньому в Європі становить 4,6 випадків на 100 000 населення. Найбільш поширена мерозін-дефіцитна форма (40% всіх конгенітальних м'язових дистрофій). Конгенітальної м'язова дистрофія Фукуями поширена в Японії (7-12 на 100 000 дітей), в Європі її виявляють рідко. На структурні міопатії припадає приблизно 14% всіх міопатій. Серед структурних міопатій частіше спостерігають немалінову (20%), хвороба центрального стрижня (16%), міопатію з множинними стержнями (14%). Більшість конгенітальних міопатій однаково часто спостерігають і у хлопчиків, і у дівчаток.

ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

Усі конгенітальні м'язові дистрофії успадковуються за аутосомно-рецесивним типом.

До теперішнього часу ідентифіковано 4 гена, мутації в яких приводять до виникнення немалінових утворень в м'язових волокнах:

- 1) Ген м'язового білка тропоміозина-3, локалізований на хромосомі 1q22- q23
- 2) Ген альфа-актину, що картується в області хромосоми 1q42.1.
- 3) Ген тропоніна, що картується в області 19q13.4.
- 4) Ген небуліна, локалізований в області 2q21.2-22.

Патогенез. Всі чотири білка, порушення функціонування яких призводить до утворення немалінових стрижнів, є компонентами тонких і товстих філаментів саркомерів і беруть участь в м'язовому скороченні.

Тропоміозин-3 є м'язовою ізоформою тропоміозинового білку, контролюючих м'язове скорочення за допомогою регулювання функції кальцієвих каналів.

Актин - висококонсервативний білок - становить від 10 до 20% всіх м'язових білків і грає істотну роль в інтеграції, структуруванні та рухливості клітин. Показано, що процес м'язового скорочення є погодженою дією тонких філаментів, що містять білок актин і товстих філаментів, що включають білок міозин.

Зміна концентрації актину при немалінових міопатіях призводить до зниження інтенсивності і сили м'язового скорочення. Існує гіпотеза, згідно з якою немалінові стрижні є похідними латеральних відділів Z-смуг і утворюються вдруге як наслідок порушення функціонування білків саркомерів. На користь цього можуть свідчити дані про виявлення немалінових стрижнів у хворих з іншими формами спадкових м'язових дистрофій, наприклад, при прогресуючої м'язової дистрофії Емері-Дрейфуса і мерозінових міопатіях.

Небулін - гігантський білок цитоскелетного матриксу тонких і товстих філамент всередині саркомерів скелетних м'язів. Становить від 3 до 4% всіх білків міофібрил. Вважається, що в основі патогенезу однієї з форм захворювання лежить зменшення розмірів небуліна, що приводить до зменшення диференціації і різноманітності м'язових волокон.

Мерозін-негативна конгенітальна м'язова дистрофія пов'язана з делеціями локусу 6q22 (білок ламінін-0). Тяжкість клінічних проявів залежить від вираженості генетичного дефекту: при повній відсутності мерозіна в м'язах спостерігають важкий перебіг, при його недостатності - більш легке. Конгенітальна м'язова дистрофія Фукуями обумовлена мутацією гена, розташованого в локусі 9q31-q33 і кодує білок фукутін. Синдром Уолкера-Варбурга пов'язаний з мутацією гена POMT1 (9q34.1).

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Більшість конгенітальних міопатій та дистрофій проявляється **синдромом «млявої дитини»**.

Клінічні прояви синдрому «млявої дитини» зводяться до вираженої м'язової гіпотонії, слабкого опору м'язів при пасивних рухах, нетримання голови, затримки моторного розвитку, гіпермобільності суглобів.

Синдром «млявої дитини» також спостерігають при спінальних м'язових атрофії та інших вроджених захворюваннях ЦНС, хворобах обміну (глікогенози, аміноацидури) і ін. Приблизно 80% випадків синдрому «млявої дитини» обумовлені первинним ураженням ЦНС.

ДІАГНОСТИКА

Основний метод діагностики вроджених міопатій - морфологічне дослідження м'язів - біопсія;

ЕМГ лише підтверджує первинно-м'язовий характер ураження на початковому етапі диференціальної діагностики.

КЛІНІЧНА КАРТИНА ОКРЕМИХ ФОРМ КОНГЕНІТАЛЬНОЇ М'ЯЗОВОЇ ДИСТРОФІЇ

Конгенітальна м'язова дистрофія, мерозін-негативна форма (MDC1A; конгенітальна м'язова дистрофія з дефіцитом ламініну-а2.).

Клінічний перебіг: поряд з синдромом «млявої дитини» відзначають слабкість лицьової мускулатури, м'язів тулуба і дихальної мускулатури. У більшості розвиваються контрактури кульшових, колінних і ліктьових суглобів, м'язів-розгиначів ший, сколіоз, пізніше може приєднатися зовнішня офтальмоплегія. Незважаючи на затримку моторного розвитку, більшість дітей здатні самостійно сидіти, деякі можуть самостійно ходити (при частковому дефіциті мерозіна). Тяжкість клінічної картини залежить від вираженості генетичного дефекту, в легких випадках розвивається проксимальна м'язова слабкість з контрактурами з фенотипом ПМД Емері-Дрейфуса. М'язова слабкість не прогресує або прогресує дуже повільно. При ЕМГ виявляють первинно-м'язовий тип змін, при цьому спонтанна активність м'язових волокон або відсутня, або незначна. При дослідженні провідної функції периферичних нервів у багатьох хворих виявляють помірну сенсомоторну демієлінізуючу поліневропатію, що не вносить істотного внеску в клінічну картину. У деяких випадках відзначається легка затримка розумового розвитку, однак у більшості хворих інтелект збережений. Приблизно у 30% дітей можуть відзначатися епілептичні напади.

Конгенітальна м'язова дистрофія Фукуями.

Клінічний перебіг: типові виражена м'язова слабкість (діти або взагалі не здатні самостійно ходити, або починають ходити тільки у віці 2-8 років), симптоматична епілепсія (у 50%), розумова відсталість, офтальмологічна патологія (микрофтальмія, гіпоплазія сітківки, катаракта, короткозорість, косоокість). Характерні численні і

різноманітні зміни на МРТ (дисплазія, агірія, розширення шлуночків, кісти). Смерть найчастіше настає до 11 років від дихальної недостатності.

Конгенітальна м'язова дистрофія Ульріха.

Клінічний перебіг: для конгенітальної м'язової дистрофії Ульріха, крім синдрому «млявої дитини», характерні кіфоз, контрактури проксимальних суглобів, гіпермобільність дистальних суглобів, дисплазія тазостегнових суглобів, гіперкератоз. Здатність до самостійної ходьби залежить від тяжкості перебігу, однак до 2-10 років, як правило, втрачається через виражених контрактур. Смерть настає від дихальної недостатності на 1-2-м десятиліттях життя.

Синдром Уолкера-Варбурга

Клінічний перебіг: одне з найважчих конгенітальних нервово-м'язових захворювань (середня тривалість життя - 9 міс). Спостерігають численні вроджені аномалії: менінгоцеле, агірія, агенезія мозолистого тіла, гіпоплазія пірамідного тракту, розширення шлуночків, мікроцефалія, мікрофтальм, гіпоплазія зорових нервів, катаракту, глаукома та інші зміни, що призводять до сліпоти, синдром «млявої дитини», бульбарні порушення.

Немалінові міопатії.

Тип успадковування: при немаліновій міопатії відзначені: аутосомно-домінантний тип спадкування з мутацією гена в сегменті 1-хромосоми (1q23), відповідального за синтез білка альфа-тропомиозина (немалінова міопатія 1 типу НМ1); немалінова міопатія 2 типу (НМ2) з аутосомно-домінантним і аутосомно-рецесивним типами успадкування, обумовлені мутаціями а гені альфа-актину і небуліна; немаліновія міопатія Амішів, успадковується аутосомно-рецесивно і пов'язана з мутаціями в гені білка тропоніну; зустрічаються і спорадичні випадки.

Клінічні прояви немалінових міопатій варіюють від раннього початку і важкого перебігу, що призводить до ранньої загибелі хворих

від дихальної і серцевої недостатності до легких форм з раннім або пізнім початком і непрогресуючим або слабо прогресуючим перебігом. Відмінності в клінічних проявах обумовлені, перш за все, відмінностями в типах мутацій в тому чи іншому гені.

Вроджені форми немалінових міопатій. Залежно від темпу прогресування виділяють швидкопрогресуючу і повільно прогресуючу форму вроджених структурних міопатій. У більшості випадків перші ознаки захворювання виникають з народження або навіть у внутрішньоутробному періоді, що проявляється слабким ворухінням плода.

При швидкопрогресуючій формі захворювання в періоді новонародженості чітко виражений **симптомокомплекс "млявої дитини"**, що характеризується дифузною м'язовою гіпотонією і гіпотрофією, зниженням сухожильних рефлексів, а також рефлексів новонароджених, млявим криком і труднощами вигодовування. У ряді випадків відзначаються труднощі при ссанні, ковтанні, а також дихальні розлади.

При повільнопрогресуючій формі хвороби, яка спостерігається значно частіше, відзначається лише невелика затримка темпів придбання рухових навичок в ранньому віці.

При обох клінічних варіантах захворювання виявляються **дизморфічні риси будови обличчя і черепа:** довгасте обличчя, високе арковидное небо, виступаючий підборіддя, а також аномалії скелета: сколіози, кіфози, килевидна деформація грудної клітки.

Доросла форма немалінової міопатії.

Клінічний перебіг: захворювання може виникати в 3-5 десятиліттях життя. Першими симптомами в більшості випадків бувають хворобливі м'язові крамп, головним чином в литкових м'язах. М'язова слабкість і гіпотонія вперше з'являються в тазовому поясі, потім в м'язах плечового пояса і, в міру прогресування захворювання,

набувають генералізований характер. Для цієї форми захворювання характерно розвиток кардіоміопатії. Прогресування захворювання повільне, що не приводить до вираженої інвалідизації хворих.

Хвороба центрального стрижня - повільно прогресуюча слабкість м'язів.

Тип спадкування: домінуючий з неповною пенетрантністю і варіабельною експресивністю.

Клінічний перебіг: хворіють люди обох статей. Клініка характеризується слабкістю м'язів, переважно проксимальних відділів кінцівок, більше нижніх, дифузійної м'язової гіпотонією. Відзначається відставання в руховому розвитку при нормальному інтелекті. Глибокі рефлекси з кінцівок знижені. Діагноз ставиться на підставі даних біопсії м'язів: в серцевині м'язових волокон відсутні мітохондрії і елементи саркоплазматической мережі, активність окисних ферментів, фосфорілази, АТФ-ази; міофібрили розташовані у вигляді компактних утворень.

Міотубулярна (центронуклеарна) міопатія

Тип успадкування: аутосомно-домінуючий, аутосомно-рецесивний або рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою типу успадкування.

Клінічний перебіг: захворювання починається в дитинстві, рідше - в зрілому віці. У клінічній картині виявляються повільно наростаюча прогресуюча м'язова слабкість, гіпотонія і атрофія і всіх м'язів, включаючи і окорухові (птоз, парез зовнішніх м'язів ока), а також помірні кісткові деформації. У діагностиці вирішальне значення мають дані біопсії м'язів. Передбачається, що в основі захворювання лежить відсутність дозрівання і диференціювання м'язової тканини. Вроджена диспропорція типів волокон, характеризується невеликим зменшенням діаметра волокон І гістологічного типу і збільшенням

діаметра волокон II гістологічного типу. Перебіг захворювання стаціонарний або з незначною прогресивністю.

ДІАГНОСТИКА

Анамнез

Перші симптоми можуть з'явитися ще внутрішньоутробно (слабке ворухіння плода). М'язова слабкість зазвичай присутній з народження або виникає в перші місяці життя. Типова затримка моторного розвитку: діти пізно починають тримати голову, перевертатися і сидіти. Через слабкість м'язів спини хворі не можуть сидіти з прямою спиною, згодом розвивається кифосколиоз.

З'ясування сімейного анамнезу може допомогти встановити тип успадкування. При хвороби центрального стрижня в сімейному анамнезі можуть бути вказівки на випадки злоякісної гіпертермії.

Фізикальне обстеження

Для новонароджених з конгеніальною міопатією типовими є гіпотонія, знижена рухова активність, відставання в моторному розвитку, слабке смоктання. При деяких формах відзначають офтальмопарез (конгеніальна м'язова дистрофія Фукуями, центронуклеарна міопатія), птоз, мімічну слабкість (мерозін-дефіцитна конгеніальна м'язова дистрофія, немалінова міопатія).

При конгеніальній м'язовій дистрофії домінує слабкість в проксимальних відділах кінцівок, для структурних міопатій характерні дифузна м'язова слабкість і помірні гіпотрофії.

Часто спостерігаються перерозгинання в суглобах або їх згинальні контрактури. Можливі множинні кістково-суглобові деформації (дисплазія тазостегнових суглобів, деформації пальців, грудини). Сухожилльні рефлексі частіше відсутні, але можуть бути в нормі або знижені.

Інтелект при мерозін-негативній конгеніальній м'язовій дистрофії зазвичай нормальний, а при синдромі Уолкера-Варбурга і

конгенітальній м'язовій дистрофії Фукуями знижений. Чутливих і координаторні порушень не виявляють.

Лабораторні дослідження

Найбільш високий рівень КФК спостерігають при глікозилтрансферазних формах (конгенітальна м'язова дистрофія Фукуями, синдром Уолкера-Варбурга та ін.), В меншій мірі від підвищується при конгенітальній м'язовій дистрофії Ульріха, міопатії з синдромом ригидного хребта і інтегрин-дефіцитної конгенітальної м'язової дистрофії. При мерозін-дефіцитної конгенітальної м'язової дистрофії рівень КФК залежить від тяжкості захворювання (підвищений в 2-150 разів). Для структурних міопатій характерні нормальні або незначно підвищені показники КФК.

Інструментальні дослідження

При конгенітальних міопатіях ЕМГ дозволяє підтвердити первинно-м'язовий характер патології. Тривалість ПДЕ зазвичай помірно знижена (не більше ніж на 20%); амплітуда ПДЕ може бути знижена, злегка підвищена або бути в нормі; Міопатичний патерн не характерний. Спонтанна активність або відсутня, або представлена одиничними потенціалами фібриляцій і позитивними гострими хвилями.

При стимуляційній ЕМГ іноді виявляють незначне зниження швидкостей проведення по сенсорних і моторних нервах (зокрема, при мерозін-негативній конгенітальній м'язовій дистрофії).

Основний метод діагностики структурних міопатій - морфологічне дослідження. При хвороби центрального стрижня світлова мікроскопія дозволяє виявити центральні стрижні (ущільнені структури з чіткими контурами, розташовані уздовж всього м'язового волокна), при немаліновій міопатії - палочкоподібні тільця, при центронуклеарній міопатії - центрально розташовані ядра не менше ніж в 50% м'язових волокон. Вроджена міопатія з диспропорцією типів

м'язових волокон характеризується атрофією м'язових волокон I типу (їх діаметр на 45-54% менше, ніж у волокон II типу). При конгенітальній м'язовій дистрофії виявляють розростання сполучної тканини, варіабельність діаметра м'язових волокон, їх атрофію і некрози (останні рідкісні при структурних міопатіях).

При деяких вроджених міопатіях МРТ головного мозку дозволяє виявити агірію, понтоцеребеллярну гіпоплазію, енцефаломенінгоцеле і ін. Найбільш грубі зміни спостерігають при синдромі Уолкера-Варбурга, менш виражені - при конгенітальній м'язовій дистрофії Фукуями, конгенітальній м'язовій дистрофії з ураженням м'язів, очей, мозку.

Диференціальна діагностика

Симптомокомплекс «м'явої дитини» може розвинути як при патології ЦНС, так і при м'язових захворюваннях, тому перший етап диференціальної діагностики спрямований на визначення рівня ураження. В першу чергу показана ЕМГ (хоча у дітей першого року життя виконати дослідження на належному рівні досить складно). Також застосовують м'язову біопсію і генетичний аналіз (для виключення спінальної м'язової атрофії Вердніга-Гоффмана).

На другому етапі визначають форму конгенітальної міопатії або м'язової дистрофії. На даний момент основним методом диференціальної діагностики є м'язова біопсія.

Лікування

Специфічної терапії не існує, мета лікування - корекція ортопедичних порушень (дисплазія тазостегнових суглобів, сколіоз). Профілактика контрактур, підтримка м'язової сили, терапія кардіоміопатії і симптоматичної епілепсії.

Немедикаментозне лікування

Застосовують загальноприйняті при міопатіях методи (ЛФК, масаж).

Медикаментозне лікування

Проводять вітамінно- і антиоксидантну терапію. При симптоматичній епілепсії призначаються протиепілептичні препарати.

Хірургічне лікування

У деяких випадках необхідно хірургічне лікування контрактур, сколіозу.

Прогноз

Прогноз залежить від форми конгенітальної міопатії. При синдромі Уолкера-Варбурга, швидкопрогресуючих немалінових міопатії прогноз несприятливий, летальний результат настає протягом перших років життя. При мерозіндефіцитній конгенітальній м'язовій дистрофії, конгенітальній м'язовій дистрофії Фукуями тривалість життя значно більше, хоча при важких формах цих захворювань летальний результат може наступити в дитячому або юнацькому віці (10-20 років). При структурних міопатіях в більшості випадків протягом непрогресуюче.

МІТОХОНДРІАЛЬНІ МІОПАТІЇ І ЕНЦЕФАЛОМІОПАТІЯ

Мітохондріальні міопатії і енцефаломіопатія - група захворювань, обумовлених генетичними дефектами мітохондрій, що супроводжуються порушенням тканинного дихання.

МКБ-10: С71.3. Мітохондріальна міопатія, не класифікована в інших рубриках.

Н49.8. Синдром Кірнс-Сейра.

Н49.4. Хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія.

С40.4. MRRF-синдром.

КЛАСИФІКАЦІЯ

Спектр мітохондріальних хвороб досить широкий, але тільки частина з них призводить до розвитку первинно-м'язової патології. Найбільш поширені такі мітохондріальні захворювання і синдроми, що супроводжуються міопатією.

- Мітохондріальна міопатія з лактат-ацидозом та інсультподібними епізодами (MELAS – Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke episodes).

- Міоклонус-епілепсія з «рваними червоними волокнами» (MERRF – Myoclonic epilepsy with ragged red fibers).

- Хронічна зовнішня прогресуюча офтальмоплегія.

- Синдром Кірнс-Сейра.

- Генетично обумовлені форми дефіциту карнітину (недостатність карнітин-пальмітоїл трансферази і ін.).

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Точні дані про поширеність мітохондріальних захворювань відсутні, спостерігають їх досить рідко.

ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

До порушення функції мітохондрій призводять точкові мутації або делеції різної довжини мітохондріальної ДНК. Клінічно найбільш

виражені зміни спостерігають в тканинах з високим обміном (мишці, мозок, серце та ін.).

Часто уражаються екстраокулярні м'язи, так як вони містять в декілька разів більшу кількість мітохондрій, ніж скелетні м'язи. Гістологічний маркер мітохондріальних міопатій - порушення синтезу білків в мітохондріях. Скупчення збільшених мітохондрій під сарколеммой обумовлює характерну морфологічну картину «рваних червоних волокон» (при фарбуванні по Гоморі) . Для мітохондріальних міопатій характерно явище гетероплазмії - різне співвідношення нормальних і мутантних мітохондріальних ДНК в клітинах, що впливає на тяжкість клінічних проявів.

Синдром MERRF в більшості випадків обумовлений мутацією A8344G, MELAS мутації A3243G (80% випадків). Для мітохондріальної патології характерно спадкування по материнській лінії, часто спостерігають спорадичні випадки.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Мітохондріальні міопатії - різноманітна група рідко зустрічаючихся захворювань.

