

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ МИНИСТРЛІГІ

"Астана медициналық университеті" КеАҚ

Алтыншаш Джаксыбаева

**ЖҮЙКЕ-БҰЛШЫҚЕТ АУРУЛАРЫ ЖАҒДАЙЛАРЫНЫҢ ТОПТАМАСЫ:
ОҚУ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖҮЙЕЛІ ӘДІС**
Дәрігерлерге арналған әдістемелік нұсқаулар

Астана, 2023 жыл

UDC 616.8-009.5(035.3)

BBC 56.12,42я73

J 11

РЕЦЕНЗИЯ ЖАЗУШЫЛАР

1. **Нишино И.** — Ұлттық неврология және психиатрия институтының Жүйке-бұлшықет зерттеулері кафедрасының жетекшісі, Токио, Жапония, профессор, Ph.D.
2. **Аяганов Д.Н.** — Батыс Қазақстан медициналы университетінің Неврология кафедрасының меңгерушісі, Ақтөбе қ., Ph.D.
3. **Манекенова К.Б.** — Астана медициналық университеті Патологиялық анатомия кафедрасының меңгерушісі, профессор, Ph.D.
4. **Коляева Л.С.** — Филологиялық пәндер кафедрасының доценті, педагогика ғылымдарының магистрі

J 11 Джаксыбаева А. ЖҮЙКЕ-БҮЛШЫҚЕТ АУРУЛАРЫ ЖАҒДАЙЛАРЫНЫҢ ТОПТАМАСЫ: ОҚУ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖҮЙЕЛІ ӘДІС /

Джаксыбаева А.; "Астана медициналық университеті" КеАҚ. — Астана, 2023. — 113 б.

Кітапта клиникалық жағдайларды бағалау моделі (оқыту жағдайларындағы топтамасы) берілген. Жағдайлардың бұл топтамасы сирек кездесетін жүйке-бұлшықет аурулары кезінде дәл диагноз қою және емдеудің қолайлы бағытын таңдау үшін ақпаратты талдаудың кешенді тәсілін көрсетеді. Бұл тәсіл емдеу тактикасында диагностикалық қателіктер мен жаңылысуларды қалай болдырмауға болатындығын көрсетеді. Автор бұл жағдайлар топтамасы күнделікті тәжірибеде медицина қызметкерлеріне, сондай-ақ сирек патологиясы бар пациенттерге күтім жасауды ұйымдастыратын мекемелер мен денсаулық сақтау органдарының басшыларына нұсқаулық бола алады деп санайды.

UDC 616.8-009.5(035.3)

BBC 56.12,42я73

"Астана Медицина Университеті" КеАҚ Білім беру бағдарламаларының сапасын қамтамасыз ету комитеті қосымша оқу әдебиеті ретінде мақұлдады және басылымға ұсынды.

2023 ж. 31 қаңтардағы №2 хаттама

**@Джаксыбаева А., 2022 ж
ISBN 978-601-244-413-1**

МАЗМҰНЫ

| | |
|--|-----|
| Қысқартулар тізімі | 4 |
| Алғысөз және алғыс білдіру | 5 |
| Кіріспе | 7 |
| 1 жағдай. Бастапқы тыныс алу жеткіліксіздігімен тұқым қуалайтын миопатия | 8 |
| 2 жағдай. LMNA мутациясымен миопатия | 13 |
| 3 жағдай. Проксимальді миопатия (туа біткен бұлшықет дистрофиясы немесе қабынбалы миопатия) | 19 |
| 4 жағдай. Туа біткен миопатия | 27 |
| 5 жағдай. Дерматомиозит | 34 |
| 6 жағдай. Дисферлинопатия | 40 |
| 7 жағдай. "Сылбыр бала" синдромы | 47 |
| 8 жағдай. GNE-миопатия | 56 |
| 9 жағдай. Жасушаішілік денелерді қамтитын миозит | 61 |
| 10 жағдай. Иммунитет түрті болған некроздайтын миопатия | 66 |
| 11 жағдай. Митохондриялық ауру | 71 |
| 12 жағдай. Миопатия: Дюшеннің бұлшықет дистрофияның және аяқ-қол-белдің бұлшықет дистрофияның дифференциалды диагностикасы | 82 |
| 13 жағдай. Нейрогендік бұзылу | 89 |
| 14 жағдай. ДБД тасымалдаушы | 97 |
| Қорытынды | 105 |
| 1-қосымша. Дәрігерлерге арналған клиникалық белгілер кестесі | 108 |
| 2-қосымша. Емделетін жүйке-бұлшықет аурулары | 111 |
| 3-қосымша. Пайдалы веб-сайттардың тізімі | 112 |
| Тестке арналған сұрақтар | 113 |
| Анықтамалық әдебиеттер | 119 |