Клінічний перебіг: для мітохондріальних міопатій характерна поліорганність патології, відносна динамічність симптомів, поєднання з епілептичними нападами, інсультоподібними епізодами, пігментним ретинітом, мозочковою атаксією, нейросенсорної приглухуватістю, порушенням провідності серця і іншими симптомами. Характерна повільно наростаюча м'язова слабкість і стомлюваність, а також виникненням нападів посилення цієї слабкості до стану паралічу. Триває напад від 10 до 14 днів, з'являється потреба в прийомі великої кількості кухонної солі. Характерною є затримка психомоторного розвитку або деменція, судомні напади, часті міокардіодистрофії, а також симптоми ураження різних органів і систем, інтермітуюча кома. Виразність клінічної симптоматики варіює від субклінічних змін до

важких фатальних випадків, що пов'язано з рівнем гетероплазмії і виразністю мітохондріального дефекту.

Синдром MERRF характеризується поєднанням міопатії, миоклонії (60%), епілептичних нападів (45%), атаксії, деменції, атрофії зорових нервів (20% випадків) і приглухуватості. У 20% випадків спостерігають поліневропатію (сенсорні порушення).

Синдром MELAS характеризується початком в дитячому віці, низькорослі, інсультоподібними епізодами (85%), багаторазовими нападами блювоти (90%), приглухуватістю (25%), міоклонічні епілепсією, деменцією (50% хворих), помірної проксимальної міопатією, хронічної прогресуючої зовнішньої офтальмоплегией.

Синдром Кірнс-Сейра - характерна хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, проксимальна м'язова слабкість (90%), дисфагія (50%), порушення провідності серця, атаксія (90%), пігментна ретинопатія, туговухість (90% випадків). Також існує ізольована хронічна зовнішня прогресуюча офтальмоплегія, пов'язана з мітохондріальною патологією, яка зазвичай починається в зрілому віці.

ДІАГНОСТИКА

Анамнез

Синдром MERRF найчастіше починається в юнацькому віці, синдром MELAS - в середньому в 10 років (від 2 до 40), синдром Кірнс-Сейра - до 20 років. Ізольована хронічна зовнішня офтальмоплегія може починатися пізно. Перебіг мітохондріальних захворювань частіше повільно прогресуюче.

Фізикальне обстеження

Можливі птоз різного ступеня вираженості, частіше двосторонній (асиметричний або симетричний), зовнішній офтальмопарез (обмеження рухливості очних яблук, що не вкладається в топіку ураження очних нервів, диплопія, більш виражена в крайніх відведеннях очних яблук), слабкість мимічної мускулатури. М'язова

слабкість помірна, більше виражена в проксимальних відділах кінцівок. Сухожильні рефлекс часто збережені. Можуть розвинути контрактури ахіллового сухожилля.

Лабораторні дослідження

Біохімічними маркерами мітохондріальних захворювань є лактат, піруват і ряд інших показників. Концентрацію лактату в крові визначають натщесерце і на тлі харчової навантаження (глюкозотолерантний тест); лактат-ацидоз характерний для синдромів MELAS, MERRF, Кірнс-Сейра (у 80% хворих) та інших мітохондріальних захворювань. При мітохондріальних захворюваннях також може виявлятися аміноацидурия. Підвищення активності КФК в крові спостерігають при синдромі MELAS; при синдромі MERRF рівень КФК частіше нормальний.

ДНК-діагностика

На практиці досліджують мітохондріальну ДНК клітин крові на відомі мутації.

Інструментальні дослідження

При голчастій ЕМГ зазвичай виявляють первинно-м'язовий тип змін ПДЕ, хоча в частині випадків їх параметри можуть бути в межах норми; часто відзначають помірне зниження тривалості ПДЕ при підвищеній амплітуді. Спонтанна активність при мітохондріальній патології або відсутня, або мінімальна. При синдромі MELAS можливе незначне зниження швидкостей проведення по сенсорних і моторних нервах.

КТ, МРТ при синдромі MELAS дозволяють виявити множинні осередки, що не укладаються в межі судинних басейнів. Морфологічним маркером мітохондріальних міопатій вважають «рвані червоні волокна» в скелетних м'язах (виявляють при синдромі MERRF і в 98% випадків - при синдромі Кірнс-Сейра). У ряді випадків феномен «рваних червоних волокон» не виявляють; точність дослідження можна

підвищити за допомогою гистохимической оцінки активності мітохондріальних ферментів. Як більш щадного скринінгового методу діагностики можна використовувати цитохимический аналіз лімфоцитів.

Диференціальна діагностика

Поєднання симптоматичної епілепсії, міоклонії, інсультподібних епізодів і міопатії дозволяє запідозрити мітохондріальну патологію. Виявлення лактат-ацидозу підтверджує це припущення. Далі проводять м'язову біопсію (або цитохимический аналіз лімфоцитів) і ДНК-діагностику. При відсутності характерних для мітохондріальної патології біохімічних, морфологічних маркерів діагноз мітохондріальної міопатії не виключається. В цьому випадку можуть допомогти пробний курс лікування і динамічне спостереження.

Труднощі диференціальної діагностики може викликати ізольована легка міопатія без енцефалопатичних, офтальмологічних порушень. ПМД в даному випадку можна виключити за допомогою голчастої ЕМГ. Для диференціальної діагностики зі структурними міопатіями проводять м'язову біопсію. Хронічна зовнішня прогресуюча офтальмоплегія, крім мітохондріальної патології, може бути обумовлена міастенією, ендокринною офтальмопатією, офтальмофарінгеальною ПМД, синдромом Міллера-Фішера.

Для **міастенії** характерні динамічність клінічних проявів, синдром патологічної м'язової стомлюваності, порушення нервово-м'язової передачі за даними декремент-тесту, позитивна реакція на введення неостигміну метилсульфату. Більш складна диференціальна діагностика при конгенітальній міастенії, при якій можливий помірно виражений синдром патологічної м'язової стомлюваності і незначний блок нервово-м'язової передачі з неповної або недостатньої реакцією на неостигміну метилсульфат. У той же час при мітохондріальній міопатії також можливі легке порушення нервово-м'язової передачі і

слабопозитивна реакція на введення неостигміну метилсульфату. У діагностично складних випадках проводять м'язову біопсію, а також кураре-тест.

Ендокринну міопатію виключають за допомогою ультразвукового дослідження очниць (набряк ретробульбарної клітковини, потовщення м'язів), щитовидної залози, а також визначення концентрації гормонів щитовидної залози в крові.

Офтальмофарінгеальна ПМД відрізняється від мітохондріальної офтальмопатії вираженою спонтанною активністю м'язових волокон (голчаста ЕМГ) і підвищеною активністю КФК в крові.

Синдром Міллера-Фішера (варіант СГБ з окоруховими порушеннями) відрізняється від мітохондріальних міопатій гострим початком, швидким розвитком симптоматики (протягом місяця). Діагноз підтверджують за допомогою голчастої ЕМГ (денерваційно-реіннерваційний процес) і дослідження провідної функції периферичних нервів (ознаки демієлінізації). Слід пам'ятати, що при мітохондріальних міопатіях може розвинути помірною виражена поліневропатія, частіше сенсорна (синдроми MERRF, MELAS, Кірнс-Сейра). При синдромі Міллера-Фішера в 90% випадків виявляють антитіла GQ1b.

ЛІКУВАННЯ

Немедикаментозне лікування

Рекомендують загальне для всіх міопатій лікування: ЛФК, масаж.

Медикаментозна терапія

Медикаментозна терапія включає енерготропні препарати, вітаміни, антиоксиданти. Призначення левокарнітіна (по 50-75 мг/(кгхсут)), препаратів коензиму Q10 (по 30-90 мг / добу), бурштинової кислоти (по 50-100 мг / добу), вітамінів (рибофлавін, нікотинамід, аскорбінова кислота) часто призводить до часткового

регресу симптоматики. При симптоматичній епілепсії призначаються протиепілептичні препарати.

ПРОГНОЗ

Прогноз залежить від форми мітохондріальної патології, характеру дефекту мітохондріальної ДНК і рівня гетероплазмії. При синдромі MELAS тривалість життя від початку захворювання досягає 20-40 років, причиною летального результату можуть бути серцево-легенева недостатність, епілептичний статус. При синдромі Кірнс-Сейра летальний результат настає до 30-40 років. При ізольованій хронічній зовнішньої офтальмоплегії тривалість життя не скорочується, хоча в ряді випадків настає повна офтальмоплегія.

МІАСТЕНІЯ

Міастенія (myasthenia gravis, хвороба Ерба-Гольдфлама) – аутоімунне захворювання, що клінічно виявляється у вигляді слабкості і патологічної м'язової стомлюваності, яке зумовлено утворенням аутоантитіл до різних антигенних мішенях периферичного нейром'язового апарату.

МКБ-10: G 70. Myasthenia gravis та інші порушення нервово-м'язового синапсу.

Епідеміологія. Міастенія – захворювання відносно рідкісне, хоча існує достатньо підстав вважати, що спостерігають його значно частіше, ніж вважали раніше (0,5-5 на 100 000 населення). В даний час поширеність захворювання становить 10-24 на 100 000 населення. Міастенія може дебютувати у будь-якому віці, починаючи з раннього дитинства і закінчуватися глибокою старістю. Середній вік початку хвороби у жінок – 26 років, у чоловіків – 31 рік. Співвідношення чоловіків і жінок 1:3.

Класифікація. Оссерманом К.Е. в 1958 році була запропонована класифікація, яка буда затверджена у 1959 році в Лос-Анджелесі на другому симпозіумі по міастенії як міжнародна. Виділяють наступні форми захворювання.

- Генералізована міастенія.
 - ❖ Міастенія новонароджених.
 - ❖ Вроджена міастенія.
 - ❖ Доброякісна міастенія з офтальмопарез або офтальмоплегией.
 - ❖ Сімейна дитяча міастенія.
 - ❖ Юнацька міастенія.
 - ❖ Генералізованая міастенія дорослих:
 - легка;
 - важка;
 - гостра блискавична;
 - пізня важка;
 - з розвитком м'язових атрофії.

- Очна міастенія:

- ❖ юнацька;
- ❖ доросла.

При диференціації різних форм міастенії також використовують широкий спектр клінічних, електрофізіологічних та імунологічних критеріїв, що дозволяють виявити підгрупи (підкласи) захворювання, наприклад, такі, як міастенія, що поєднується з тімомой, міастенія з раннім і пізнім початком без тімом, серонегативна міастенія.

Патогенез. При міастенії антитіла і аутореактивні Т-клітини вражають антигенні мішені поліпептидної природи, що розташовані на постсинаптичній мембрані і в м'язовій клітці. До них відносяться м'язовий ацетилхоліновий рецептор (АХР), м'язово-специфічна тирозинкіназа (MuSK), ріанодіновий рецептор (RyR), титін-протеїн та ін. Так само виявлені антитіла до деяких цитокінів, гангліозидів мієліну нервової тканини і іншим білковим структурам.

М'язовий ацетилхоліновий рецептор – головна мета аутоантитіл при міастенії. Рецептор складається з 5 субодиниць – $[(\alpha)_2 \beta \gamma \delta]$. Всі субодиниці м'язового ацетилхолінового рецептора глікозовані. Залежно від стадії розвитку в онтогенезі виділяють 2 варіанти м'язового ацетилхолінового рецептора: ембріональний, що містить γ -субодиницю, і дорослий, в якому γ -субодиниця замінена на ϵ -субодиницю. При генералізованій формі міастенії основні регіони для зв'язування аутоантитіл, які розташовані на екстрацелюлярній ділянці 67-76 α -субодиниць (головний імуногенний цитоплазматический епітоп - VICE- α). Антитіла до M1R виявляють у 80-90% хворих. При очній формі міастенії антитіла спрямовані не до α_1 -, а до γ -субодиниці, локалізованої у дорослих людей тільки в екстраокулярних м'язах. Ця обставина дозволила розробити імунологічний експрес-метод диференціальної діагностики окулярної форми міастенії і ендокринної офтальмопатії, а також прогнозувати генералізацію патологічного процесу.

М'язово-специфічна тирозинкіназа – мембранна білкова молекула, яка бере участь у формуванні кластерів ацетилхолінового рецептора на постсинаптичній мембрані за участю агріна і рапсіна. Вона активує каскад сигналів, які відповідальні за всі етапи формування синапсу, включаючи організацію постсинаптичної мембрани. Агрін синтезується мотонейронами і, транспортуючись вниз по моторному аксону, потрапляє в синаптичну щілину. Далі агрін взаємодіє з MuSK-постсинаптичним мембранним компонентом, який фосфорилує пов'язані з рапсіном субодиниці ацетилхолінового рецептора. Агрін, м'язово-специфічна тирозинкіназа і рапсін сконцентровані у нервово-м'язовому синапсі. Очевидно, що для формування нервово-м'язового синапсу необхідна цілісність всіх компонентів, що було доведено в експериментах на тваринах. За останній час встановлено, що у 70% хворих серонегативної міастенії присутні антитіла до м'язово-специфічної тирозинкінази.

Тітін – гігантський м'язовий білок з молекулярною масою приблизно 3000 кДа, який розташовується від Z-диску до M-лінії саркомера. Тітін складається з з'єднаних один з одним імуноглобулін-подібних областей і унікальної області, яка багата піролідін- α -карбоною кислотою (P), глутаматом (E), лізином (K) і валіном (V) – так звана PEVK-область. Тітін виконує 2 основні функції: управляє розташуванням саркомера і забезпечує його еластичність. Антитіла до тітін (IgG₁ і IgG₄, що володіють здатністю активувати білки системи комплементу) виявлені в сироватках крові 80-90% хворих на міастенію з тімомой. Основна антигенна детермінанта тітину (MIR) експресована у пухлинних епітеліоцитах тімом і, ймовірно, є первинним антигеном, що індукує аутоімунну реакцію проти м'язового тітину.

Рецептори каналів, що вивільняють кальцій саркоплазматичного ретикулума (RuR) відносяться до хемозбуджуючих каналів, лігандом яких є алкалоїд рослинного походження ріанодин і кофеїн. RuR - трансмембранний білок, що складається з 4 гомологічних субодиниць з молекулярною масою 450 кДа. Внутрішньомембранний фрагмент субодиниці рецептора

багаторазово перетинає мембрану і утворює канал для іонів кальцію. Цитоплазматична частина молекули, так звана ніжка, орієнтує напрямок виходу кальцію. Антитіла зв'язуються з головним імуногенним регіоном RyR. Поява у хворих на міастенію з тіманою антитіла до RyR ряд авторів розглядають як ознаку злоякісного перебігу захворювання, їх рівень корелює з тяжкістю патологічного процесу і летальністю.

Поразка описаних вище і деяких інших антигенних мішеней призводить до порушення нервово-м'язової передачі, що виявляється м'язовою слабкістю і патологічною стомлюваністю. У нормальному нервово-м'язовому з'єднанні кількість звільняється на нервовий імпульс медіатора (ацетилхоліну) значно перевищує необхідну для генерації потенціалу кінцевої пластинки і виникнення потенціалу дії м'язового волокна. Кількість ацетилхолінових рецепторів на постсинаптичній мембрані також істотно більше, ніж необхідно для ефективної взаємодії збудження м'язового волокна ацетилхоліном. Подібний запас міцності функціонування нормального нервово-м'язового синапсу називають фактором надійності. При міастенії має місце не тільки зменшення щільності рецепторів на постсинаптичній мембрані, але і порушення їх функціонального стану, руйнування складок постсинаптичної мембрани і зміна форми синаптичної щілини. Все це призводить до зниження фактора надійності.

Клінічна характеристика

Для міастенії типово хронічний перебіг з періодичними загостреннями і ремісіями і можливим розвитком важких станів, які називаються кризами. Клінічні прояви залежать від форми захворювання і стадії її перебігу (ремісія або загострення). Ведучий клінічний симптом при всіх формах міастенії – слабкість і патологічна м'язова стомлюваність, що посилюється на тлі фізичних навантажень і зменшується після відпочинку або прийому антихолінергічних препаратів.

- Для міастенії з раннім початком характерно часте залучення екстраокулярної (80%), мімічної (92%) і бульбарної (65%) мускулатури,

відносно рідкісне ураження жувальних (40%) і дихальних (20%) м'язів, а також м'язів шиї (30% випадків). У більшості хворих виявляють слабкість м'язів тулуба і кінцівок, причому зниження сили в триголовій м'язі виражено більшою мірою (60%), ніж в дельтоподібній (35% випадків).

- У хворих на міастенію, що поєднується з тімомой, і хворих з пізнім початком хвороби без тімоми істотно частіше уражаються бульбарна і жувальна мускулатура (80%), м'язи шиї (65%) і дельтоподібний м'яз (75% випадків).

- Для серонегативної міастенії характерно відносно рідкісне залучення екстраокулярних (10%) і тулубових (35%) м'язів, а також більш часте ураження бульбарної (90%) і дихальної (65% випадків) мускулатури.

Раптові порушення вітальних функцій, так звані кризи, спостерігають у 10-15% пацієнтів. Розрізняють міастенічний і холинергический кризи. Складнощі їх диференціації зумовлені тією обставиною, що найчастіше вони розвиваються паралельно у вигляді змішаного кризу. Незважаючи на схожість клінічної картини міастенічного і холинергічного кризів, патогенетичні механізми їх розвитку різні і, відповідно, лікування цих станів вимагає різних підходів.

Міастенічний криз пов'язаний не тільки з зменшенням щільності холінорецепторів постсинаптичної мембрани внаслідок їх комплементопосередкованого руйнування, а й зі зміною функціонального стану рецепторів та іонних каналів, що залишилися.

Важкі генералізовані міастенічні кризи виявляються різним ступенем пригнічення свідомості, вираженими бульбарними порушеннями, наростаючою дихальною недостатністю, різкою слабкістю скелетних м'язів. Розлади дихання неухильно прогресують протягом декількох годин, а іноді навіть хвилин. Спочатку дихання стає частим, поверхневим, з включенням допоміжних м'язів, потім рідкісним, переривчастим. Надалі розвивається явище гіпоксії з гіперемією обличчя, що змінюється ціанозом. Виявляються тривога, збудження. Розвивається рухове занепокоєння, потім повна зупинка

дихання, сплутаність і втрата свідомості. Порушення серцево-судинної діяльності в момент кризи виражається збільшенням ЧСС до 150-180 в хв і підвищенням артеріального тиску (АТ) до 200 мм рт.ст. Надалі АТ знижується, пульс стає спочатку напруженим, потім аритмічним, рідкісним, ниткоподібним. Посилюються вегетативні симптоми – салівація, потовиділення. При крайньому ступені тяжкості втрата свідомості супроводжується мимовільним сечовипусканням і дефекацією. При важких генералізованих міастенічних кризах розвиваються явища гіпоксичної енцефалопатії з появою непостійної пірамідної симптоматики (симетричне підвищення сухожилкових рефлексів, поява патологічних стопних знаків).

Холінергічний криз обумовлений надлишковою активацією нікотинних і мускаринових холінорецепторів внаслідок передозування антихолінестеразних препаратів. При цьому типі кризи поряд з розвитком генералізованої слабкості м'язів формується весь комплекс побічних холінергічних ефектів. В основі рухових і вегетативних розладів при холінергічному кризі лежать гиперполяризація постсинаптичної мембрани і десенситизація холінорецепторів, що пов'язано з вираженою блокадою ацетилхолінестерази і викликаним цим надлишковим надходженням ацетилхоліну до холінорецепторів постсинаптичної мембрани.

Холінергічні кризи спостерігають досить рідко (у 3% хворих), і розвиваються вони повільніше, ніж міастенічні. У всіх випадках виникнення їх пов'язано з передозуванням антихолінестеразних препаратів. Протягом доби або кількох днів стан хворих погіршується, наростають слабкість і стомлюваність, хворий не витримує колишнього інтервалу між прийомами антихолінестеразних препаратів, з'являються окремі ознаки холінергічної інтоксикації, потім, після чергової ін'єкції або перорального прийому антихолінестеразних препаратів (на висоті їх дії – зазвичай через 30-40 хвилин), розвивається картина кризи, що симулює міастенічні розлади. Складність диференціальної діагностики холінергічного кризу полягає в тому, що у всіх його випадках присутня генералізована м'язова слабкість з

бульбарними і дихальними порушеннями, що спостерігається і при міастеничному кризі. Допомога при діагностиці надають різні холінергічні прояви, ознаки хронічної холінергічної інтоксикації за даними анамнезу. Діагноз холінергічного кризу ґрунтується на парадоксальному зниженні м'язової сили (без попередньої провокації фізичним зусиллям) у відповідь на звичайну або збільшену дозу антихолінергічних препаратів.

Змішаний криз в клінічній практиці спостерігають найчастіше. Труднощі його діагностики полягає в тому, що він поєднує в собі всі клінічні риси міастеничного і холінергічного кризів, що описані вище. Це найважчий варіант вітальних порушень у хворих на міастенію. У літературі комбінований криз називають ламким (brittle) внаслідок протилежності механізмів дії, що лежать в його основі. З одного боку, хворий потребує негайного прийому антихолінергічних препаратів, а з іншого – він не переносить їх, і його стан погіршується після їх введення.

Провісниками змішаних кризів є приховані або явні ознаки хронічної холінергічної інтоксикації, що описані вище. У клінічному перебігу змішаних кризів виділяють 2 фази: перша – міастенична – проявляється збільшенням бульбарних і дихальних порушень, генералізацією рухових розладів і адекватною реакцією на прийом антихолінергічних препаратів; друга – холінергічна – характеризується клінічними проявами холінергічного кризу.

Особливість розподілу рухових розладів в період змішаного кризу полягає в тому, що при повній функціональній неспроможності краніобульбарної і дихальної мускулатури сила м'язів рук і ніг може бути знижена незначно. Крім того, звертає увагу неоднакова оборотність рухових порушень в різних м'язових групах на тлі прийому антихолінергічних препаратів. Так, їх введення може істотно зменшувати рухові порушення тулубової локалізації і практично не впливати на стан краніобульбарної і дихальної мускулатури. Клінічний досвід дозволяє вважати, що холінергічні і змішані кризи розвиваються у хворих з переважно краніобульбарною

формою міастенії, у яких істотно знижений поріг між лікувальною і токсичною дозою антихолінестеразних препаратів.

В основі діагностики лежить ретельний клінічний аналіз, що дозволяє виявити першу фазу змішаного кризу, а також клінічна і електрофізіологічних оцінка ефективності ведення антихолінестеразних препаратів.

Найважливіший метод диференціації кризів при міастенії – оцінка ефективності проби з введенням адекватної дози антихолінестеразного препарату.

- При міастенічному кризі проба позитивна, причому повна компенсація рухового дефекту відзначається у 12%, неповна – у 88% хворих.

- При холінергічному кризі проба негативна, однак у 13% хворих можлива часткова компенсація.

- При змішаному характері кризу найбільш часто (у 80% випадків) зазначають часткову компенсацію, неповну компенсацію виявляють у 20% випадків.

ДІАГНОСТИКА

Анамнез

В діагностиці міастенії важливе значення мають дані анамнезу, що вказують на наявність в минулому короткочасних епізодів слабкості і стомлюваності, повністю або частково регресувати спонтанно або на фоні неспецифічного лікування. У 90% випадків в процес втягуються екстраокулярні м'язи, що проявляється дівлопією і птозом. Значно рідше відзначають епізоди бульбарних розладів або слабкості мускулатури тулубу. Має певне значення і сімейний анамнез (наявність у родичів нервово-м'язових, аутоімунних та онкологічних захворювань).

Іноді приводом для обстеження з метою діагностики міастенії можуть бути і виявлені при рентгенографії, КТ або МРТ ознаки пухлини переднього середостіння. Слід підкреслити, що сам факт виявлення утворення у

середостінні жодним чином не свідчить про наявність міастенії і не може бути критерієм діагностики цього захворювання.

Фізикальне обстеження

В основі клінічної картини міастенії лежать різного ступеня вираженості порушення функції поперечної мускулатури, що призводять до утруднення або неможливості виконання певних рухів. При легкому ступені ураження м'язів порушення функції виявляють тільки при багаторазових повторних рухах або при тривалому статичному напрузі окремих м'язів. При виражених клінічних проявах хвороби слабкість виявляють без попереднього навантаження. Різна вираженість слабкості і м'язової стомлюваності може бути причиною того, що лікар може не виявити вихідного зниження м'язової сили без використання проби з попереднім динамічним або статичним навантаженням. Для м'язової слабкості при міастенії характерні виборче (переважне) ураження окремих м'язових груп; невідповідність локалізації слабкості зоні іннервації окремих нервів; лабільність клінічних проявів слабкості; зменшення слабкості після прийому антихолінестеразних препаратів.

У клінічній практиці для оцінки ступеня вираженості рухових розладів використовують шкалу сили м'язів кінцівок, запропоновану А. Szobor (1976).

- 0 балів – рухи в м'язі відсутні.
- 1 бал – мінімальні рухи в м'язі, але вага кінцівки пацієнт не утримує.
- 2 бали – пацієнт утримує вагу кінцівки, але опір, який чиниться досліднику, мінімально.
- 3 бали – пацієнт чинить опір зусиллям змінити становище кінцівки, але воно незначне.
- 4 бали – пацієнт добре чинить опір зусиллям змінити становище кінцівки, але є деяке зниження сили.
- 5 балів – сила м'яза відповідає віковій і конституціональній нормі обстежуваного.

Для об'єктивної оцінки тяжкості клінічних проявів міастенії використовують кількісну шкалу (QMGS), запропоновану R.J. Varohn et al. (1998). Вона передбачає оцінку вираженості (0, 1, 2, 3) залучення в патологічний процес різних м'язів (окорухових, бульбарних, мімічних, дихальних, проксимальних і дистальних м'язів кінцівок, а також м'язів шиї). Для виконання дослідження необхідні секундомір, динамометр, спірометр, а також склянку з водою. Дослідження проводять після попередньої відміни антихолінестеразних препаратів. Визначають такі показники.

- Наявність або відсутність, а також ступінь вираженості (за часом появи) диплопії при погляді в сторону.
- Птоз при погляді вгору.
- Дизартрія за рахунку до 50.
- Силу дельтоподібного м'язу при відведенні витягнутої руки в сторону в положенні сидячи.
- Силу м'язів шиї при підйомі голови під кутом 45 ° в положенні лежачи на спині.
- Силу проксимальних м'язів ніг при витягуванні прямої ноги під кутом 45 ° в положенні лежачи на спині.
- Силу м'язів кисті (за даними динамометрії).
- ЖЁЛ за даними спірометрії (% від норми).
- Силу кругового м'яза ока.
- Функцію ковтання (питво 1/2 склянки води).

Отримані дані вносять у відповідну форму (приклад якої наведено в табл. 1), причому в чисельник вносять показники (в секундах, кілограмах або відсотках), а в знаменник – відповідний ступінь тяжкості від 0 до 3.

Таблиця 1. Кількісна шкала тяжкості клінічних проявів міастенії (QMGS)

| Показник | Важкість (вираженість) симптому | | | | Оцінка |
|------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------|-----------|--------|
| | 0 (відсутній) | 1 (помірна) | 2 (середня) | 3 (важка) | |
| Диплопія при бічному погляді | 61 | 11-60 | 1-10 | Спонтан | 15/1 |

| | | | | | |
|--|--------------------|--|---|-----------------|------|
| вліво або вправо, с | | | | на | |
| Птоз (погляд догори), с | 61 | 11-60 | 1-10 | Спонтанний | 61/0 |
| М'язи обличчя (заплющування очей) | Нормальне закриття | Повне, слабке, деякий опір | Повне, без опору | Неповне | 2 |
| Пиття 1/2 склянки води | Нормальне | Мінімальна покашлювання або прочищення горла | Важкий кашель, задуха або носова регургітація | Не може ковтати | 1 |
| Розмова після рахунку вголос від 1 до 50 (початок дизартрії) | Відсутня | На 30-49 | На 10-29 | На 9 | 35/1 |
| Розмова після рахунку вголос від 1 до 50 (початок дизартрії) | Відсутня | На 30-49 | На 10-29 | На 9 | 35/1 |
| Витягування правої руки (90 ° у сидячому положенні), с | 240 | 90-239 | 10-89 | 0-9 | 50/2 |
| Витягування лівої руки (90 ° у сидячому положенні), с | 240 | 90-239 | 10-89 | 0-9 | 41/2 |
| Розмова після рахунку вголос від 1 до 50 (початок дизартрії) Відсутня На 30-49 На 10-29 На 9 35/1 | | | | | |
| Витягування правої руки (90 ° в сидячому положенні), з 240 90-239 10-89 0-9 50/2 | | | | | |
| Витягування лівої руки (90 ° в | 240 | 90-239 | 10-89 | 0-9 | 41/2 |

| | | | | | |
|--|------|--------|-------|-----|------|
| сидячому положенні), с | | | | | |
| ЖЕЛ, % норми | ≥ 80 | 65-79 | 50-64 | <50 | 83/0 |
| Динамометрія справа, кг: | | | | | 12/2 |
| - чоловіки | ≥ 45 | 15-44 | 5-14 | 0-4 | |
| - жінки | ≥ 30 | 10-29 | 5-9 | 0-4 | |
| Динамометрія зліва, кг: | | | | | 11/2 |
| - чоловіки | ≥ 35 | 15-34 | 5-14 | 0-4 | |
| - жінки | ≥ 25 | 10-24 | 5-9 | 0-4 | |
| Підйом голови (в положенні лежачи на спині на 45 °), с | 120 | 30-119 | 1-29 | 0 | 60/1 |
| Витягування правої ноги (в положенні лежачи на спині на 45 °), с | 100 | 31-99 | 1-30 | 0 | 30/2 |
| Витягування лівої ноги (в положенні лежачи на спині на 45 °), с | 100 | 31-99 | 1-30 | 0 | 35/1 |

Примітка. Після обстеження в крайню по горизонталі клітинку вносять кількісний показник і вираженість симптому, наприклад, диплопія - 9/3 або витягування руки в сторону – 115/1. Потім підсумовується кожен показник вираженості симптому і підводиться остаточний підсумок. Загальний кількісний показник міастенії може становити від 0 (відсутність будь-яких окорухових і бульбарних порушень, а також м'язової слабкості – повна ремісія) до 39 балів (найбільша вираженість окорухових і бульбарних порушень, а також м'язової слабкості), в наведеному прикладі – 17.

Застосування цієї шкали дозволяє оцінити важливий клінічний симптом – м'язову стомлюваність. Безумовно, оцінка слабкості мимічної

мускулатури і порушень мови не позбавлена елементів суб'єктивізму, проте в сукупності отримується клінічна інформація досить об'єктивна.

Також запропоновано оцінювати тяжкість клінічних проявів міастенії за п'ятибальною шкалою MGFA (Barohn R.J., 1996).

- 1 – ізольована слабкість тільки окулярних м'язів, у всіх інших м'язах сила нормальна.

- 2А – переважання помірної слабкості м'язів тулуба, або проксимальних відділів кінцівок, або і того і іншого. Також можуть бути помірне залучення в процес бульбарної мускулатури і слабкість окулярних м'язів будь-якого ступеня вираженості.

- 2В – переважання помірної слабкості бульбарної і дихальної мускулатури або і того і іншого. Також можуть бути помірне залучення м'язів тулуба або проксимальних відділів кінцівок і слабкість окулярних м'язів будь-якого ступеня вираженості.

- 3А – переважання середнього ступеня слабкості м'язів тулуба, або проксимальних відділів кінцівок, або і того і іншого. Також можуть бути помірне залучення в процес бульбарної і дихальної мускулатури і слабкість окулярних м'язів будь-якого ступеня вираженості.

- 3В – переважання середнього ступеня слабкості бульбарної і дихальної мускулатури, або і того і іншого. Також можливі помірне або середнього ступеня тяжкості залучення м'язів тулуба або проксимальних відділів кінцівок і слабкість окулярних м'язів будь-якого ступеня вираженості.

- 4А – переважання важкого ступеня слабкості м'язів тулуба, або проксимальних відділів кінцівок, або і того і іншого. Також можуть бути помірне залучення в процес бульбарної і дихальної мускулатури і слабкість окулярних м'язів будь-якого ступеня вираженості.

- 4В – переважання важкого ступеня слабкості бульбарної і дихальної мускулатури. Також можливі помірне, середнє або важке залучення м'язів

тулуба або проксимальних відділів кінцівок і слабкість окулярних м'язів будь-якого ступеня вираженості.

- 5 – інтубація (з механічною вентиляцією або без такої), крім випадків звичайних післяопераційних втручань.

Істотним достоїнством шкали MGFA є можливість аналізу вираженості рухових розладів з оцінкою переважності і ступеня залучення в патологічний процес екстраокулярних, бульбарної мускулатури і мускулатури тулубу. Використання шкали істотно полегшує формулювання діагнозу [наприклад, міастенія (1) – міастенія, очна форма або міастенія (3A) – міастенія, генералізована форма середнього ступеня тяжкості з переважним ураженням м'язів тулуба і кінцівок].

Фармакологічний тест

Фармакологічний тест з введенням антихолінестеразних препаратів вважають одним з найбільш значущих критеріїв діагностики міастенії. Використовують неостигміну метилсульфат (прозерин) (при масі тіла пацієнта 50-60 кг – 1,5 мл; 60-80 кг – 2 мл; 80-100 кг – 2,5 мл 0,05% розчину) або пиридостигмину бромід (калімін) (при масі тіла пацієнта 50-60 кг – 10 мг; 60-80 кг – 20 мг; 80-100 кг – 30 мг). У дітей доза зазначених препаратів становить 1,0 мл або 5 мг відповідно. При виникненні мускаринових ефектів антихолінестеразних препаратів після оцінки ефективності тесту вводять атропін (0,2-0,5 мл 0,1% розчину). Оцінку результатів тесту проводять в інтервалі від 40 хв до 1,5 год після введення препарату.

Повну компенсацію рухових порушень виявляють у 15% хворих на міастенію (повна компенсація передбачає відновлення сили м'язи до нормальних значень, тобто 5 балів незалежно від ступеня її вихідного зниження). У більшості хворих на міастенію (75%) відзначають неповну реакцію на введення препаратів, тобто збільшення сили м'язи на 2-3 бали, але не до норми. Часткова компенсація характеризується збільшенням сили на один бал в окремих м'язах, тоді як в інших м'язах вона не змінюється.

При повній і неповній компенсації рухових порушень пробу вважають позитивною, при частковій – сумнівною, при відсутності реакції – негативною.

Лабораторні дослідження

У всіх хворих на міастенію необхідно дослідження сироватки крові на рівень аутоантитіл до м'язового ацетилхолінового рецептору, який вважається одним з основних критеріїв діагностики захворювання. Важливе значення має динаміка цього показника для оцінки ефективності патогенетичної терапії.

Вивчення рівня аутоантитіл до титін-білку найбільш показово у хворих на міастенію, що поєднується з тімомою (підвищення цього показника відзначено у 78% випадків), а також у хворих з пізнім початком міастенії без тімоми (84%).

При міастенії, що поєднується з тімомою, важливим показником вважають і збільшення рівня антитіл до р'анодінового рецепторам саркоплазматичного ретикулуму (виявляють у 35% випадків), що свідчить про важкий перебіг захворювання.

Аутоантитіла до м'язово-специфічної тирозинкінази виявляють у 40-50% хворих з серонегативною міастенією.

Інструментальні дослідження

Один з основних критеріїв діагностики міастенії - порушення нервово-м'язової передачі, що виявляється за допомогою Електроміографії (ЕМГ). Дуже важливо вибрати для проведення ЕМГ найбільш уражений клінічно м'яз (або м'язи).

Удосконалення методу стимуляційної ЕМГ дозволяє в даний час вивчати стан нервово-м'язової передачі в мимічній жувальній і дихальній мускулатурі, а також в дистальних і проксимальних відділах кінцівок. Ця обставина є дуже важливим, оскільки дозволяє об'єктивно оцінити ступінь залучення різних м'язів в патологічний процес.

Схема проведення діагностичних досліджень при вивченні функціонального стану нервово-м'язової передачі

- Вимірювання негативної фази амплітуди (площі) М-відповіді у відповідь на одиночний супрамаксимальний стимул (в мВ).
- Вимірювання величини декремента амплітуди (площі) М-відповіді при стимуляції м'язи частотою 3 Гц в процентах по відношенню п'ятої М-відповіді до першої (A_5 / A_1).
- Дослідження зміни амплітуди М-відповіді при стимуляції частотою 3 Гц через 2 с після закінчення тетанічних серії (посттетанічне полегшення) або максимального довільного зусилля протягом 10 с (постактиваційне полегшення).
- Дослідження зміни амплітуди М-відповіді та величини декремента при стимуляції частотою 3 Гц через 3 хв після закінчення тетанічних серії (посттетанічне виснаження) або максимального довільного зусилля (постактиваційне виснаження) у відсотках по відношенню п'ятої М-відповіді до першої і зіставлення величин декремента до і після тетанізації або максимального довільного зусилля.

Поряд зі змінами амплітуди М-відповіді при низько- і високочастотній стимуляції оцінюють зміну площі М-відповіді, яке в більшості випадків відповідає ступеню зміни амплітуди М-відповіді.

При ритмічній стимуляції м'язів здорових осіб частотою 3 Гц декремента амплітуди М-відповіді не виявляють зважаючи на великий запасу надійності нервово-м'язової передачі. Оскільки всі м'язові волокна залучаються до активності, амплітуда сумарного потенціалу залишається стабільною.

При зниженні фактора надійності нервово-м'язової передачі вилучення з активності певної частини м'язових волокон призводить до зменшення амплітуди сумарної М-відповіді, що проявляється зниженням наступних М-відповідей в серії по відношенню до першого, тобто декрементом амплітуди і площі М-відповіді.

Величина декремента при стимуляції частотою 3 Гц відображає ступінь зниження фактора надійності нервово-м'язової передачі і зазвичай визначається відношенням амплітуди п'ятої М-відповіді до першої в процентах.

Важливим є питання про величину декремента, яка достовірно вказувала б на патологічне зниження надійності нервово-м'язової передачі. Більшість дослідників стверджують, що вона складає більше – 10%, а деякі автори вважають за нормальні значення величину декремента до – 15%.

Диференційна діагностика

Найбільш часто помилкова постановка діагнозу міастенії пов'язана з наявністю птозу і різним ступенем вираженості окорухових розладів. Необхідно виключення таких захворювань, як ендокринна офтальмопатія, окулофарінгеальна м'язова дистрофія, розсіяний склероз, синдром Фішера, ботулізм, синдром Толоси-Ханта, мітохондріальні цитопатії, конгенітальні міастенічні синдроми та ін.

Бульбарні прояви міастенії слід диференціювати з судинними і пухлинними ураженнями мозку, для яких типові виражені загальнономозкові симптоми, а також відсутність динамічності порушень і реакції на введення антихолінестеразних препаратів. Іноді значні труднощі виникають при диференціальній діагностиці міастенії і бокового аміотрофічного склерозу (БАС), при якому в деяких випадках можливі не тільки клінічні симптоми міастенії, а й порушення нервово-м'язової передачі і реакції на введення антихолінестеразних препаратів. У таких випадках правильний діагноз можна поставити тільки після проведення ЕМГ, що виявляє ознаки денервації і реіннервації, а також наявність великої кількості потенціалів фасцикуляцій, які характерні для БАС.

Дихальні розлади і кризи при міастенії слід диференціювати з синдромом Гійена-Барре (СГБ), для якого характерна арефлексія, порушення складу ліквору, відсутність порушень нервово-м'язової передачі і реакції на введення антихолінестеразних препаратів.