Қысқартулар тізімі

ALK — сілтілік фосфатазамен боялу отбасылық
БАС (оБАС) — отбасылық бүйірлік амиотрофиялық склероз
АТФ — аденозинтрифосфат
СВМ — цитоплазма денешіктерімен миопатия
КФК — креатинфосфокиназа
ТМ — туа біткен миопатия
ШМТ — Шарко-Мари-Туттың бұлшықет дистрофиясы
БМС — балалардағы миішілік салдану
СҮСО — созылмалы үдемелі сыртқы офтальмоплегия
КТ — компьютерлік томография
DMAT — асықты жілік бұлшықеттерінің алдыңғы тобының алғашқы зақымдануымен дистальді миопатия
МДД/МДБ — Дюшеннің бұлшықет дистрофиясы / Беккердің бұлшықет дистрофиясы
ТСР — терең сіңірлер рефлекстері
ЭКГ — электрокардиография
EDMD — Эмери-Дрейфус миодистрофиясы
ЭМГ — электромиография
H&E — гемоксилинен және эозинмен бояу
HIBM — жасушаішілік денелерді қамтитын тұқым қуалайтын миопатия
HMERF — бастапқы тыныс алу жеткіліксіздігімен тұқым қуалайтын миопатия
HMSN — тұқым қуалайтын моторлық сенсорлық невропатиялар
IBM — жасушаішілік денелерді қамтитын миозит
ИҚМ — идиопатиялық қабынбалы миозит
ИБНМ — иммуннитет түрткі болған некроздытын миопатия
ХБ/л — халықаралық өлшем бірліктері / литр
ВИИГ — венаішілік иммуноглобулин
MELAS — митохондриялық миопатия, энцефалопатия, лактоацидоз және инсульт тәрізді көріністер
MERRF — Бұлшықеттердің қызыл талшықтарының үзілуімен Митохондриялық энцефалопатия
mGT — Гомори бойынша трихроммен бояу
МРТ — магнитно-резонансты томография
NCNP — Ұлтық неврология және психиатрия орталығы
нЭМГ — электромиография
ЖБА — жүйке-бұлшықет аурулары
RRF — бұлшықеттердің үзілген қызыл талшықтары
RYR1 — риодин 1 рецепторы
СДГ — сукцинатдегидрогеназамен бояу
ЖБА — Жұлын бұлшықеттерінің атрофиясы
TTN — титин

Алғысөз және алғыс білдіру

Кейбір жүйке-бұлшықет аурулары бойынша оқыту жағдаяттарының бұл топтамасы менің Токио маңында орналасқан Ұлттық неврология және психиатрия орталығында (NCNP) үш ай болуымның нәтижесі болды. Бұған Мацумаэ қорының зерттеу жүргізуге берген грантының арқасында мүмкіндік туды және осы үш айым Қазақстанда бұлшықет аурулары диагностикасының орталықтандырылған жүйесін құру жолдарын зерттеуге бағытталған жобаны жүзеге асыруға арналды.

NCNP негізі 1986 жылы қаланған және Жапонияның алты ұлттық орталығының біріне айналды. Ол өз саласында бірегей және оны "Әлемдегі жалғыз гүл" деп атайды. Бұл орталықтың негізгі тұжырымдамасы аурухана мен ғылыми-зерттеу институттары арасында зерттеулер мен әзірлемелерді бірлесіп жүргізу болып табылады. Бұл зерттеулер мен әзірлемелердің мақсаты психикалық, неврологиялық, бұлшықет аурулары мен даму бұзылыстарын емдеу болып табылады. Бұдан өзге, орталық жүргізілген зерттеулерге негізделген озық медициналық көмек көрсетуге және ел ішінде де, Азияның басқа аймақтарында да жоғары сапалы медициналық көмек стандарттарының таралуына ықпал етуге ұмтылады.