Слабкість м'язів тулуба і кінцівок у хворих на міастенію диференціюють з різними формами вроджених і набутих міопатій. Міопатичний процес, як правило, характеризується відмінним від міастенії характером розподілу рухових розладів: відсутністю (за рідкісним винятком) ознак ураження екстраокулярних і бульбарної мускулатури, дихальних порушень; частіше супроводжується зниженням або відсутністю сухожилкових рефлексів, різним ступенем вираженості м'язових атрофії.

Клінічні симптоми, що нагадують міастенію, можливі і при інших формах порушення нервово-м'язової передачі, таких, як синдром Ламберта-Ітона і ботулізм. Причому якщо для синдрому Ламберта-Ітона не типові екстраокулярні, бульбарні і дихальні порушення, то саме вони складають основне клінічне ядро ботулізму. Характерні для синдрому Ламберта-Ітона слабкість і стомлюваність м'язів тулуба і кінцівок при ботулізмі виявляють відносно рідко. Для обох форм характерна гіпо- або арефлексія. Ефект від введення антихолінестеразних препаратів при синдромі Ламберта-Ітона мінімальний, а при ботулізмі відсутній. Порушення нервово-м'язової передачі характеризуються зниженням початкової амплітуди М-відповіді та її істотним збільшенням в процесі високочастотної стимуляції (інкремент) або після максимального довільного зусилля.

В цілому слід підкреслити, що головна відмінність міастенії від інших форм патології – динамічність симптомів і позитивна реакція на введення антихолінестеразних препаратів.

Лікування

Існують різні методи лікування міастенії – медикаментозні і хірургічні. Кожен із методів має певні цілі і є найбільш доцільним на тому чи іншому етапах розвитку хвороби.

Немедикаментозне лікування

Немедикаментозне лікування включає методи екстракорпоральної імунокорекції (гемосорбція і плазмаферез). До немедикаментозних методів лікування можна віднести і гамма-терапію на область тімуса. Даний метод

застосовують у пацієнтів, яким в силу тих чи інших обставин неможливо провести тімектомію, а також як метод комплексної терапії після видалення тімоми (особливо у випадках інфільтрації пухлини в розташовані поряд органи). Сумарну дозу гамма-опромінення підбирають індивідуально (в середньому 40-60 Грей).

Медикаментозне лікування

В основу стратегії медикаментозної терапії міастенії покладено такі принципи:

- Етапність лікувальних заходів.
- Сполучення терапії, що компенсує, патогенетичної і неспецифічної терапії.
- Облік фази перебігу захворювання [хронічна або гостра (кризи)].

Перший етап

Компенсуюча терапія передбачає призначення таких препаратів:

- Антихолінестеразні засоби: піридостигміну бромід перорально в максимальній добовій дозі 240-360 мг (30-120 мг на прийом). Секрецію ацетилхоліну покращує Нейромідин в дозі 120-160 мг / сут перорально, 45 мг / сут парентерально.

• Препарати калію (наприклад, хлорид калію в порошку по 1,0 г 3 рази на день; порошок розчиняють у склянці води або соку і приймають під час їжі). Протипоказання для використання великих доз калію – повнапоперечна блокада провідної системи серця, порушення вивільної функції нирок.

- Калійзберігаючі діуретики. Застосовують, зокрема, спіронолактон перорально в дозі 0,025-0,05 г 3-4 рази на день.

Другий етап

При недостатній ефективності засобів, що використовуються на першому етапі, а також для створення своєрідного запасу міцності в компенсації міастенічних розладів перед підготовкою до операції (тімектомії) призначається лікування глюкокортикоїдами.

Ефективність глюкокортикоїдів при лікуванні міастенії досягає, за окремими даними, 80%. Через відносно швидко наступаючий ефект їх вважають препаратами вибору у хворих з вітальним порушеннями, а також при дебюті захворювання із бульбарних порушень і при очній формі міастенії.

В даний час найбільш оптимальним вважають прийом глюкокортикоїдів за схемою через день. Дозу преднізолону (метилпреднізолону) підбирають індивідуально, орієнтуючись на тяжкість стану хворого. В середньому вона становить 1 мг / (кг×сут), але не менше 50 мг. Препарат приймають один раз на день вранці. Лікування бажано починати в умовах стаціонару. Ефект оцінюють через 6-8 прийомів. У перші кілька днів деякі пацієнти можуть відзначати епізоди погіршення стану у виді наростання м'язової слабкості і стомлюваності. Можливо, ці епізоди пов'язані з прямою дією глюкокортикоїдів на процеси звільнення синаптического медіатора і десенситизацією рецепторів. Ця обставина обумовлює необхідність тимчасового зменшення дози антихолінергічних препаратів. У міру досягнення ефекту і поліпшення стану хворих дозу преднізолону поступово зменшують до підтримуючої.

При тривалому прийомі глюкокортикоїдів у ряду пацієнтів можуть розвинути побічні ефекти різного ступеня вираженості. Найбільш часто відзначають підвищення маси тіла, гірсутизм, катаракту, порушення толерантності до глюкози, артеріальну гіпертензію, остеопенію. При розвитку побічних ефектів, крім симптоматичної терапії, доцільно зменшити дозу препарату.

Третій етап

При недостатній ефективності глюкокортикоїдів або розвитку виражених побічних ефектів доцільно призначення цитостатичних препаратів.

- Азатіоприн зазвичай добре переноситься і ефективний у 70-90% хворих на міастенію. У порівнянні з преднізолоном азатіоприн діє

повільніше, клінічний ефект його з'являється тільки через 2-3 міс. Азатіоприн можна використовувати в якості монотерапії або в поєднанні з глюкокортикоїдами, якщо вони не надають достатнього ефекту або якщо через побічних ефектів необхідно зниження їх дози. Азатіоприн призначають перорально щодня по 50 мг / добу з подальшим збільшенням дози до 150-200 мг / сут.

- мікофенолат мофетіл добре переноситься і ефективний у 60-70% хворих. У порівнянні з азатіоприном він діє швидше (клінічний ефект з'являється через 3-4 тижні) і володіє меншою кількістю побічних ефектів. В якості монотерапії препарат недостатньо ефективний, тому його слід призначати додатково до глюкокортикоїдів у випадках, коли необхідне зниження їх дози. Мікофенолат мофетил призначають перорально щодня по 2 г / сут з подальшою корекцією дози залежно від ефективності лікування.

- Циклоспорин успішно застосовують при лікуванні важких форм міастенії у випадках резистентності до інших препаратів. Ефект практично не залежить від попередньої терапії. Перевага циклоспорину полягає в його більш виборчому (в порівнянні з іншими імунодепресантами) впливі на окремі механізми імунної відповіді. Препарат призначають перорально в дозі 3 мг / кг. При відсутності токсичних реакцій дозу можна збільшити до 5 мг / кг 2 рази на день. Поліпшення у більшості хворих відзначають через 1-2 міс від початку терапії, воно досягає максимуму через 3-4 міс. Після досягнення стійкого терапевтичного ефекту дозу циклоспорину можна знизити до мінімальної підтримуючої.

- Циклофосфамід використовують при відсутності ефекту від інших імунодепресантів як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з азатіоприном.

Препарат вводять внутрішньом'язово щоденно в дозі 200 мг або через день в дозі 400 мг. Терапію починають в умовах стаціонару, і тільки переконавшись в гарній переносимості препарату, можна переводити хворих на амбулаторний лікування.

На третьому етапі для корекції можливих побічних ефектів глюкокортикоїдної і імуносупресивної терапії можна застосовувати імуномодулятори, отримані з вілочкової залози (тимуса екстракт, тималін та ін.). Слід пам'ятати, що ці препарати в рідкісних випадках можуть викликати загострення міастенії.

Лікування кризів

За сучасними уявленнями, патофізіологічні механізми розвитку кризів при міастенії пов'язані з різними варіантами зміни щільності та функціонального стану холінорецепторів внаслідок їх аутоімунного ураження. Відповідно до цього лікування кризів має бути направлено на компенсацію порушень нервово-м'язової передачі і корекцію імунних розладів.

Штучна вентиляція легенів (ШВЛ)

При розвитку кризів в першу чергу необхідно забезпечити адекватне дихання, зокрема, за допомогою ШВЛ. У кожному конкретному випадку питання про переведення пацієнта на ШВЛ вирішують на підставі даних клінічної картини (порушення ритму і глибини дихання, ціаноз, збудження, втрата свідомості), а також об'єктивних показників, що відображають газовий склад крові, насичення гемоглобіну киснем, кислотно-лужний стан ($\text{ЧДД} > 40$ за хв, ЖЕЛ < 15 мл/кг, $P_aO_2 < 60$ мм рт.ст., $P_aCO_2 > 60$ мм рт.ст., рН близько 7,2, $S_aO_2 < 70-80\%$).

У ряді випадків досить проведення ШВЛ і скасування антихолінергічних препаратів на 16-24 год для купірування холінергічного і змішаного кризів. У зв'язку з цим ШВЛ спочатку можна проводити через інтубаційну трубку, і тільки при тривалих порушеннях дихання протягом 3-4 днів і більше показано накладення трахеостоми. В період проведення ШВЛ повністю виключають введення антихолінергічних препаратів, проводять інтенсивне лікування інтеркурентних захворювань і патогенетичне лікування міастенії. Через 16-24 год після початку ШВЛ, за умови ліквідації клінічних проявів холинергічного або змішаного кризів, слід провести пробу з

введенням антихолінестеразних препаратів. При позитивній реакції можна перервати ШВЛ і, переконавшись в можливості адекватного дихання, перевести хворого на прийом пероральних антихолінестеразних препаратів. При відсутності позитивної реакції на введення антихолінестеразних препаратів необхідно продовжити ШВЛ і повторювати пробу кожні 24-36 ч.

При проведенні ШВЛ необхідні наступні заходи.

- Забезпечення прохідності дихальних шляхів (контроль положення інтубаційної трубки, своєчасна аспірація вмісту трахеобронхіального дерева, інгаляція муколітичних, антибактеріальних препаратів, вібраційний масаж грудної клітки).

- Періодичний контроль дихального обсягу, пікових тисків вдиху і видиху, показників кислотно-лужного балансу і газового складу крові, а також показників функції кровообігу (артеріальний тиск, центральний венозний тиск, серцевий викид, загальний периферичний опір).

- Систематичний контроль рівномірності вентиляції легень (аускультація, рентгенографія), при необхідності – «роздування» легких вручну.

- Регулярний контроль температури тіла, діурезу і балансу рідин.

- Раціональне парентеральне або зондове харчування (при тривалій ШВЛ), контроль діяльності кишечника, профілактика інфекції сечових шляхів, пролежнів.

- Профілактика ускладнень, пов'язаних з тривалим перебуванням інтубаційної або трахеостомічної трубки в дихальних шляхах (ларингіти, трахеобронхіти, пролежні, ерозійні кровотечі).

Переведення пацієнта на самостійне дихання проводять після ретельної оцінки основних показників, які свідчать про адекватність спонтанного дихання, - відсутність ціанозу, тахіпноє, тахікардії, збереження м'язового тону, достатнього дихального обсягу (> 300 мл), P_{aO_2} більше 80 мм рт.ст. при диханні сумішшю з 50% кисню, здатності хворого створити розрідження вдиху не менше 20 см вод.ст., повного відновлення свідомості.

Плазмаферез

Найбільш ефективний лікувальний захід при міастенічному і холінергічному кризах – плазмаферез. Метод плазмаферезу заснований на заборі крові з ліктьової або однієї з центральних вен з наступним її центрифугуванням, відділенням формених елементів і заміною плазми або на донорську, або на штучну. Ця процедура призводить до швидкого (іноді протягом декількох годин) поліпшення стану хворих. Можливо повторне вилучення плазми протягом декількох днів або через день.

Обстеження хворого перед плазмаферезом включає:

- оцінку стану життєво важливих функцій;
- повний клінічний аналіз крові (в тому числі тромбоцити, гематокрит);
- визначення групи крові і резус-фактора;
- серологічні тести на сифіліс, ВІЛ, вірус гепатиту В;
- визначення концентрації загального білка, білкових фракцій;
- визначення основних показників згортання крові;
- клінічний аналіз сечі.

Операцію проводять в операційній або реанімаційній палаті, обладнаній і оснащеної відповідно до вимог ведення хворих, що знаходяться в критичному стані.

Залежно від показань застосовують плазмаферез центрифужний (ручний або апаратний), фільтраційний (апаратний) або в поєднанні з плазмасорбцією.

Терапія імуноглобулінами

Внутрішньовенне введення імуноглобуліну людського нормального може викликати швидке тимчасове поліпшення перебігу міастенії. Введення високих доз імуноглобулінів пригнічує імунні процеси. Загальноприйнятим режимом терапії вважають короткі (5-денні) курси внутрішньовенного введення препарату в дозі 400 мг / кг щодня. В середньому клінічний ефект настає на 4-й день від початку лікування і зберігається протягом 50-100 днів після закінчення курсу. Через 3-4 міс можливий повторний курс терапії

імуноглобулінами. Побічні ефекти проявляються у вигляді підвищення температури тіла (4%), нудоти (1,5%), головного болю (1,5% випадків). Більшість з цих явищ проходить після зменшення швидкості введення препарату або після тимчасового припинення інфузії.

Хірургічне лікування

При достатній ефективності препаратів першого етапу, але зберіганні легких бульбарних порушеннях на фоні відміни піридостигміну броміду показано проведення тімектомії. Можливі механізми сприятливого впливу тімектомії на перебіг міастенії пов'язані з видаленням джерела антигенів, які індуюють синтез антитіл до ацетилхолінових рецепторів; зменшенням вироблення аутоантитіл; видаленням джерела ненормальних лімфоцитів. Ефективність тімектомії в даний час складає 50-80%. Результатом операції можуть стати повне клінічне одужання (ефект А), стійка ремісія при значному зменшенні дози антихолінестеразних препаратів (ефект В), значне поліпшення стану на тлі збереження потреби в антихолінестеразних препаратах (ефект С), відсутність поліпшення (ефект D). Показання до тімектомії – пухлина вілочкової залози (тімрома), залучення в процес краніобульбарної мускулатури, а також прогресуючий перебіг міастенії. У дітей тімектомія показана при генералізованій формі міастенії, поганій компенсації порушених функцій в результаті медикаментозного лікування і при прогресуванні хвороби.

Протипоказання до тімектомії – важкі соматичні захворювання, а також гостра фаза міастенії (виражені некомпенсовані бульбарні порушення, а також знаходження хворого в кризі). Тімектомія недоцільна у хворих, які тривалий час страждають міастенією при стабільному її перебігу, а також при локальній очної формі міастенії.

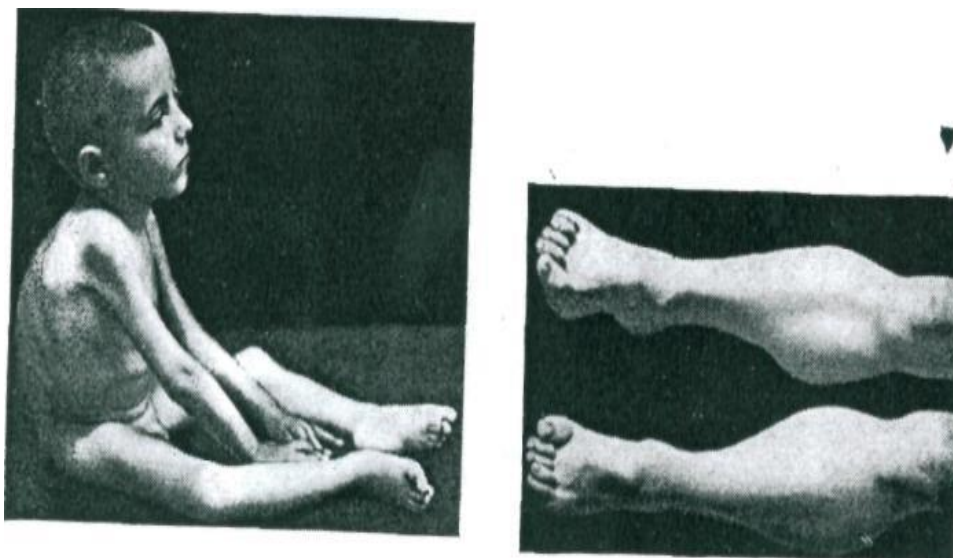
Рекомендації пацієнту

При міастенії протипоказані надмірні фізичні навантаження, інсоляції, препарати магнію, курареподібні міорелаксанти, нейролептики і транквілізатори, сечогінні (крім спіронолактона), аміноглікозиди

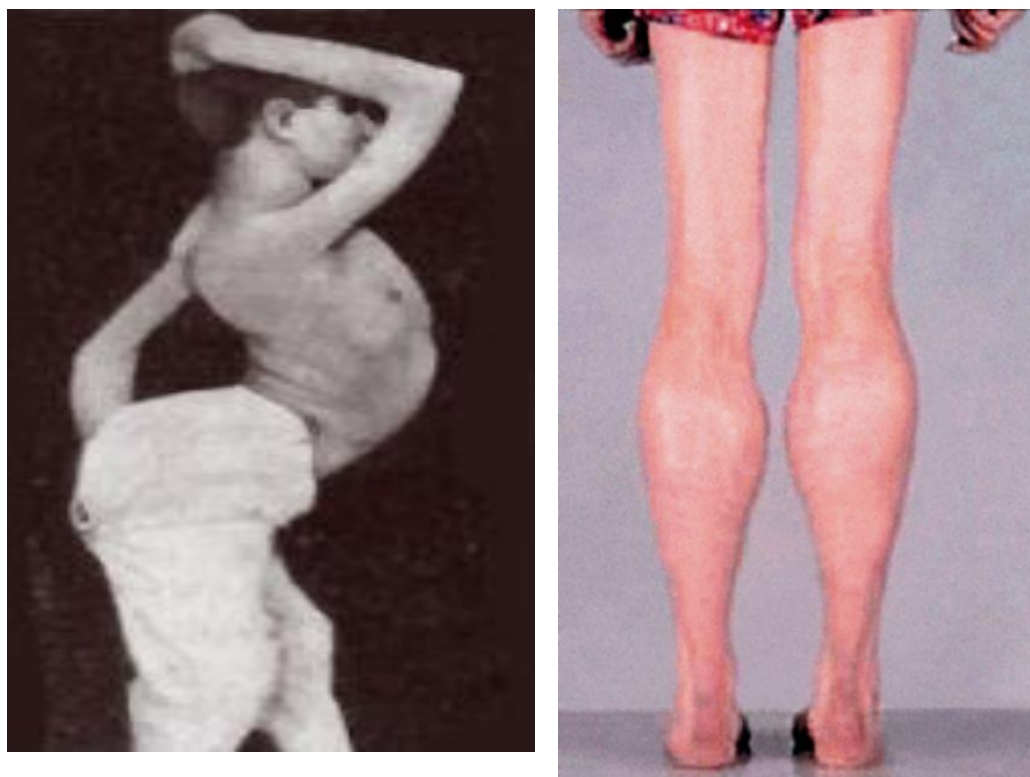
(гентаміцин, стрептоміцин, канаміцин, тобраміцин, сизомицин, амікацин і ін.), фторхінолони (норфлораксацин, ципрофлораксацин, офлораксацин та ін.), кортикостероїди, що містять фтор, похідні хініну, пеніциламін.

Прогноз

Правильна діагностика і своєчасне призначення адекватних методів лікування призводять до компенсації рухових розладів більш ніж у 80% хворих на міастенію.



Малюнок 1. Характерна поза. Загальна м'язова гіпотонія, атрофія м'язів плечового та тазового поясів. Псевдогіпертрофія литкових м'язів.



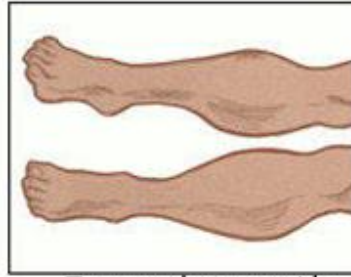
Малюнок 2. Гіперлордоз.

Симптом «криолоподібних лопаток». Псевдогіпертрофія литкових м'язів.

Форма Дюшенна



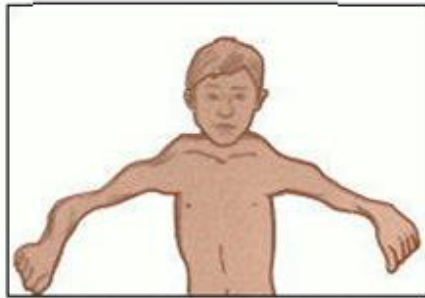
М'язова гіпотонія



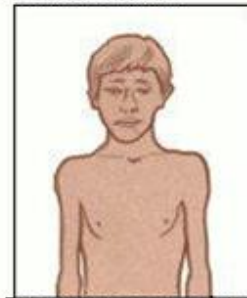
Псевдогіпертрофія
литкових м'язів



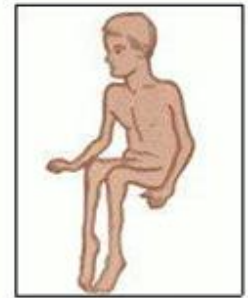
Зниження інтелекту



Форма Ландузі-Жедеріна



Офтальмоплегічна
форма



Дистальна форма

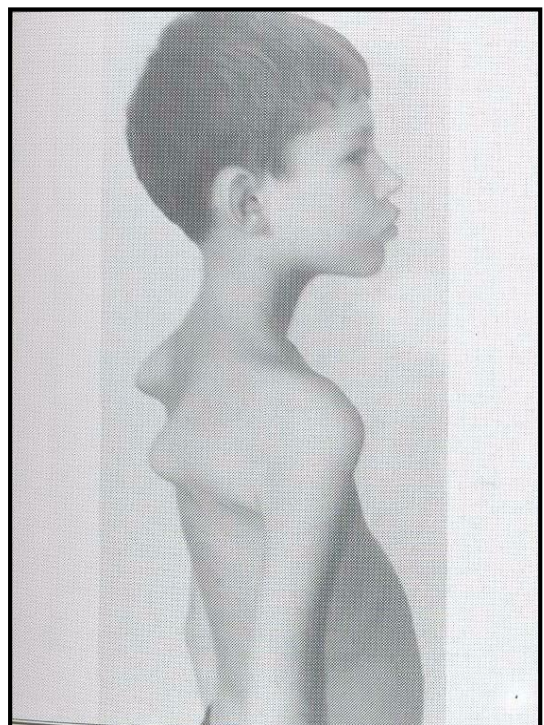
Малюнок 3. Характерні симптоми міопатій.



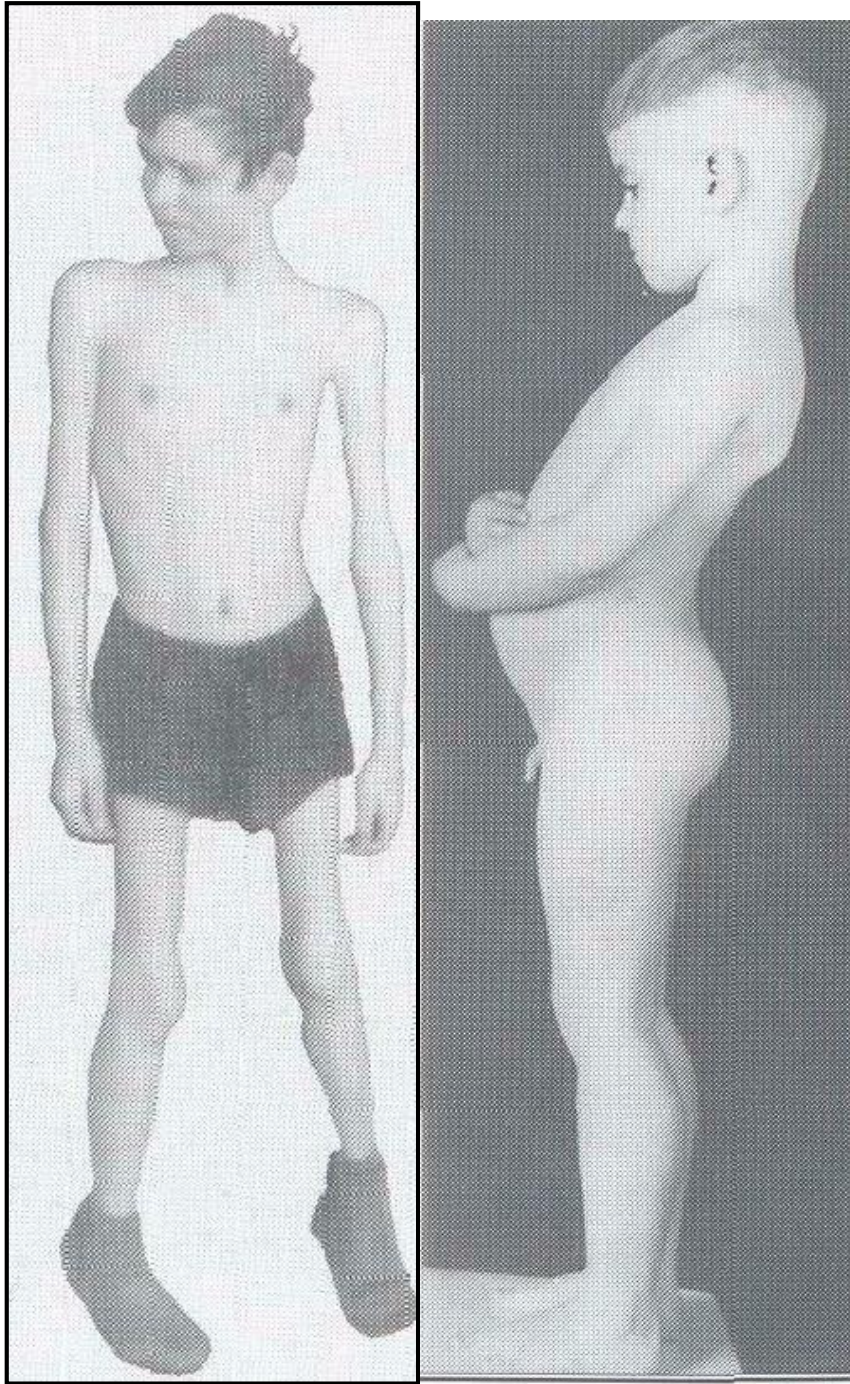
Малюнок 4. Симптом Говерса (симптом «сходин»).



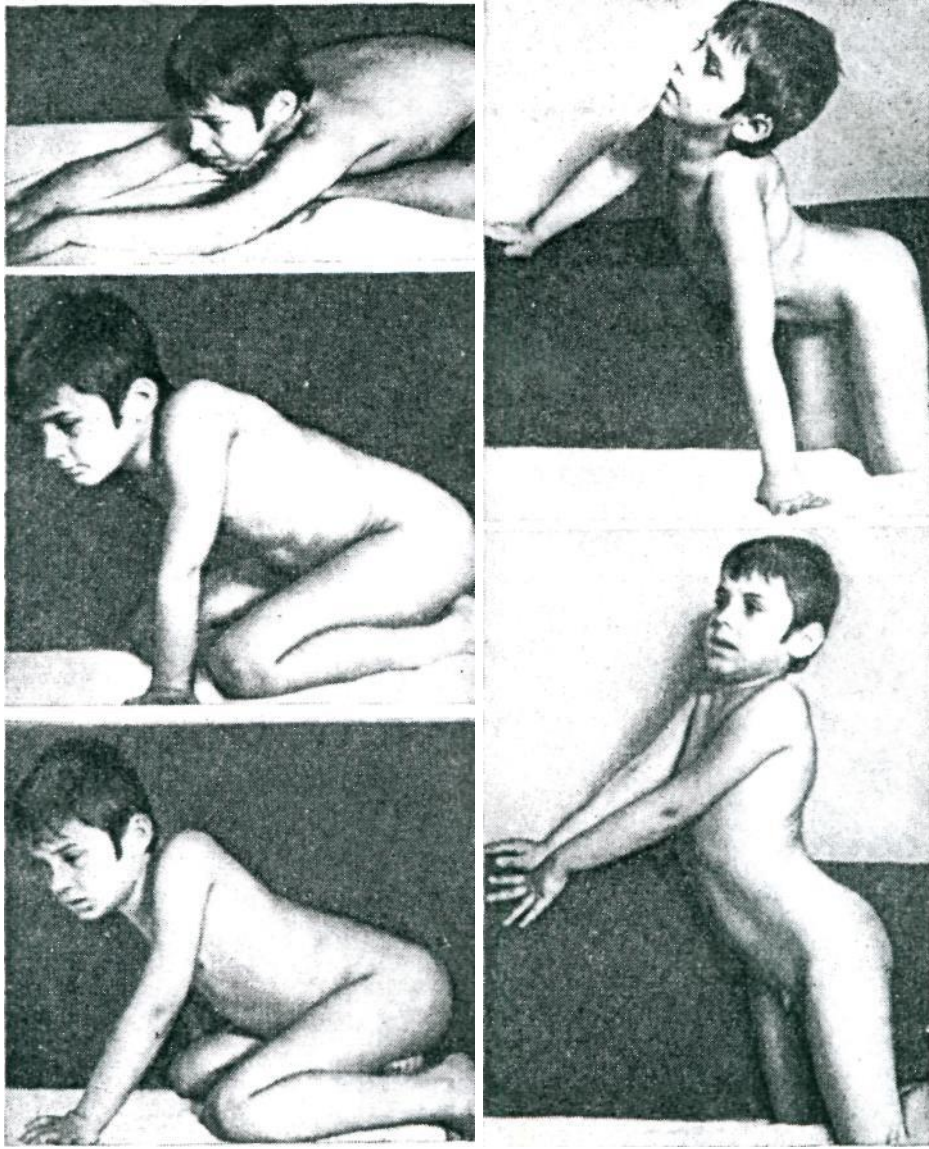
Малюнок 5. Симптом «крилоподібних лопаток».



Малюнок 6. Симптом «крилоподібних лопаток».



Малюнок 7. Гіперлордоз. Загальна поза при міопатичному синдромі.



Малюнок 8. Симптом Говерса.



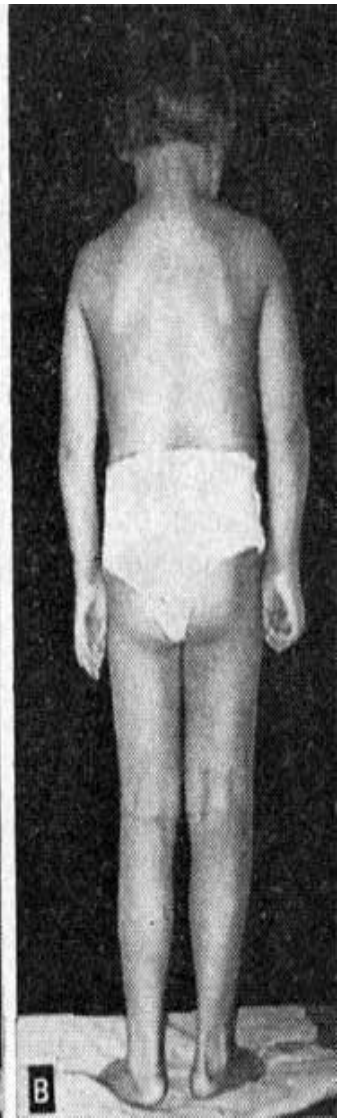
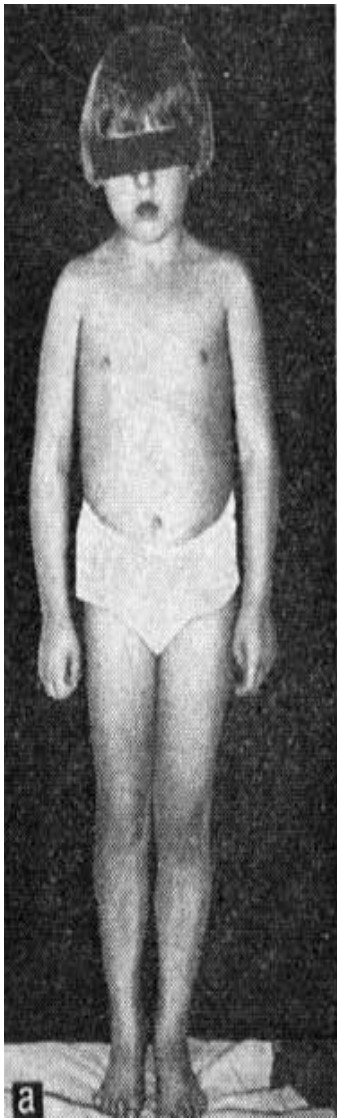
Малюнок 9. Псевдогіпертрофія литкових м'язів.



Малюнок 10. Макроглоссія за рахунок псевдогіпертрофії м'язів язика.

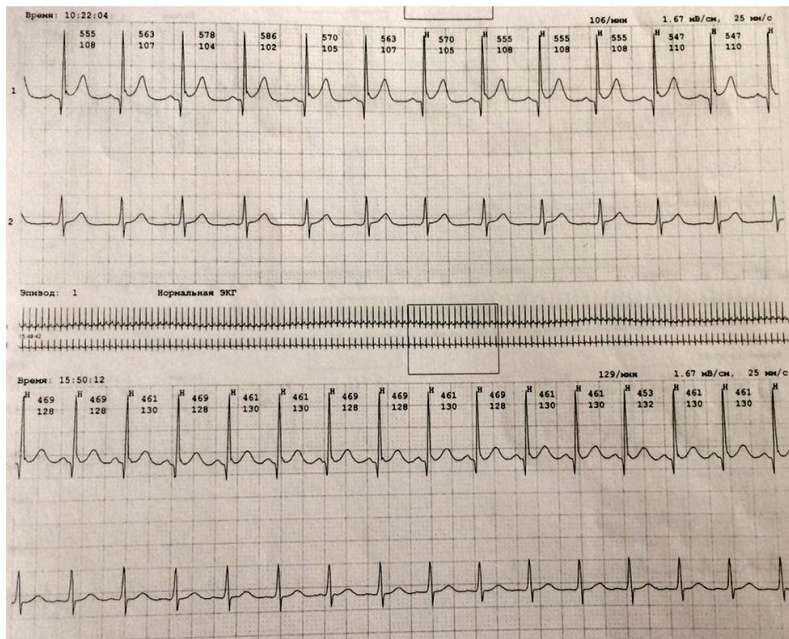


Малюнок 11. Гіпотрофія м'язів. Симптом «крилоподібних» лопаток.





Малюнок 13. Симптом «вільних надпліч».



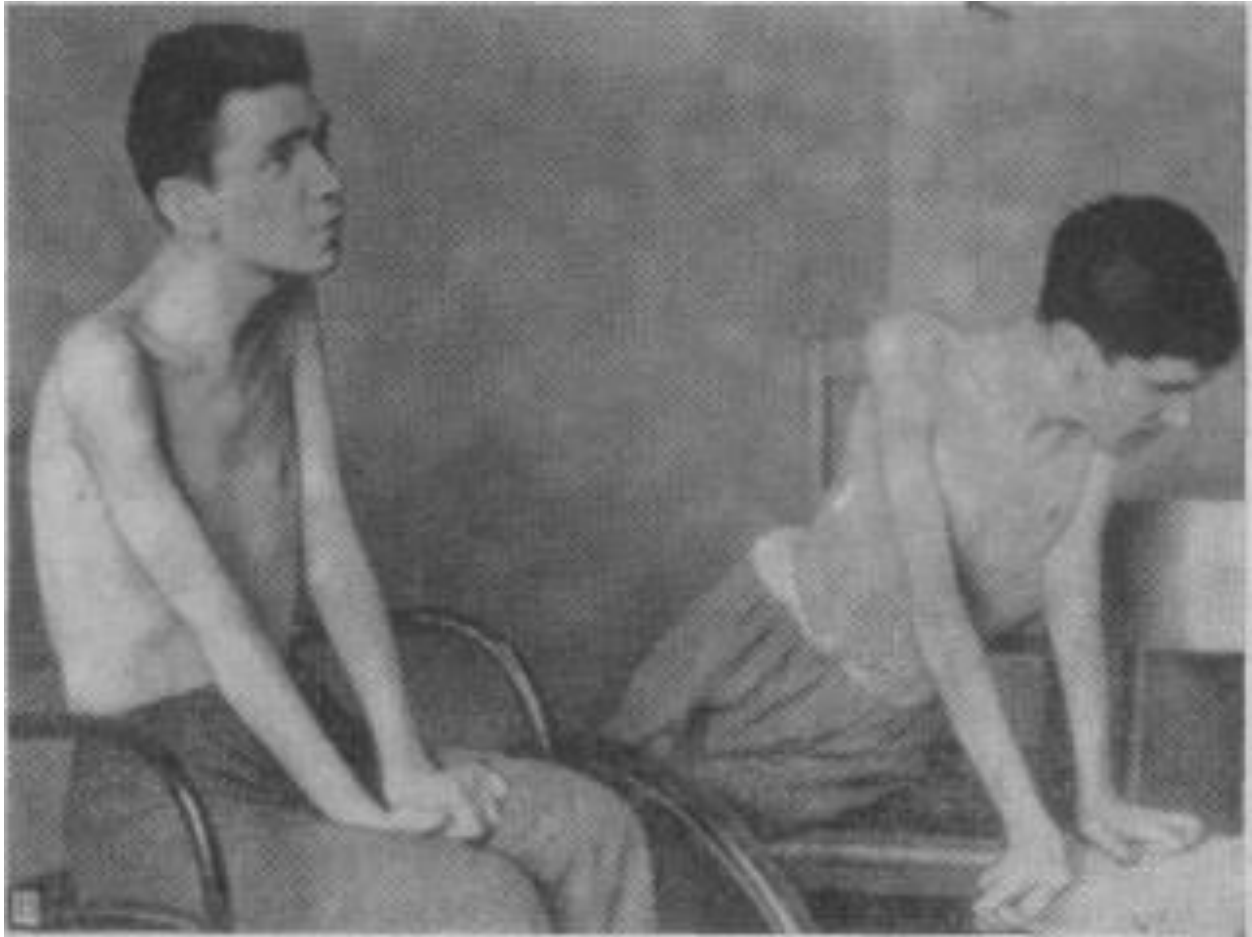
Малюнок 14. ЕКГ- зміни міокарда



Малюнок 15. Губи тапіра. Симптом «полірованого лоба».