NCNP бұлшықет аурулары бойынша жалпыұлттық мамандандырылған орталық ретінде жұмыс істейді және бұлшықет биопсиясына арналған материал үлгілерінің шамамен 80%-ы диагностикалық мақсаттарда Жапонияның түкпір-түкпірінен осында жіберіледі. Диагноз қою үшін NCNP орталығы барлық жағдайларда гистохимиялық және иммуногистохимиялық зерттеулердің толық жиынтығын жүргізеді. Бұл дәл патологиялық диагностиканы қамтамасыз етуге мүмкіндік береді. Бұдан өзге, келесі буынды секвенциялау технологиясы пайдаланылатын генетикалық талдау қолданылады, ол диагностика үдерісін толықтырады және пациенттердің генетикалық ерекшеліктері туралы қосымша ақпарат алуға мүмкіндік береді. Бұлшықет ауруларын қоса, сирек кездесетін аурулардың диагностикасының орталықтандырылған жүйесі анағұрлым тиімді тәсіл болып табылады, бұл дамыған елдердің көпшілігінде осындай орталықтардың болуымен расталады. NCNP ауруханасы Жапониядағы жүйке-бұлшықет аурулары бар көптеген науқастарға қызмет етеді. NCNP құрамына кіретін жүйке-бұлшықет зерттеулері кафедрасы, мұндай аурулары бар пациенттеге медициналық көмек көрсетуді ұйымдастыруды зерттеуге арналған ең жақсы орын.

Тәжірибемен және біліммен бөлісудің ең жақсы тәсілі — жинақталған дәрігерлік практиканы көрсету. NCNP-де әзірленген жүйке-бұлшықет ауруларының жағдайларын кешенді бағалаудың жүйелі тәсілі осы

жағдайлардың топтамасын жасауға негіз болды. Ол нақты жағдайлардың мысалында тиісті зерттеушілік және клиникалық тәжірибенің мысалын көрсетуге және талдауға бағытталған. Тәжірибеден алынған жағдайлардың бұл таңдауы Қазақстанда жүйке-бұлшықет зерттеулерін және тиісті клиникалық практиканы енгізу кезінде маңызды нұсқаулық бола алады деп шын жүректен үміттенемін. Бұдан өзге, бұл медицина мамандары үшін құнды оқу материалы бола алады, олардың осы саладағы білімі мен дағдыларын байытады.

Биопсия нәтижелерінің иллюстрацияларын қосағ клиникалық деректер Ұлттық неврология және психиатрия орталығынан алынған. Мен жүйке-бұлшықет зерттеулері кафедрасының директоры проф. Итидзо Нишиноға, ғылыми қызметкерлер Юшихико Сайто, Юако Нисимори, Нобуюки Юра, Хаято Уне, Вакако Есиокоға және басқа әіптестеріме, маған барлық қажетті ақапраттарды бергені үшін алғыс айтамын. Мен жүйке-бұлшықет зерттеулері кафедрасының қызметкерлеріне менің жұмысыма көмектескені үшін ерекше ризашылығымды білдіргім келеді. Сондай-ақ мен, менімен өз білімімен бөліскен және практикалық клиникалық тәсілдерді көрсеткен клиницист әріптестерім доктор Юко Симидзу-Мотохашиге, доктор Мадоке Мориге және Трансляциялық медицина орталығының бас директоры және Бұлшықет аурулары орталығының директоры болып табылатын Доктор Хирофуми Комакиге алғыс айтамын. Мен жүйке-бұлшықет зерттеулері кафедрасының құрметті қызметкері, көрнекті балалар невропатологы және осы жүйелік тәсілді дамыта бастаған жүйке-бұлшықет зерттеулерінің ізашарларының бірі профессор Икуя Нонакаға деген құрметімді білдіргім келеді.

Солардың арқасында, мен бұлшықет патологиясын зерттеудің негізгі тәсілдерін ғана емес, жүйке-бұлшықет ауруларын жүйелі түрде бағалау тәсілдерін де зерттеп білдім.

Кіріспе:

Бұлшықет аурулары — бұл сирек кездесетін, бірақ гетерогенді бұзылулар тобы. Аталған аурулар сәбилік шақта да, егде жаста да көрініс беруі мүмкін. Аталған аурулардың көпшілігі өмірге қауіп төндіруі ықтимал және ағымының үдемелілігімен сипатталады. Бұл медицинаның жоғары мамандандуды талап ететін саласы, мұнда сәтті жұмыс атқару үшін айрықша білім мен ауқымды тәжірибе қажет. Алайда, іс жүзінде көптеген медицина қызметкерлері жүйке-бұлшықет аурулары туралы жеткілікті білімге ие емес, бұл қате диагноз қоюға және дұрыс емделмеуге алып келуі мүмкін. Қазақстанда қазір бұл өзекті мәселе болып табылады, өйткені бұлшықет аурулары бар пациенттер санының артқаны байқалады, бұл ретте көбінесе, дәрігерлердің сирек кездесетін көптеген аурулар туралы хабардарлығы нашар. Көптеген пациенттер диагноздың дұрыс қойылмауына тап болады, соның ішінде балалардағы миішілік сал ауруына қате анықтама беріліп, емдеу шамадан тыс агрессивтілікпен жүргізілетін жағдайлар бар. Жақында Қазақстанда Дюшеннің бұлшықет дистрофиясы мен жұлын бұлшықеттері атрофиясының диагностикасы және емдеу бойынша халықаралық ұсыныстар қабылданды. Бұл пациенттерге көрсетілетін медициналық қызметтердің, соның ішінде гормондық терапияның, респираторлық және нутритивтік демеудің деңгейін жақсартуға мүмкіндік берді. Бұл ретте Қазақстанда бұлшықет ауруларының басқа түрлерінің диагностикасы әлі де өте әлсіз немесе мүлдем жоқ. Бұл елдегі жүйке-бұлшықет аурулары бар пациенттерге медициналық көмек көрсетудің мамандандырылған жүйесінің болмауымен және білімінің шектеулі болуымен байланысты. Мұндай сирек кездесетін ауруларды дұрыс диагностикалау және емдеу негізінен ғылыми білімнің өсуіне және жаңа терапевтік әдістердің дамуына тәуелді. Осы аурулардың кейбірінің мәртебесі қазіргі уақытта емделмейтіндер санатынан емделетіндер санатына ауысқанын атап өту маңызды. Бұлшықет ауруларын емдеу жүйесін қалыптастыру пациенттерге тиісті медициналық көмек көрсетуді қамтамасыз ету үшін өте маңызды. Бұл үдерісте көріністеу, иммуногистохимия және молекулалық зерттеулер сияқты ғылыми негізді тәсілдер шешуші рөл атқарады.

CNP моделі, өзінің жүйке-бұлшықет аурулары саласындағы тәжірибесі мен жетістіктерімен, Қазақстанда осындай жалпыұлттық орталықты құру үшін маңызды үлгі бола алады. Клиникалық жағдайларды бағалау моделі (оқу жағдайларының топтамасы) төменде келтірілген. Жағдайлардың бұл топтамасы сирек кездесетін жүйке-бұлшықет аурулары кезінде дәл диагноз қою және емдеудің қолайлы бағытын таңдау үшін ақпаратты талдаудың кешенді тәсілін көрсетеді. Кешенді тәсіл емдеу тактикасын анықтауда диагностикалық қателіктер мен жаңылысуларды болдырмайды. Автор бұл жағдайлар топтамасы күнделікті тәжірибеде

медицина қызметкерлеріне, сондай-ақ сирек патологиясы бар пациенттерге күтім жасауды ұйымдастыратын мекемелер мен денсаулық сақтау органдарының басшыларына нұсқаулық бола алады деп санайды.

1 жағдай. Бастапқы тыныс алу жеткіліксіздігімен тұқым қуалайтын миопатия

Жағдайдың сипаттамасы: 31 жас, әйел

Негізгі шағымдары: ентігу және аяқ-қолдар мен мойындағы әлсіздік

Отбасылық анамнезі: ЖБА болмаған, қан араластығы жоқ

Тексеру кезіндегі жай-күйі: 150 см, 40 кг;

КФК 488 ХБ/л, альдолаза 7,7 МЕ/л, лактат 13,7 мг/дл; пируват 0,91 мг/дл;