Малюнок 16. Хворий міопатією Ерба-Рота



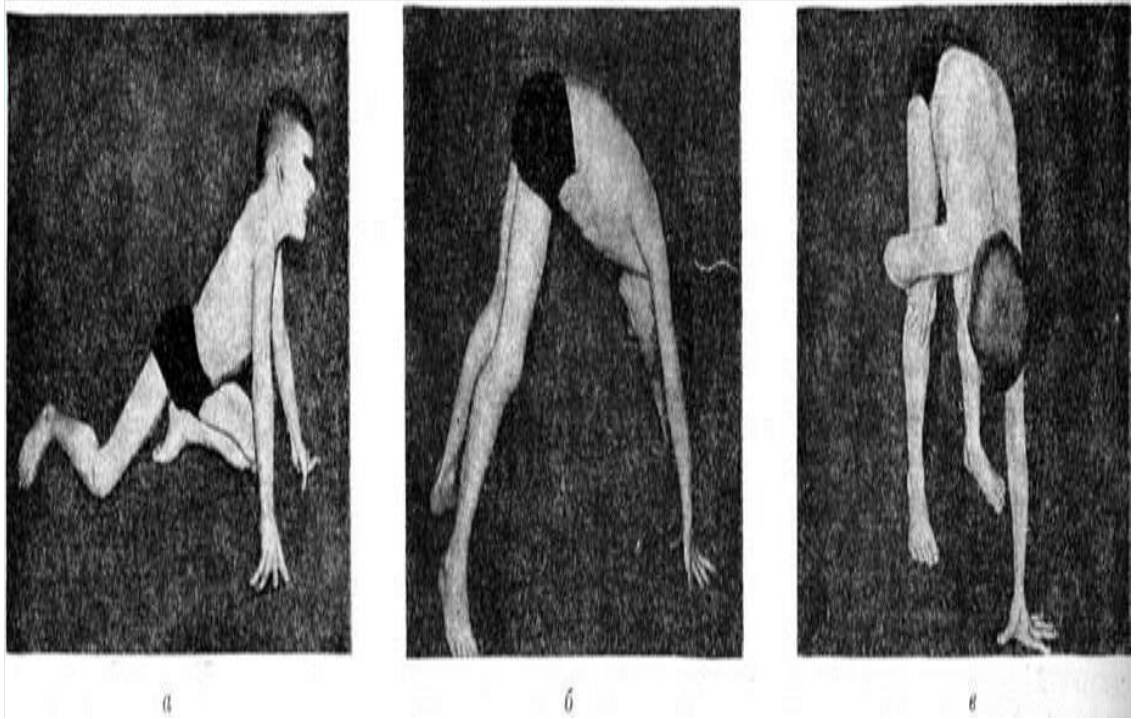
Малюнок 17. Хворий міопатією Ерба-Рота



Малюнок 18. Хворий міопатією Ландуззі-Дежеріна



Малюнок 19. Міопатія Ландуззі-Дежеріна



Малюнок 20. Симптом Говерса

Шкали та опитувальники для пацієнтів з больовим синдромом.

Додаток

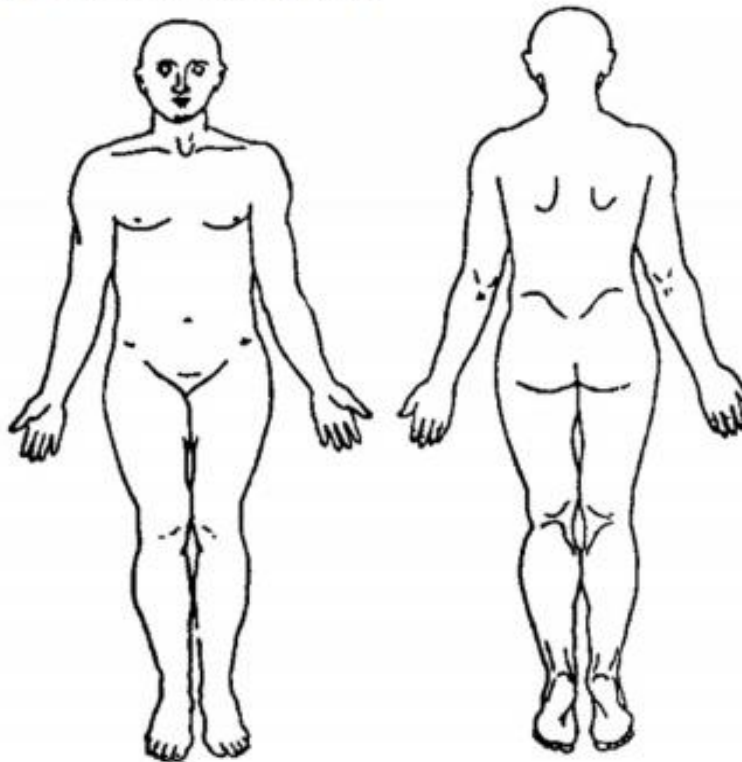
КОРОТКА ШКАЛА ОЦІНКИ БОЛЮ (ВРІ)

ПІБ _____ Дата _____

1. Протягом життя більшість людей потерпає від відчуття повсякденного чи періодичного болю, наприклад, незначного головного, зубного болю чи болю внаслідок травмування. Чи відчуваєте ви більш виражений біль, аніж той, що відчували протягом минулого тижня?

ТАК НІ

2. На наведеній нижче діаграмі позначте одну чи більше ділянок, де ви відчуваєте біль. Поставте відмітку «Х» на ділянці, де біль є найвиразнішим.



3. Оцініть ступінь відчуття болю, обвівши колом одну із цифр, яка найточніше описує найсильніші прояви вашого болю протягом минулого тижня.

| | | | | | | | | | | | | |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
| Немає болю | | | | | | | | | | | | Біль такий сильний, як можна тільки уявити |

4. Оцініть ступінь відчуття болю, обвівши колом одну із цифр, яка найточніше описує найслабші прояви вашого болю протягом минулого тижня.

| | | | | | | | | | | | | |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
| Немає болю | | | | | | | | | | | | Біль такий сильний, як можна тільки уявити |

5. Оцініть ступінь відчуття болю, обвівши колом одну із цифр, яка найточніше описує помірний прояв вашого болю.

| | | | | | | | | | | | | |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
| Немає болю | | | | | | | | | | | | Біль такий сильний, як можна тільки уявити |

ОПИТУВАЛЬНИК ЗДОРОВ'Я EuroQoL-5D

ПІБ _____ Дата _____

В одному квадраті відмітьте позначкою найбільш вдале визначення, що характеризує ваш загальний стан здоров'я натепер:

Рухливість

- Я не маю проблем із ходьби
- Я маю певні проблем під час ходьби
- Я прикутий до ліжка

Самообслуговування

- Я не маю жодних проблем зі щоденною діяльністю
- Я маю певні проблеми зі щоденною діяльністю
- Я не маю можливості здійснювати щоденну діяльність

Біль/дискомфорт

- Я не відчуваю болю чи дискомфорту
- Я відчуваю помірний біль чи дискомфорт
- Я страждаю від надмірного болю чи дискомфорту

Тривога/депресія

- Я не відчуваю тривогу чи депресію
- Я відчуваю помірну тривогу чи депресію
- Я відчуваю виражену тривогу чи депресію

Для розуміння того, на скільки хороший чи поганий стан має людина, подано шкалу, де найкращий стан, що ви можете собі уявити, відповідає позначці 100, а найгірший — 0.

Зазначте на цій шкалі рівень, який, на вашу думку, найбільш характерний для вас сьогодні. Зобразіть лінію в будь-якій точці, що відповідає рівню, як добре чи погано ви себе почуваєте.

| | | |
|--------------------------------------|-----|--|
| Найкращий стан, який можна уявити | 100 | |
| | 90 | |
| | 80 | |
| | 70 | |
| | 60 | |
| | 50 | |
| | 40 | |
| | 30 | |
| | 20 | |
| Найгірший стан, який можна уявити | 10 | |
| | 0 | |

**Шкала загального враження щодо змін стану пацієнта
(застосовують для подальшого оцінювання на первинному
та вторинному рівнях)**

ПІБ _____ Дата _____

Зазначте, як змінився ваш рівень болю та якість життя, коли ви розпочали лікування. Поставте позначку у відповідному квадраті:

Рівень болю та якість життя

- Дуже виразне покращення
- Значне поліпшення
- Сталися мінімальні зміни
- Змін не помітили
- Відбулося незначне погіршення
- Суттєве погіршення
- Вкрай значне погіршення

**Шкала загального враження щодо змін стану пацієнта для лікарів
(застосовують для подальшого оцінювання на первинному
та вторинному рівнях)**

ПІБ _____ Дата _____

Зазначте, як ви оцінюєте зміни рівня інтенсивності болю та якості життя пацієнта, коли він розпочав лікування. Поставте позначку у відповідному квадраті:

Рівень болю та якість життя

- Дуже виразне покращення
- Значне поліпшення
- Сталися мінімальні зміни
- Змін не помітили
- Відбулося незначне погіршення
- Суттєве погіршення
- Вкрай значне погіршення

МОДИФІКОВАНА ШКАЛА СПАСТИЧНОСТІ АШФОРТ
MODIFIED ASHWORTH SCALE OF MUSCLE SPASTICITY

(по R. Bohannon, V. Smith, 1987; D.Wade, 1992)

| Бали | М'язовий тонус |
|-------------|--|
| 0 | Немає підвищення |
| 1 | Легке підвищення тону, що відчувається при згинанні або розгинанні сегменту кінцівки у вигляді незначного опору у кінці руху |
| 2 | Незначне підвищення тону у вигляді опору, що виникає після виконання не менше половини об'єму руху |
| 3 | Помірне підвищення тону, що виявляється впродовж усього руху, але не утруднює виконання пасивних рухів |
| 4 | Значне підвищення тону, утруднює виконання пасивних рухів |
| 5 | Уражений сегмент кінцівки фіксований в положенні згинання або розгинання |

Настанова 00794. Спадкові міопатії

Основні положення

- Більшість міопатій мають спадковий характер.
- Одних симптомів, зазвичай недостатньо для діагностики міопатії, але їх наявність вимагає подальших неврологічних обстежень, що проводяться у великих лікарнях та амбулаторних клініках, що спеціалізуються на нервово-м'язових розладах.

Підозра на міопатію

- Типовими симптомами є:
 - повільно прогресуюча м'язова слабкість
 - м'язова атрофія
 - м'язова слабкість, біль або судоми під час фізичного навантаження
 - птоз
 - дисфагія
 - порушення мови.
- Обтяжений сімейний анамнез посилює підозру.
- Одних симптомів, зазвичай недостатньо для діагностики міопатії, але їх наявність вимагає подальших неврологічних обстежень.

Обстеження

- Збір скарг, ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження та лабораторні дослідження
 - У випадку багатьох міопатій підвищується рівень креатинкінази (КК) плазми.
 - Нормальний рівень КК не виключає імовірність міопатії.
 - Слід враховувати, що рівень КК підвищується при травмах, внутрішньом'язових ін'єкціях та після проведення ЕНМГ.
 - Електронейроміографія (ЕНМГ)
 - Біопсія м'язів

- Підходить для диференційної діагностики між міозитом, міопатією та нейрогенними м'язовими розладами. Проведення біопсії вимагає специфічних навичок, тому вона повинна проводитись за умов наявності у фахівця відповідного досвіду.

- Візуалізаційні методи дослідження м'язів (КТ/МРТ)

- Дуже корисний метод для оцінки ступеня та поширеності ураження м'язів

- Декілька разів необхідно назначати вибір правильного місця для біопсії

- Дослідження ДНК

- Є основним методом, якщо лікар має чітку підозру: дитина зі спінальною м'язовою атрофією (СМА) I-II типів, міотонічною дистрофією (типу 1 та 2), м'язовою дистрофією Дюшенна і Бекера, тибіальною м'язовою дистрофією, плече-лопатково-лицевою дистрофією

- Застосовується для подальших обстежень, якщо за результатами інших досліджень виникла підозра на наступні специфічні захворювання: первинні нейропатії, хвороби рухових нейронів, міотонії, спадкові міопатії, дистрофії, мітохондріальні міопатії тощо.

Лікування і реабілітація

- Лікування потрібно проводити під наглядом спеціалізованого підрозділу.

- Багато міопатій обмежують здатність до пересування та повсякденну активність. Часто стають необхідними фізіотерапія, переобладнання помешкання та численне допоміжне устаткування. Ефективними можуть виявитися тренінги з адаптації та періодичні курси реабілітації у відповідних закладах.

- Пацієнту також слід надати інформацію щодо успадкування захворювання. За необхідності, пацієнт може бути направлений на

генетичне консультування для подальших досліджень та надання інформації.

Міопатії раннього дитячого віку

- Симптоми включають:
 - м'язову гіпотонію, млявість або слабкість у новонародженого чи немовляти, що проявляється у складності утримувати голівку, відсутністю миміки, нерухомістю, утрудненим смоктанням чи диханням або рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів
 - вроджені міопатії можуть супроводжуватися вивихом кульшового суглоба, контрактурою суглобів та сколіозом, артрогрипозом, тобто незворотніми контрактурами суглобів
- Наприклад, немалінова міопатія в тому числі проявляється у цьому віці. Міотонічна дистрофія і міастенія також можуть бути вродженими. Спінальні м'язові атрофії
- Форми захворювання з раннім дебютом зазвичай успадковуються за аутосомно-рецесивним типом. Прогресивне ураження локалізується в передніх рогах спинного мозку.
- Симптоми включають м'язову гіпотонію, млявість, слабкість і атрофію. Фасцикуляції язика та тремор є частиною клінічної картини.
- Спінальна м'язова атрофія (СМА) I–III типів спричиняється дефектом гену SMN1, прямий ДНК-тест може використовуватись для діагностики. Існують також інші, більш рідкісні форми СМА та моторних нейропатій.
- Існують численні субкатегорії СМА або моторних нейропатій з дебютом у дорослому віці, що успадковуються як за аутосомно-рецесивним (наприклад, хвороба Кеннеді, зчеплена з X-хромосомою, в т.ч. спінальна бульбарна м'язова атрофія (СБМА)) або аутосомно-домінантним типом (наприклад, нейропатія нижнього мотонейрона з пізнім початком, що нещодавно була описана у Фінляндії). Найпоширенішим захворюванням мотонейронів є бічний

аміотрофічний склероз (БАС), який у багатьох випадках має генетичне походження.

СМА I типу, хвороба Вердніга-Гоффмана

- Початок зазвичай впродовж перших тижнів життя; прогноз несприятливий.

СМА II типу, проміжна форма

- Існує також проміжна форма захворювання з менш тяжкими симптомами та дебютом захворювання, що припадає приблизно на вік 12 місяців. Призводить до вираженої інвалідизації, але очікуванатривалість життя може досягати 50 років і більше.

СМА III типу, хвороба Кугельберга-Веландера

- Дуже рідкісна форма захворювання з дебютом у дитинстві після досягнення 18 місяців або у ранньому дорослому віці. Тяжкість і швидкість прогресування цього захворювання варіюють.

Спадкові полінейропатії і порушення нервово-м'язової передачі

- Спадкові полінейропатії та порушення нервово-м'язової передачі, як наприклад міастенія gravis та міастенічні синдроми, також викликають м'язову слабкість; у випадку міастеній виникає швидка втомлюваність м'язів при повторюваних рухах. Невелика частина міастеній є спадковими.

Прогресуючі м'язові дистрофії

- Існують різні форми дистрофії, що відрізняються за своєю клінічною картиною та типом успадкування. Біопсія м'язів виявляє велику мінливість діаметру м'язових волокон. Деякі з волокон атрофуються, деякі регенерують, частина замінюється фіброзною тканиною та жировими клітинами. Для діагностики цих міопатій використовується ЕНМГ. В активній стадії рівень КК плазми часто підвищується у 50–100 разів.

М'язова дистрофія Дюшенна

- Один із найсерйозніших типів м'язової дистрофії; тип успадкування рецесивний, зчеплений з X-хромосомою. Близько третини випадків — нові мутації. Хвороба зустрічається у 1/3 500 новонароджених хлопчиків.

- Основною причиною є дефіцит дистрофіну в поверхневій мембрані клітин скелетних м'язів, що може виявлятися при біопсії м'язів. Дослідження ДНК підтверджує діагноз у більш ніж двох третинах випадків.

- Хворіють хлопчики, симптоми з'являються у віці 4–5 років.

- Початкові симптоми включають порушення ходи і слабкість у м'язах проксимальних відділів кінцівок (складно вставати з положення навпочіпки).

- Характерне потовщення литкових м'язів (псевдогіпертрофія).

- Слабкість м'язів наростає і пацієнт стає прикутим до інвалідного візка у віці приблизно 12 років.

- Інші прояви захворювання включають суглобові контрактури та деформацію спини (сколіоз), а також утруднене дихання та кардіоміопатію, які сприяють розвитку інфекцій.

- Близько у 15% жінок-носіїв проявляються симптоми міопатії тою чи іншою мірою.

М'язова дистрофія Бекера

- Тип успадкування — рецесивний, зчеплений з X-хромосомою.

- Рівень дистрофіну знижений, але не настільки, як у випадку дистрофії Дюшенна

- Ступінь тяжкості може бути різною.

- Початок захворювання можливий у дитинстві та дорослому віці.

- Кардіоміопатія може бути станом, найскладнішим у лікуванні пацієнта.

Кінцівочно-поясна дистрофія

- Слабкість м'язів локалізується в проксимальних м'язах кінцівок (труднощі при підйомі по сходах і утриманні піднятих рук).

- Початок у дитинстві, у підлітковому або у дорослому віці; поширеність 5/100 000

- Тип успадкування зазвичай аутосомно-рецесивний, рідше аутосомно-домінантний.

- Відомі більше 30 різних генів, що викликають захворювання; вони можуть бути ідентифіковані в умовах спеціалізованих генетичних лабораторій.

Плечо-лопатково-лицева м'язова дистрофія

- Зазвичай спричиняє атрофію м'язів в уражених зонах, але клінічна картина значно різниться.

- Захворювання прогресує відносно повільно. Поширеність складає 3/ 100 000.

- Успадковується за аутосомно-домінантним типом; проте, існують численні нові мутації без попереднього сімейного анамнезу.

Міотонічні дистрофії

- Захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування

- Належить до найпоширеніших дистрофій, клінічні прояви і ступінь тяжкості різняться. Частота типу 1 та типу 2 різниться залежно від регіону; у Фінляндії поширеність обох типів складає більше 10/100 000.

- Діагноз ґрунтується на дослідженні ДНК.

Міотонічна дистрофія I типу

- Дебют симптомів можливий у різному віці (від немовлят до осіб похилого віку).

- Клінічні прояви включають

- м'язову атрофію і слабкість, особливо у дистальних відділах кінцівок, м'язах обличчя та повіках (птоз)

- міотонію, тобто утруднене розслаблення скорочених м'язів, коли пацієнт намагається розкрити свій кулак, що підтверджується при електроміографії

- ендокринні розлади, наприклад, інсулінорезистентність і гіпогонадізм у чоловіків

- серцеві аритмії

- катаракти.

- Вроджені форми захворювання можуть супроводжуватися розумовою відсталістю.

- Якщо початок захворювання припадає на шкільний вік, може проявлятися складнощами у навчанні за відсутності симптомів з боку м'язів.

Міотонічна дистрофія II типу

- Характеризується легшим перебігом порівняно з I типом

- Початок захворювання можливий після 25 років, але частіше до 50 років.

- Нез'ясований біль у м'язах та скутість можуть бути схожими на фіброміалгію

- Прогресуюча слабкість проксимальних м'язів

- Катаракта, аритмії, ендокринні розлади, підвищення концентрації печінкових ферментів, тремор, гіпертрофія литкових м'язів різного ступеня вираженості

- Навіть на ЕМГ не завжди виявляється міотонія, а концентрація КК не обов'язково підвищена.

Вроджені міотонії та періодичний параліч

- Захворювання викликані генетичними дефектами іонних каналів, успадковуються за домінантним або рецесивним типом, та на відміну від міотонічних дистрофій не прогресують

- Характерні риси: ригідність при клінічному обстеженні та/або міотонія за результатами ЕМГ за відсутності знахідок, що вказують на пошкодження м'язів

- Рецесивні мутації хлоридних каналів є однією з найпоширеніших причин. Частота носійства таких мутацій є високою, наприклад, у Фінляндії приблизно 3%. Можлива ДНК-діагностика.

Дистальні міопатії

- Міопатії з симптомами слабкості переважно у кистях і стопах
- Діагноз ґрунтується на ДНК-дослідженні, виконаному в умовах спеціалізованої лабораторії.

- У 1993 р. у Фінляндії був описаний новий фенотип дистальної міопатії, тибіальна м'язова дистрофія (ТМД) Діагноз на сьогодні підтверджений у більш ніж 500 випадках. Істинна поширеність оцінюється приблизно у 1000 пацієнтів, що робить це захворювання найпоширенішою міопатією у країні.

- Симптоми з'являються в середньому віці; у пацієнта розвивається нестійка і "хлопаюча" хода. Електроміографія демонструє характерні для ураження м'язів зміни у претибіальних групах м'язів.