BGA (бөлмедегі ауа): рН 7,3; рСО₂ 79,9 мм сн.бағ., рО₂ 41,7 мм сн.бағ.,

НСО₃ 38,2, ВЕ+11,6,

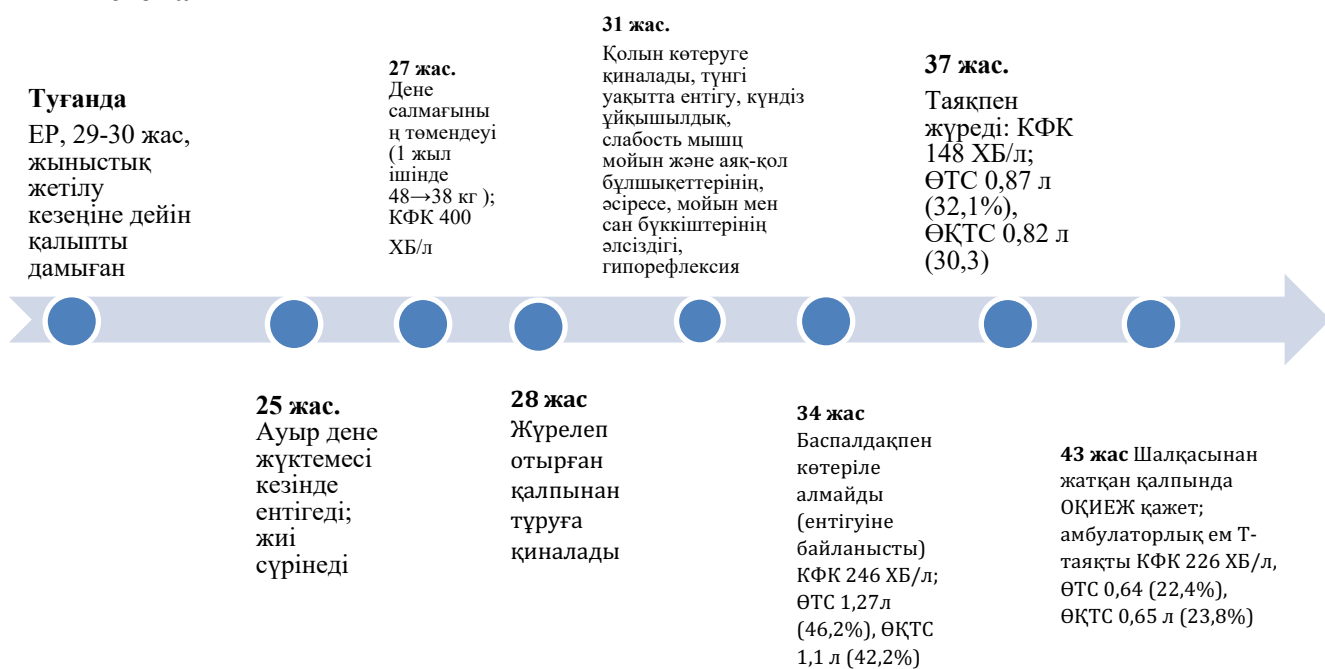
ӨТС 0,89 л (31,8%), ӨҚТШ 0,89 л (31,8%)

нЭМГ: диффузды миогендік суреттеумен бұлшықет биопсиясы жасалды

ОҚИЕЖ, пероральді стероидтар тағайындалған

Сырқатнама

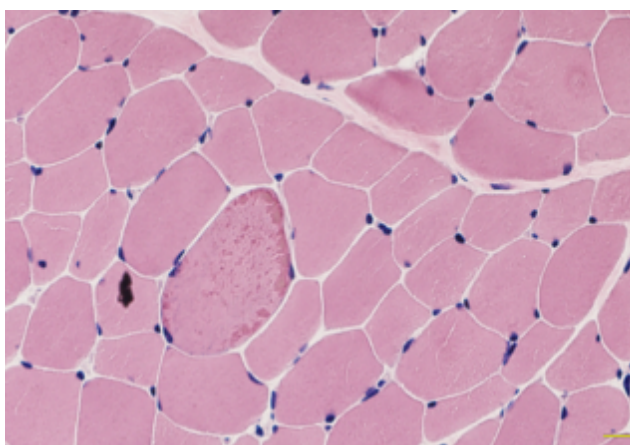
1 схема



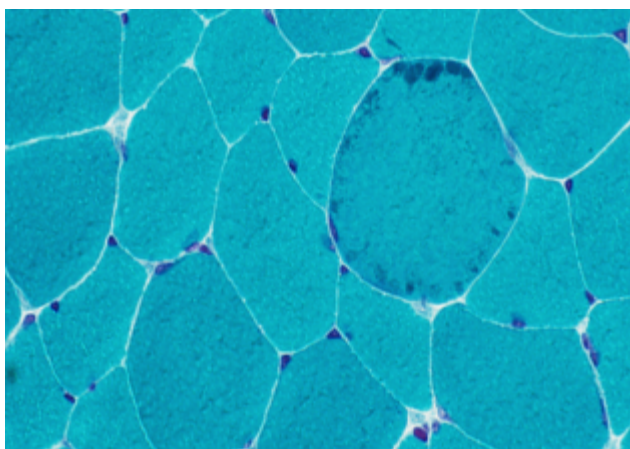
1-кесте. Анамнезді талдаудан кейінгі негізгі қорытындылар

| Осы жағдай бойынша негізгі тұжырымдар | Келесілерге күдіктенгенде |
|--|--|
| Ентігу және бұлшықет әлсіздігі 25 жастан →31 жас →43 жасқа дейін (біртіндеп арта түседі) Дене салмағын жоғалту | Миопатия Миастения Митохондриялық ауру |
| Мойын мен жамбас бүккіштерінің әлсіздігі Гипорефлексия | |
| КФК деңгейі сәл жоғары (ең көбі 488 ХБ/л) | |
| Тыныс алу жеткіліксіздігі: лактат деңгейі жоғары 13,7 мг/дл; BE +11,6; pH 7,3; pCO ₂ 79,9 мм сн.бағ., pO ₂ 41,7 мм сн.бағ., HCO ₃ 38,2, ӨТС 0,89 л (31,8%) | |

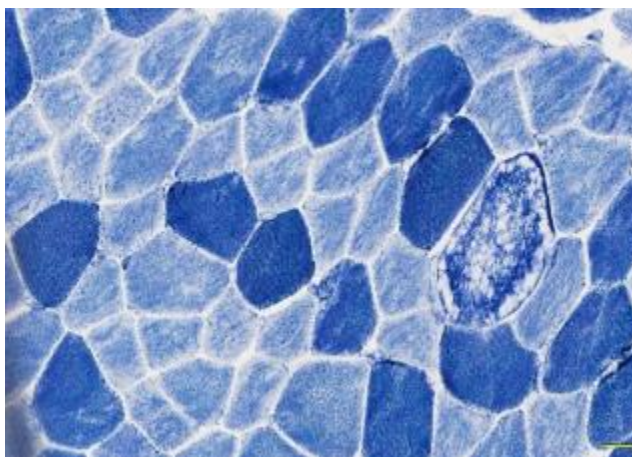
Бұлшықет биопсиясының нәтижелері (1 сурет)



1.1 сурет. Н&Е боялуы кезінде: талшықтар типтерінің вариациялары әлсізден орташаға дейін. Эндомизиальді фиброз байқалмайды; некроздық және таралған базофильді талшықтар анықталмады, бір талшық жарғақшалық қосылыстарымен



1.2 сурет. MGT боялуы кезінде: талшықтың шеттерінде цитоплазмалық денешіктер байқалады, RRF байқалмайды.



1.3 сурет. NADH боялуы кезінде: кейбір талшықтарда миофибриллааралық тор ыдыраған

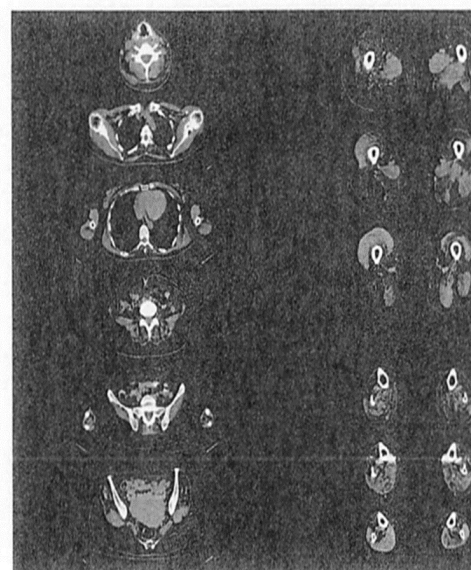
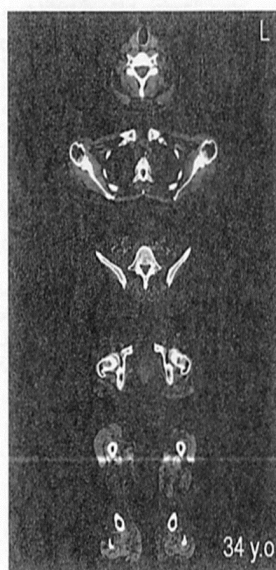
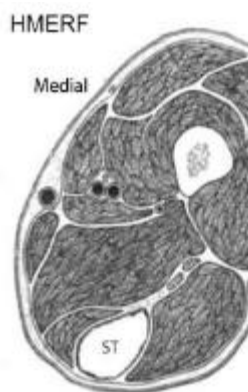
Патологиялық диагностика