- Захворювання прогресує повільно. Болю або втрати чутливості при цьому немає. Пацієнтам із вираженим симптомом "звисаючої" стопи можуть бути корисні допоміжні засоби для ходьби. Лікування відсутнє.

- Дистальна міопатія Веландера є аутосомно-домінантною міопатією, що належить до групи шведських спадкових захворювань, але є достатньо поширеною і у Фінляндії. Початок симптомів у віці 40 років.

- Останніми роками ідентифіковані численні форми дистальних міопатій.

Міозит

- Запальне аутоімунне захворювання невідомої етіології
- П'ять основних типів: поліміозит, міозит із тільцями включення, дерматоміозит, некротизуюча аутоімунна міопатія та міозит, асоційований із системним колагенозом
- Найчастіше вік початку симптомів — 50–70 років, але може спостерігатися і у дітей, в більшості випадків у вигляді дерматоміозиту.
- Може асоціюватися з іншими аутоімунними розладами.
- Симптоми включають підгостру симетричну м'язову слабкість, рідше болісність у м'язах.
- Лабораторні дані: підвищений рівень КК плазми; ШОЕ і гамма-глобулін також підвищені у деяких пацієнтів, міозитні антитіла позитивні приблизно у 20% випадків.
- Візуалізація м'язів за допомогою МРТ є прекрасним методом обстеження для уточнення діагнозу та вибору місця біопсії.
- Біопсія м'язів показує наявність клітин запалення при дерматоміозитах, особливо в периваскулярній м'язовій тканині. Паранеопластичний міозит проявляється у вигляді некрозу м'язових клітин без значного скупчення клітин запалення.
- Лікування полягає у призначенні глюкокортикоїдів та цитостатиків. Можливе супутнє аутоімунне або онкологічне захворювання також мають діагностуватися та лікуватися. Глюкокортикоїди призначаються впродовж тривалого часу; лікування не можна припиняти без консультації фахівця. У випадку міозиту з тільцями включення відповіді на лікування зазвичай немає.

Мітохондріальні міопатії

- Міопатії з численними клінічними проявами: хронічна офтальмоплегія, прогресуюча проксимальна слабкість або клінічна картина метаболічної міопатії (див. нижче)
- У дітей часто супроводжується енцефалопатією або порушеннями функції печінки, але у дорослих перебіг ізольований.

- Рівень лактату може бути підвищеним в дитинстві.
- Діагноз підтверджують результати біопсії м'язів, остаточний діагноз встановлюється за допомогою дослідження ДНК.

Метаболічні міопатії

• Рідкісні міопатії, що проявляються зниженою витривалістю м'язів, болем у м'язах при навантаженні та підвищеною схильністю до судом, рідше дебютують як тяжке ураження м'язових клітин, рабдоміоліз, що вимагає інтенсивної допомоги через ризик гострого пошкодження нирок. Факторами, що сприяють, є дефект ферментів енергетичного метаболізму в м'язах.

- Мітохондріальні міопатії (ізолювані та як частина мультиорганичних проблем) можуть бути віднесені до метаболічних міопатій. Більшість випадків діагностуються при біопсії м'язів.

Вторинні міопатії

- Ураження м'язової тканини може бути пов'язаним із системними захворюваннями.

- Пошкодження м'язів, спричинене прийомом статинів
- Гіпертиреоз
- Гіпотиреоз
- Гіперпаратиреоз, гіперкальціємія
- Хвороба Кушинга

Настанова 00795. Міастенія та міастенічний синдром

Основні положення

- Міастенія (myasthenia gravis) - це рідкісне аутоімунне захворювання, під час якого порушується нейро-м'язова передача в посмугованих м'язах

- Щорічна захворюваність становить приблизно 2–8/1 000 000.

- Проявляється втомую різного ступеню та слабкістю в м'язах, яка посилюється під час навантаження та проходить після відпочинку.

- Дві головні форми:

- очна форма (близько 15% випадків) обмежується слабкістю м'язів ока

- генералізована; симптоми, зазвичай більш виражені в проксимальних м'язах плечей та тазу.

- Лікування проводиться фахівцями з неврології.

- Потрібно пам'ятати, що пацієнти з міастенією дуже чутливі до дії певних препаратів, тому перед початком прийому нового препарату завжди потрібно перевірити, чи він не протипоказаний при міастенії!

Етіологія

- У випадку генералізованої форми часто (у 80% пацієнтів) виявляються антитіла до нервово-м'язових ацетилхолінових рецепторів, при очній - лише у половини пацієнтів.

- Визначають також антитіла до анти-МСК (м'язово-специфічна кіназа).

- Асоційована з тканинними типами HLA B8 та Dr3.

- Гіперплазія тимуса виявляється приблизно у 70-80% пацієнтів з міастенією, приблизно у 10% випадків — доброякісна тимома. Захворювання може не розвиватись впродовж перших років після виявлення тимоми.

Симптоми

- Може починатись. як слабкість лише одного м'язу або групи м'язів.

- Двоїння в очах, односторонній птоз
- Бульбарні симптоми, гугнявість голосу та мови, втома під час розмови
- Слабкість мимічних м'язів: гіпомімія, гримаса/свист неможливі
- Слабкість м'язів шиї, кінцівок та стегон
- Симптоми у різних пацієнтів можуть бути різними.

Супутні розлади

- У пацієнтів з міастенією частіше, ніж у решти населення, зустрічаються інші аутоімунні захворювання.

- Тиреоїдит, артрит, СЧВ, перніціозна анемія, целиакія, синдром Шегрена

Діагностика

- Клінічно значимим є зниження сили м'язів під час міостимуляції

- Enlon®-тест (раніше Tensilon®-тест): едрофоній, інгібітор холінестерази короткої дії Коментар експерта. Діагностичний засіб едрофоній станом на 28.02.2019 в Україні не зареєстрований як лікарський засіб.

- Антитіла до ацетилхолінових рецепторів в сироватці та, якщо потрібно, анти-МСК

- Нейрофізіологічні тести: міастенічна, або джиттер-ЕНМГ, включає голкову та стимуляційну ЕНМГ.

Диференційна діагностика

- Міопатії, міозити, міастенічний синдром, вроджена міастенія, синдром Гієна-Барре, поліневрити, пухлини в ділянці стовбура мозку (якщо спостерігаються очні та бульбарні симптоми), розсіяний склероз, БАС, гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпомагніємія, гіпотиреоз, синдром емоційного вигорання, депресія, вроджена косоокість/ гетерофорія

- Пеніциламін може спровокувати продукцію антитіл до ацетилхолінових рецепторів та появу симптомів міастенії.

Лікування

- Симптоматичне лікування: антихолінестеразні препарати (Mestinon®, Mytelase®, Ubretid®), ефедрин, теофілін, препарати калію

- Передозування антихолінеразних препаратів може спровокувати холінергічний криз, який важко відрізнити від міастенічного кризу.

- Симптоми передозування: діарея, м'язові посіпування, судоми м'язів, гіперсалівація та м'язова слабкість, які посилюються після прийому препарату. Коментар експерта. Mestinon® - торговельна назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою піридостигмін; Mytelase® - торговельна назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою амбеноніум, який станом на 01.03.2019 в Україні не зареєстрований; Ubretid® - торговельна назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою дистигмін, який станом на 01.03.2019 в Україні не зареєстрований. Лікарський засіб ефедрин станом на 01.03.2019 в Україні зареєстрований тільки у складі комбінованих лікарських засобів.

- Тимектомія у випадку генералізованої міастенії

- Призначення імуносупресивних препаратів: потрібно виключити наявність вогнищ інфекції перед початком прийому

- Кортикостероїди перорально або внутрішньовенно у формі пульс-терапії

- Азатиоприн; ефективність відмічається лише через 6 місяців

- Плазмаферез (в першу чергу під час міастенічного кризу)

- Внутрішньовенний імуноглобулін як альтернатива

Міастенічний криз

- Інфекція - це найпоширеніший провокуючий чинник: пневмонія, синусит, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції кореня зуба.

- Основний симптом - виражена слабкість м'язів, також слабкість дихальних м'язів та бульбарні симптоми, крім того - збудження, пітливість та тахікардія.

- Лікування

- Респіраторна підтримка незалежно від показників кислотно-лужної рівноваги

- Проводиться парентеральне введення антихолінестеразних препаратів (призначаються підшкірно або внутрішньом'язово)

- Плазмаферез за необхідності, з одночасним початком прийому імуносупресивних препаратів постійно

Прогноз

- Після тимектомії спостерігається поліпшення приблизно у 70% пацієнтів та близько у 25% досягається ремісія.

Особливі проблеми

- Інфекційні захворювання

- Зазвичай посилюють прояви захворювання

- Якщо не проводиться імуносупресивна терапія, пацієнта вакцинують від грипу

- Не призначають відхаркуючі засоби або протикашльові препарати центральної дії. Теофілін або ефедрин провокують бульбарні симптоми та слабкість дихальних м'язів під час перебігу інфекцій.

- Інші препарати

- Абсолютно протипоказані: морфін, пеніциламін, хінідин, габапентин, хлорохін, препарати літію, ботулотоксин, також аміноглікозиди та макроліди (телітроміцин включно), однак зазвичай допускається призначення еритроміцину.

- Використовуються з обережністю (можуть посилювати симптоми): бета-блокатори, блокатори кальцію, бензодіазепіни, оральні контрацептиви, сульфа, тетрацикліни, фторхінолони, золото, короткодійчі снодійні, анальгетики центральної дії, статини

- Безпечні для використання: ібупрофен, парацетамол

- Безпечна допомога при безсонні: антигістамінні препарати з седативним ефектом

- Вагітність та пологи вимагають нагляду фахівця. Грудне вигодовування може здійснюватись без особливостей.

- У новонароджених може розвиватись транзиторна неонатальна міастенія (антитіла до ацетилхолінових рецепторів передаються від матері через плаценту). Симптоми розвиваються з 3 по 6 день від народження та зникають приблизно через 3 тижні. Тому породілля з міастенією повинна залишатись в умовах стаціонару впродовж 6 днів після пологів.

- Якщо планується проведення анестезії, медичний персонал обов'язково повинен бути поінформованим, що пацієнт хворіє на міастенію. Повільне відновлення після анестезії може бути першим проявом міастенії.

Догляд за зубами

- Антихолінестеразні препарати потрібно приймати за одну годину до проведення стоматологічних процедур.

- Місцева анестезія (лідокаїн + адреналін) підходить для більшості пацієнтів.

Коментар експерта. Адреналін - торговельна назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою епінефрин.

- Пацієнтам з вираженими симптомами міастенії стоматологічна допомога повинна надаватись в умовах стаціонару. Міастенічний синдром— синдром Ламберта-Ітона

- Вкрай рідко (точна поширеність невідома)

- Дві форми:
 - Паранеопластична
 - Може маніфестувати ще до розвитку пухлини.
 - Приблизно у 60% пацієнтів виявляють дрібноклітинну карциному легень, але може бути пов'язаний з іншими пухлинами.
 - Аутоімунні захворювання, що не пов'язані зі злякисними новоутвореннями

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ТА СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ

1. Вкажіть особливості патологічного процесу у разі міастенії

- A. атрофія клітин передцентральної звивини
- B. порушення нервово-м'язової передачі на рівні синапсів
- C. демієлінізація пірамідних шляхів
- D. дегенерація клітин передніх рогів спинного мозку
- E. деструктивні зміни в периферичних нервах

2. Вкажіть можливі варіанти порушення нервово-м'язової передачі у разі міастенії

- A. зниження активності холінестерази
- B. синаптичний блок з появою аутоантитіл до кінцевої пластинки
- C. порушення обміну катехоламінів
- D. порушення синтезу ацетилхоліну
- E. ураження клітин передніх рогів

3. Які основні клінічні форми міастенії?

- A. бульбарна
- B. спінальна
- C. очна
- D. кіркова
- E. генералізована

4. Вкажіть симптоми міастенії

- A. фібрилярні посмикування м'язів
- B. порушення ковтання, мови, диплопія
- C. порушення чутливості
- D. м'язова слабкість при повторенні рухів
- E. тазові розлади

5. Вкажіть ознаки початкової стадії очної форми міастенії

- A. амбліопія
- B. птоз верхніх повік
- C. атрофія дисків зорових нервів
- D. диплопія
- E. наростання очних симптомів під вечір

6. Які ознаки бульбарної форми міастенії?

- A. атрофія м'язів язика
- B. дисфагія
- C. дисфонія
- D. наявність рефлексів орального автоматизму
- E. порушення дихання

7. Які ознаки генералізованої форми міастенії?

- A. порушення чутливості
- B. слабкість дихальних м'язів
- C. тазові розлади
- D. слабкість м'язів проксимальних відділів кінцівок
- E. наявність стопних патологічних рефлексів

8. Вкажіть клінічні критерії постановки діагнозу міастенії

- A. підвищення втомлюваності м'язів під час їх навантаження
- B. наявність м'язових атрофій
- C. наявність патологічних рефлексів
- D. зменшення рухових розладів після прозеринової проби
- E. міастенічна реакція виснаження під час ритмічної електростимуляції

9.3 якими захворюваннями диференціюють міастенію?

- A. сирингомієлія, сирингобульбія
- B. стовбуровий енцефаліт
- C. бічний аміотрофічний склероз
- D. пухлина стовбура головного мозку
- E. розсіяний склероз

10. Які методи дослідження підтверджують діагноз міастенії?

- A. прозеринова проба
- B. електроенцефалографія
- C. електроміографія
- D. краніографія
- E. томографія межистіння

11. Основні методи лікування міастенії

- A. антиаритмічні препарати
- B. антихолінестеразні засоби
- C. тимектомія
- D. антибіотики

Е. нейролептики, транквалізатори

12. Які ознаки міастенічного кризу?

- А. високий артеріальний тиск
- В. значні бульбарні розлади
- С. мідріаз
- Д. тазові розлади
- Е. генералізована м'язова слабкість

13. Вкажіть засоби для лікування міастенічного кризу

- А. нейролептики, транквалізатори
- В. внутрішньовенне введення прозерину
- С. апаратне штучне дихання
- Д. відсмоктування слизу з верхніх дихальних шляхів
- Е. гіпотензивні препарати

14. Які засоби використовуються у разі холінергічного кризу?

- А. прозерин, калімін
- В. відміна антихолінергічних засобів
- С. гіпотензивні препарати
- Д. атропінізація до появи сухості в роті
- Е. Бета-адреноблокатори

15. У пацієнта 15 років слабкість мимічної мускулатури та м'язів плечового поясу з гіпотрофією, симптом «вільних надпліч», обличчя гіпомімічне, лагофталм, поперечна посмішка. Відсутні глибокі рефлекси, псевдогіпертрофії дельтовидних м'язів.

Встановіть можливий діагноз.

- A. Плечолопаточно-лицьова форма м'язової дистрофії Ландузі-Дежеріна
- B. Первинна м'язова дистрофія Дюшена
- C. Прогресуюча м'язова дистрофія Беккера
- D. Первинна м'язова дистрофія, форма Ерба-Рота.
- E. Прогресуюча м'язова дистрофія Дрейфуса

16. Хворий 18 років. Хворіє близько 5 років. Захворювання почалося зі слабкості ніг, яка поступово наростала. Через 6 років слабкість з'явилася і в руках.

Об'єктивно виявляються слабкість і атрофії в проксимальних відділах

кінцівок, дифузна м'язова гіпотонія, зниження сухожильних і періостальних рефлексів. Чутливість збережена. Хода «качина», встає за допомогою рук. При електродіагностиці визначаються кількісні зміни електрозбудження. Поставте клінічний діагноз?

- A. Ювенільна, кінцівочно-поясна міодистрофія Ерба-Ротта
- B. Псевдогіпертрофічна міодистрофія Дюшенна
- C. Невральна аміотрофія Шарко-Марі-Тутта
- D. Сімейна спастична параплегія Штрюмпеля
- E. Сімейна атаксія Фрідрейха

17. Для якого захворювання, є типовим «класичним» симптомом псевдогіпертрофія литкових м'язів:

- A. Прогресуюча м'язова дистрофія Дюшенна
- B. Прогресуюча м'язова дистрофія Беккера
- C. Прогресуюча м'язова дистрофія Дрейфуса
- D. Прогресуюча м'язова дистрофія Ерба-Рота

Е. Плечолопаткових-лицьова форма Ландузі-Дежерина

18. Хворому К. 15 років. Клінічно: атрофії проксимальних груп м'язів, помірні псевдогіпертрофії, швидке прогресування симптоматики. Найбільш ймовірний діагноз:

А. Прогресуюча м'язова дистрофія Дюшенна

В. Прогресуюча м'язова дистрофія Беккера

С. Прогресуюча м'язова дистрофія Дрейфуса

Д. Прогресуюча м'язова дистрофія Ерба-Рота

Е. Плечолопаткових-лицьова форма Ландузі-Дежерина

19. Хворому Ж. 19 років. Клінічно: «полірований» лоб, лагофталм, «поперечна» посмішка, товсті, вивернуті губи («губи тапіра»). Атрофії двоголового і триголовий м'язів плеча, великий грудної, передньої зубчастої, трапецієподібної м'язів обумовлюють виникнення симптомів вільних надплечій, «крилоподібні» лопаток, широкий межлопаточную промежуткок, сплющення грудної клітини, сколіоз. Найбільш ймовірний діагноз:

А. Прогресуюча м'язова дистрофія Дюшенна

В. Прогресуюча м'язова дистрофія Беккера

С. Прогресуюча м'язова дистрофія Дрейфуса

Д. Прогресуюча м'язова дистрофія Ерба-Рота

Е. Плечолопаткова-лицьова форма Ландузі-Дежерина

20. У пацієнта 5 років розвинулося порушення ходи: ходить на пальцях, часто падає. Об'єктивно: визначається псевдогіпертрофія литкових і дельтовидних м'язів, симптом Говерса, помірні прояви поперекового гиперлордоза, симптом «вільних надплечій», підвищена активність КФК.

- A. Міопатія Дюшенна
- B. Міопатія Емері-Дрейфуса
- C. Міопатія Мебрі
- D. Міопатія Лейдена-Мебіуса
- E. Міопатія Ландузі-Дежерина

21. У пацієнта віком 8 років розвинулися згинальні контрактури в ліктьових суглобах, розгиначах кистей, ретракція п'яткових сухожиль, слабкість і гіпотрофія м'язів верхнього плечового пояса. Ходить на пальцях, зовнішніх краях стоп. ЕКГ-атріовентрикулярна блокада, помірне підвищення активності КФК. М'язова слабкість повільно прогресує, до 20 років наступила відносна стабілізація стану.

- A. Міопатія Емері-Дрейфуса
- B. Міопатія Дюшенна
- C. Міопатія Мебрі
- D. Міопатія Лейдена-Мебіуса
- E. Міопатія Ландузі-Дежерина

22. Дитина 12 років скаржиться на атрофію м'язів плечового пояса, що поступово розвинулася з подальшим поширенням на обличчя: «поперечна посмішка», губи тапира, грудна клітка сплющена, «крилоподібні» лопатки. Рівень КФК підвищено в 4 рази.

- A. Міопатія Ландузі-Дежерина
- B. Міопатія Дюшенна
- C. Міопатія Емері-Дрейфуса
- D. Міопатія Мебрі
- E. Міопатія Лейдена-Мебіуса

23. Пацієнт 30 років госпіталізований з приводу пневмонії. З анамнезу відомо, що з 20 років поступово розвинулася слабкість м'язів

верхнього плечового і тазового пояса. Об'єктивно: поперековий гіперлордоз, хода «качина», симптом Говерса. Рівень КФК підвищено в 2 рази. Інтелект збережений.