Келесілермен миопатиялық өзгерістер:

1. Талшықтардың өлшемі әлсізден орташаға дейін өзгерген
2. Регенерациялайтын талшықтар, аздаған мөлшерде
3. Сақина тәрізді цитоплазмалық денешіктермен талшық , біреу
4. 1 типті талшықтар мен 2С типті талшықтар басым, саны бірнешеу
5. 2 типті талшықтардың атрофиясы, жеңіл немесе орташа

Жоғарыда келтірілген деректер миопатиялық үдерісті білдіреді, бұдан өзге, қосылыстармен бір талшық байқалады.

1.4 сурет. Пациент бұлшықеттерінің эталондық схемамен салыстырғандағы көріністеу деректері.



Барлық алынған нәтижелердің кешенді талдауының түйіндемесі:

Ентігу және бұлшықет әлсіздігі

25 жастан→31 жас→43 жасқа дейін(біртіндеп арта түседі)

Дене салмағын жоғалту

Мойын мен санды бүккіштердің әлсіздігі

Гипорефлексия

КФК деңгейі сәл жоғарылаған (ең көбі 488 ХБ/л)

Тыныс алу жеткіліксіздігі: лактат деңгейі 13,7 мг/дл жоғарылаған;
BE +11,6; рН 7,3; рСО₂ 79,9 мм сн.бағ., рО₂ 41,7 мм сн.бағ., НСО₃ 38,2,
ӨТС 0,89 л (31,8%)

Цитоплазма денешіктерінің қосылыстары (сақина тәрізді цитоплазмалық денелері бар талшық)

МРТ: жартылай сіңірлі, тігінші және жіңішке бұлшықеттердің зақымдануы

Жоғарыда келтірілген барлық деректер бастапқы тыныс алу жеткіліксіздігімен (НМЕРF) тұқым қуалайтын миопатияны көрсетеді.

Әдебиеттерге шолу:

Ларс Эдстрем мен оның әріптестері 1990 жылы НМЕРF сипаттап берген.

Авторлардың жұмысына келесі клиникалық және зертханалық белгілері бар 7 Швед отбасынан шыққан 16 пациенттің деректері кірді:

- 1) тыныс алу жеткіліксіздігі, дамуы көбінесе жеделге жуық және көбінесе аурудың бастапқы кезіндегі симптомы болып табылады;
- 2) табан бүккіштері мен мойын бүккіштерінің әлсіздігімен қатар жүретін бұлшықет әлсіздігінің аяқ-белге таралуы;
- 3) миопатияны және қан сарысуындағы креатинкиназа деңгейінің қалыпты екенін немесе сәл жоғарылағандығын көрсететін электромиография нәтижелері;
- 4) невропатия мен жүрек зақымдануы жоқ;
- 5) аурудың тұқым қуалауының аутосомалық-доминантты тәсілі, 10 жастан 50 жасқа дейінгі манифестациясымен.

Бұлшықеттердің биопсиясы бойынша НМЕРF айырмалық белгісі контурлы "түйіндақтардың" болуы болды, олар гематоксинмен және эозинмен боялған кезде эозинофильді болды және Гомори бойынша трихроммен бояу кезінде қызыл, күлгін немесе күңгірт-жасыл түске енді.

Бірнеше басқа жағдайлар цитоплазмалық денешіктермен миопатия (СВМ) және тыныс алу жеткіліксіздігі ретінде жіктелді, бірақ бұл пациенттер туралы генетикалық деректер жарияланған жоқ [1].

Бұлшықеттерді көріністеудің нәтижелері

Патологиялық үдеріске ерте қатысуы: жартылай сіңірлі бұлшықет және сыртқы бітегіш бұлшықет

Салыстырмалы түрдегі жеңіл әсері: жамбастың екі басты бұлшықеті және жартылай жарғақты бұлшықет.