- A. Міопатія Ерба-Ротта
- B. Міопатія Беккера
- C. Міопатія Мебрі
- D. Міопатія Лейдена-Мебіуса
- E. Міопатія Ландузі-Дежерина

24. У дитини 6 місяців визначається генералізована м'язова слабкість в кінцівках, більш виражена в проксимальних відділах, слабкість м'язів шиї, вроджена контрактура гомілковостопних, колінних суглобів прогресуючого характеру. Рівень КФК підвищено незначно. Мати і батько двоюрідні брат і сестра

- A. Вроджена міопатія
- B. Вроджена міастенія
- C. Інфантильна злаякісна спінальна аміотрофія
- D. Міопатія Дюшенна
- E. Міотонія Томпса

25. У дитини двох років з'явилася слабкість м'язів тазового пояса, стегон, «качина» хода, визначається сколіоз грудного відділу, поперековий гіперлордоз, помірні прояви гіпертрофії литкових м'язів, ходьба по сходах утруднена, розвиток інтелектуальних функцій обмежений. Рівень КФК підвищений в 12 разів.

- A. Міопатія Дюшенна
- B. Міопатія Беккера
- C. Вроджена міопатія
- D. Міопатія Емері-Дрейфуса
- E. Міопатія Лейдена-Мебіуса

26. У пацієнта 45 років розвинувся прогресуючий дистальний млявий парез кінцівок, переважно в дрібних м'язах кистей і стоп. Чутливість збережена. Спостерігається у кардіолога з приводу кардіоміопатії. Рівень КФК - підвищений помірно. ЕНМГ - м'язовий рівень ураження.

- A. Пізня дистальна міопатія Говерса-Веландера
- B. Дистальна міопатія Міюші
- C. Міопатія бетлеми
- D. Міопатія Дюшена
- E. Міопатія Емері-Дрейфуса

27. Будь-яке, наведене нижче захворювання може викликати міопатичний синдром, крім:

- A. Простий герпес
- B. Гигантоклеточний артеріт
- C. Гіпертиреоз
- D. Склеродермія
- E. Неопластичний процес

28. Міопатія Дюшена - зчеплене з полом захворюванням - вражає фермент, відповідальний за синтез:

- A. Глюкозо-6-фосфокінази
- B. гексозамінідази B
- C. міозину
- D. актинії
- E. дистрофіна

29. Міопатія Дюшена вражає в середньому:

- A. 1: 3000 хлопчиків

- В. 1: 3000 дітей
- С. 1: 30000 дітей
- D. 1: 30000 хлопчиків
- Е. 1: 50000 дітей

30. При міопатії Дюшена псевдогіпертрофія:

- A. Обмежується литковими м'язами
- В. Чи не зустрічається
- С. Обмежується плечовим поясом
- D. Обмежується стегновими м'язами
- Е. Обмежується тазовим поясом

31. Інтелект у дітей з міопатією Дюшена:

- A. Незначно страждає
- В. Значно страждає
- С. Чи не порушений
- D. Кілька вище, ніж в середньому у населення
- Е. Перевищує інтелект населення

32. У пацієнтки, носії гена міопатії Дюшена виявляють в сироватці підвищений вміст:

- A. Креатиніну
- В. Амілази
- С. міоглобіну
- D. гексозамінідази
- Е. фосфофруктокінази

33. У біоптаті м'язів хворих з дистрофією Дюшена можна виявити всі, крім:

- A. рвані червоні волокна

- В. Широке варіювання діаметрів м'язових волокон
- С. Надлишок сполучної тканини
- Д. Прошарок жиру між м'язовими волокнами
- Е. Дистрофія міоцитів

34. У чоловіка 40 років після тривалого прийому великої кількості алкоголю розвинулася гостра біль і слабкість в проксимальних відділах кінцівок, м'язах обличчя, утруднення при ковтанні. ЕКГ - кардіоміопатія, КФК в крові - незначно підвищений. ЕМГ - міопатичні зміни. Біопсія м'язів - осередки гострого некрозу.

- А. Алкогольна міопатія
- В. Міопатія попередження насильства
- С. Синдром недостатності карнітину
- Д. Хвороба Форбса
- Е. Хвороба Помпе

35. Хворий пред'являє скарги на утруднення ковтання, поперхування під час їжі, попадання рідини в ніс, «носовий» віддтінок голосу. Об'єктивно: у хворої бульбарний синдром. На КТ середостіння виявлено тимому. Позитивна прозерина проба. Встановіть попередній діагноз:

- А. Бульбарна форма міастенії
- В. Генералізована міастенія
- С. Ішемічний інсульт в стовбурі головного мозку
- Д. Пухлина стовбуру мозку
- Е. Бульбарна форма БАС

СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ

1. Чоловік, 56 років, пред'являє скарги на двоїння предметів по горизонталі і по вертикалі, відчуття «важких» повік. Ці скарги турбують впродовж двох тижнів, вони з'являються і наростають в другій половині дня, при тривалому читанні. При обстеженні: опущення верхніх повік, більше виражене справа, рух правого очного яблука обмежений вгору і ззовні, рух лівого очного яблука обмежений вгору, двоїння предметів при погляді управо і вгору, інших неврологічних порушень немає. Підшкірне введення прозерину викликало повний регрес неврологічних порушень.

- А. Неврологічні синдроми?
- Б. Локалізація поразки?
- В. Попередній клінічний діагноз?
- Г. Додаткові обстеження?
- Д. Лікування?

2. Жінка, 36 років, педагог, пред'являє скарги на осиплість голосу, що виникає у кінці учбових занять, а також слабкість в кінцівках, особливо при фізичному навантаженні. Ці скарги турбують впродовж трьох місяців, після відпочинку уранці голос стає нормальним. При обстеженні виявлена дисфонія при голосовому навантаженні, відзначаються слабкість м'язів проксимальних відділів верхніх і нижніх кінцівок до 4-х балів, зниження сухожильних рефлексів. Підшкірне введення прозерину викликало повний регрес неврологічних порушень.

- А. Неврологічні синдроми?
- Б. Локалізація поразки?
- В. Попередній клінічний діагноз?

Г. Додаткові обстеження?

Д. Лікування?

3. Жінка, 34 років, звернулася із скаргами на періодично виникаюче двоїння предметів, слабкість м'язів рук і ніг при фізичному навантаженні. Два роки тому при тривалій роботі за комп'ютером або при читанні стали опускатися повіки, з'явилося двоїння предметів по горизонталі. Після відпочинку вказані симптоми регресували. Через рік приєдналася слабкість м'язів кінцівок, що розвивається при фізичному навантаженні (розвішування білизни, під'їм по сходах) і регресує у спокої. При обстеженні виявлені слабкість в проксимальних групах м'язів кінцівок і зниження сухожильних рефлексів.

А. Неврологічні синдроми?

Б. Локалізація поразки?

В. Попередній клінічний діагноз?

Г. Додаткові обстеження?

Д. Лікування, якщо підтвердиться попередній клінічний діагноз?

4. Жінка 52 років, що страждає міастенією, у зв'язку з наростанням слабкості м'язів кінцівок без консультації з лікарем збільшила дозу каліміну з 3-х пігулок до 6-8 пігулок каліміну в добу. На цьому фоні з'явилися болі в животі і посилене слиновиділення, наростає слабкість в кінцівках. При обстеженні: шкірні покриви бліді, артеріальний тиск - 80/40 мм рт. ст., пульс 42 уд/мін, дихання прискорене до 25 в хвилину, зіниці вузькі, симетричні, сила в кінцівках понижена до 4-х балів, сухожильні рефлекси низькі.

А. Клінічний діагноз?

Б. Причина погіршення стану хворої?

В. Лікування?

5. Жінці 46 років, міастенією, що страждає, у зв'язку з порушенням сну був призначений феназепам по 1 міліграм на ніч. На цьому фоні стан хворої погіршав, у їй з'явилася задишка, слабкість в кінцівках. При обстеженні: шкірні покриви бліді, вологі, пульс 120 уд/мін, артеріальний тиск - 160/90 мм рт., голос низький, ускладнено ковтання, в акті дихання беруть участь допоміжні групи м'язів, зниження сили в кінцівках до 3-х балів, зниження сухожильних рефлексів.

А. Клінічний діагноз?

Б. Причина погіршення стану хворої?

В. Лікування?

6. Жінка, 46 років, пред'являє скарги на болі в м'язах, утруднення при підйомі по сходах, розчісуванні волосся. Ці скарги з'явилися місяць тому після перенесеної гострої респіраторної вірусної інфекції і поступово росли. При обстеженні: слабкість в проксимальних відділах верхніх і нижніх кінцівок до 3-х балів, сухожильні рефлексии понижені, симетричні, м'язи мають тістоподібну консистенцію, хворобливі при пальпації, чутливих і інших неврологічних порушень немає.

А. Неврологічні синдроми?

Б. Локалізація поразки?

В. Попередній клінічний діагноз?

Г. Додаткові обстеження?

Д. Лікування і прогноз захворювання?

7. Жінка 45 років пред'являє скарги на утруднення при замруженні очей і надуванні щік, а також на слабкість м'язів рук і ніг, зміну ходи. У 25 років уперше відмітила слабкість м'язів, яка поступово наростає. Останні 10 років турбує слабкість в кінцівках,

близько двох років стала відмічати утруднення при ходьбі. При обстеженні: слабкість м'язів кінцівок, слабкість в проксимальних відділах кінцівок до 3 балів в дистальних - до 4 балів, сухожильні рефлекси не викликаються, чутливих і інших неврологічних порушень немає.

- А. Неврологічні синдроми?
- Б. Локалізація поразки?
- В. Попередній клінічний діагноз?
- Г. Додаткові обстеження?
- Д. Лікування і прогноз захворювання?

8. Батьки 6-річного хлопчика відмічають, що впродовж останніх двох років у дитини змінилася хода, він став часто падати, зазнає утруднення при підйомі по сходах. При обстеженні: слабкість в проксимальних відділах верхніх і нижніх кінцівок до 3 балів, гіпотрофія м'язів тазового пояса, псевдогіпертрофія литкових м'язів, сухожильні рефлекси не викликаються, при вставанні з підлоги із-за слабкості м'язів вимушений використати додаткові прийоми, "качина" хода. При ехокардіографії відмічено зниження скоротності серцевого м'яза.

- А. Неврологічні синдроми?
- Б. Локалізація поразки?
- В. Попередній клінічний діагноз?
- Г. Додаткові обстеження?
- Д. Лікування і прогноз захворювання?

9. Чоловік, 56 років, пред'являє скарги на двоїння предметів по горизонталі і по вертикалі, відчуття «важких» повік. Ці скарги турбують впродовж двох тижнів, вони з'являються і наростають в другій половині дня, при тривалому читанні. При обстеженні: птоз верхніх повік, більше виражене праворуч, рух правого очного яблука

обмежений вгору і назовні, рух лівого очного яблука обмежений вгору, двоїння предметів при погляді управо і вгору, інших неврологічних порушень немає. Підшкірне введення прозерина викликало повний регрес неврологічних порушень.

- А. Неврологічні синдроми?
- Б. Локалізація поразки?
- В. Попередній клінічний діагноз?
- Г. Додаткові обстеження?
- Д. Лікування?

10. Жінка, 36 років, педагог, пред'являє скарги на осиплість голосу, що виникає у кінці учбових занять, а також слабкість в кінцівках, особливо при фізичному навантаженні. Ці скарги турбують впродовж трьох місяців, після відпочинку уранці голос стає нормальним. При обстеженні виявлена дисфонія при голосовому навантаженні, відзначаються слабкість м'язів проксимальних відділів верхніх і нижніх кінцівок до 4-х балів, зниження сухожильних рефлексів. Підшкірне введення прозерина викликало повний регрес неврологічних порушень.

- А. Неврологічні синдроми?
- Б. Локалізація поразки?
- В. Попередній клінічний діагноз?
- Г. Додаткові обстеження?
- Д. Лікування?

11. Жінка, 34 років, звернулася із скаргами на періодично виникаюче двоїння предметів, слабкість м'язів рук і ніг при фізичному навантаженні. Два роки тому при тривалій роботі за комп'ютером або при читанні стали опускатися повіки, з'явилося двоїння предметів по

горизонталі. Після відпочинку вказані симптоми регресували. Через рік приєдналася слабкість м'язів кінцівок, що розвивається при фізичному навантаженні (розвішування білизни, підйом по сходах) і регресує у спокої. При обстеженні виявлені слабкість в проксимальних групах м'язів кінцівок і зниження сухожильних рефлексів.

- А. Неврологічні синдроми?
- Б. Локалізація поразки?
- В. Попередній клінічний діагноз?
- Г. Додаткові обстеження?
- Д. Лікування, якщо підтвердиться попередній клінічний діагноз?

12. Жінка 52 років, що страждає міастенією, у зв'язку з наростанням слабкості м'язів кінцівок без консультації з лікарем збільшила дозу калимина з 3-х пігулок до 6-8 пігулок калиміна в добу. На цьому фоні з'явилися болі в животі і посилене слиновиділення, наростає слабкість в кінцівках. При обстеженні: шкірні покриви бліді, артеріальний тиск - 80/40 мм рт. ст., пульс 42 уд/мін, дихання прискорене до 25 в хвилину, зіниці вузькі, симетричні, сила в кінцівках понижена до 4-х балів, сухожильні рефлекси низькі.

- А. Клінічний діагноз?
- Б. Причина погіршення стану хворої?
- В. Лікування?

13. Чоловік, 50 років, пред'являє скарги на зміни голосу, утруднення при ковтанні, слабкість в кінцівках. Вважає себе хворим впродовж року, коли уперше з'явилися осиплість голосу і утруднення при ковтанні. Ці розлади поступово наростали, в останні шість місяців до них приєдналася слабкість в кінцівках. При обстеженні: дисфагія, дисфонія, дизартрія, м'яке небо звисає з обох боків, рухливість дужок м'якого неба при фонації ослаблена, глоткові рефлекси понижені,

гіпотрофія м'язів мови, фібриляції в мові, позитивні симптоми орального автоматизму, жвавий нижньощелеповий рефлекс, гіпотрофії м'язів верхніх і нижніх кінцівок, фасцикуляції в них, зниження сили в кінцівках до 4-х балів, сухожильні рефлекси жваві, симптом Бабинського з двох сторін, чутливих і інші неврологічні порушення немає.

- А. Неврологічні синдроми?
- Б. Локалізація поразки?
- В. Попередній клінічний діагноз?
- Г. Додаткові обстеження?
- Д. Лікування і прогноз захворювання?

14. Жінка, 46 років, пред'являє скарги на болі в м'язах, утруднення при підйомі по сходах, розчісуванні волосся. Ці скарги з'явилися місяць тому після перенесеної гострої респіраторної вірусної інфекції і поступово росли. При обстеженні: слабкість в проксимальних відділах верхніх і нижніх кінцівок до 3-х балів, сухожильні рефлекси понижені, симетричні, м'язи мають тістоподібну консистенцію, хворобливі при пальпації, чутливих і інших неврологічних порушень немає.

- А. Неврологічні синдроми?
- Б. Локалізація поразки?
- В. Попередній клінічний діагноз?
- Г. Додаткові обстеження?
- Д. Лікування і прогноз захворювання?

15. Жінка 45 років пред'являє скарги на утруднення при замруженні очей і надуванні щік, а також на слабкість м'язів рук і ніг, зміну ходи. У 25 років уперше відмітила слабкість м'язів, яка поступово наростає. Останні 10 років турбує слабкість в кінцівках,

близько двох років стала відмічати утруднення при ходьбі. При обстеженні: слабкість м'язів мимічної мускулатури, губи тапіра, помірно виражені гіпотрофії м'язів кінцівок, слабкість в проксимальних відділах кінцівок до 3 балів в дистальних - до 4 балів, сухожилльні рефлексии не викликаються, чутливих і інших неврологічних порушень немає.

- А. Неврологічні синдроми?
- Б. Локалізація поразки?
- В. Попередній клінічний діагноз?
- Г. Додаткові обстеження?
- Д. Лікування і прогноз захворювання?

16. Батьки 6-річного хлопчика відмічають, що впродовж останніх двох років у дитини змінилася хода, він став часто падати, зазнає утруднення при підйомі по сходах. При обстеженні: слабкість в проксимальних відділах верхніх і нижніх кінцівок до 3 балів, гіпотрофії м'язів тазового пояса, псевдогіпертрофія литкових м'язів, сухожилльні рефлексии не викликаються, при вставанні з підлоги із-за слабкості м'язів вимушений використати додаткові прийоми, "качина " хода. При ехокардіографії відмічено зниження скоротності серцевого м'яза.

- А. Неврологічні синдроми?
- Б. Локалізація поразки?
- В. Попередній клінічний діагноз?
- Г. Додаткові обстеження?
- Д. Лікування і прогноз захворювання?

17. У хлопчика 15 років поступово змінилась хода, грудна клітина «відкинута» назад, ходить повільно, злегка розхитується. Об'єктивно: зниженого харчування, поперековий гіперлордоз, «осина» талія, феномени Транделенбурга, Дюшенна, Говерса. Глибокі рефлексии

знижені, чутливих розладів не виявлено. Відзначається помірне збільшення КФК.

- А. Топічний діагноз, тип успадковування
- Б. Клінічний діагноз
- В. Діагностика, диференційна діагностика
- Г. Лікування

18. У хворого 12 років поступово розвинувся прогресуючий двобічний птоз, згодом приєдналось обмеження рухів очних яблук в усі сторони, двоїння у очах не відзначає. Об'єктивно: зовнішня офтальмоплегія, двобічна слабкість м'язів мімічної мускулатури, помірна гіпотрофія м'язів верхнього плечового поясу, зниження глибоких рефлексів у верхніх кінцівках, помірне підвищення рівня КФК.

- А. Топічний діагноз, тип успадковування
- Б. Клінічний діагноз
- В. Діагностика, диференційна діагностика
- Г. Лікування

19. Мати дитини 7 років скаржиться на те, що у дитини поступово змінився вираз обличчя: маскоподібне, губи тапіра, «поперечна» усмішка, відзначається легка слабкість м'язів плечового поясу. Помірне підвищення рівню КФК.

- А. Топічний діагноз, тип успадковування
- Б. Клінічний діагноз
- В. Діагностика, диференційна діагностика
- Г. Лікування

20. Хворий скаржиться на патологічну м'язову стомлюваність, що посилюється при фізичному навантаженні. Об'єктивно: позитивні проби на м'язову стомлюваність. Сухожилкові рефлекси швидко

виснажуються. Чутливість збережена. Визначається м'язова слабкість переважно в проксимальних відділах кінцівок.

А. Попередній клінічний діагноз?

Б. Додаткові обстеження?

В. Лікування і прогноз захворювання?

Рекомендована література

1. Aartsma-Rus, A., & van Ommen, G. J. (2010). Progress in therapeutic antisense applications for neuromuscular disorders. *European journal of human genetics : EJHG*, 18(2), 146–153.
2. Angelini, C., Martignago, S., & Bisciglia, M. (2013). New treatments for myasthenia: a focus on antisense oligonucleotides. *Drug design, development and therapy*, 7, 13–17.
3. Benatar, M., & Kaminski, H. (2012). Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD005081.
4. Biller J. *Practical Neurology // USA*, Lippincott Williams and Wilkins – 2017, 962 p
5. Engel AC (editor): *Myasthenia Gravis and Myasthenic disorders*. Oxford University Press, 2009.
6. Jacqueline M (2011) The identification of Landouzy–Dejerine disease: An investigative history. *Neuromuscular Disorders*, 21(4), 291 - 297
7. Farmakidis, C., Pasnoor, M., Dimachkie, M. M., & Barohn, R. J. (2018). Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurologic clinics*, 36(2), 311–337.
8. Kesner, V. G., Oh, S. J., Dimachkie, M. M., & Barohn, R. J. (2018). Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurologic clinics*, 36(2), 379–394.
9. Koneczny, I., Cossins, J., & Vincent, A. (2014). The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis. *Journal of anatomy*, 224(1), 29–35.
10. Mumentaler M. *Neurology / M.Mumentaler, H.Mattle*. – 4th ed. – Thieme, 2004. – 992p.
11. Weiner W. *Emergent and urgent Neurology / W.Weiner, L.Shulman*. – 3rd ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – 283p.