Анағұрлым көп зақымданған басқа бұлшықеттер: мықын-бел, жұқа бұлшықеттер, аяқтардың алдыңғы бұлшықеттері, және әсіресе, тақым бұлшықеті.

Бір қызығы, бұл бірінші зерттеуде авторлар жаңа отбасыларды немесе HMERF бар спорадиялық жағдайларды анықтау және респираторлық функцияны бақылай отырып, симптомдары аз пациенттерді тексеру үшін МРТ пайдалану туралы гипотеза алға тартты [2,3].

Молекулалық-генетикалық зерттеулердің нәтижелері

1. Зерттеулер барысында титин негізгі факторлардың бірі бола алады деген болжам жасалды, өйткені титиндегі бір ғана өзгеріс пен осы аурудың косегрегациясы және байқалды.

2. Титин шын мәнінде адам жасушаларындағы және табиғаттағы ең үлкен ақуыз болып табылады. Титиннің құрамында 364 экзон бар.

3. Осыған байланысты ол дистрофин-MDD генінен шамамен 8 есе көп.

4. Титан-құрылымдық ақуыз болып табылады.

Қысқаша ақпарат:

1. Цитоплазмалық денелердің болуы, тыныс мүшелерінің бастапқы зақымдануы және кардиомиопатияның болмауы тыныс алудың бастапқы жеткіліксіздігімен тұқым қуалайтын миопатияны көрсетеді.
2. Цитоплазмалық денелер әлі де HMERF үшін генетикалық тестілеуді қажет ететін ең пайдалы патологиялық симптом болып табылады, бірақ басқа миофибрилалық миопатиялар емес.
3. Клиницистер туа біткен миопатиялар, малиндік емес кешеуілдеген миопатия, қышқыл мальтаза тапшылығы, қабыну миопатиялары (Jo-1-қарсы антиденелермен миопатия), А/С ламині генінің мутациясынан туындаған бұлшықет дистрофиялары сияқты жаяу жүретін науқастарда тыныс алу органдарының айқын зақымдануы ретінде көрінуі мүмкін басқа да белгілері бар ауруларды және, аздаған дәрежеде саркогликанопатиялар, LGMD2A және LGMD2I бар-жоқтығын анықтауы тиіс.
4. Ұсынылған молекулалық диагностика алгоритмі күмәнді жағдайларда титиннің кем дегенде 344 экзонның реттілігін қамтиды.

2 жағдай: LMNA мутациясымен миопатия

Жағдайдың сипаттамасы: 1 жас 6 ай, ер бала

Негізгі шағым: 1 жас 6 айда жүре алмауы

Қазіргі кездегі сырқатнамасы: жүктіліктің 38 аптасында қандай-да бір асқынуларсыз туылған. Дене салмағы 2880 грамм болған. 1 жас 6 айындағы медициналық тексеру кезінде баланың өздігінен қозғала алмайтындығы анықталған.

Отбасылық анамнезі: жүйке-бұлшықет аурулары жоқ, қан араластығы жоқ

Медициналық тексеру: бұлшықет әлсіздігі жоқ. Бұлшықет тонусы қалыпты.

Зертханалық зерттеулердің деректері:КФК: 1072 ХБ/л (нормада: 51-197)

ЭКГ: қалыпты

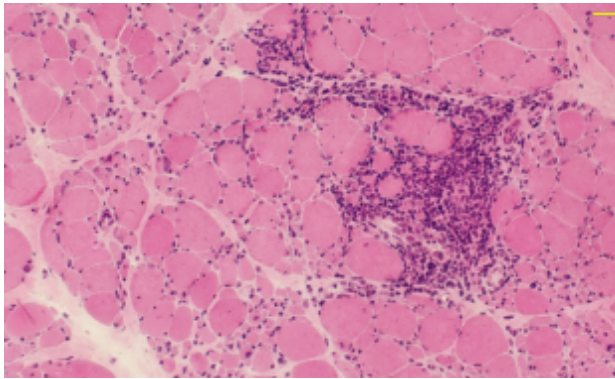
Бұлшықеттердің иммуногистохимиясы: дистрофинді, саркогликандарды, альфа-дистрогликанды, ламинин 2, кавеолин-3, дисферлин, коллаген VI және эмеринді қоса, барлығы нормада

Негізгі тұжырымдар: даму тежелісі (амбулаторлық емес, 1 жас 6 айда) және КФК деңгейі жоғары 1072 ХБ/л (нормада 51-197)

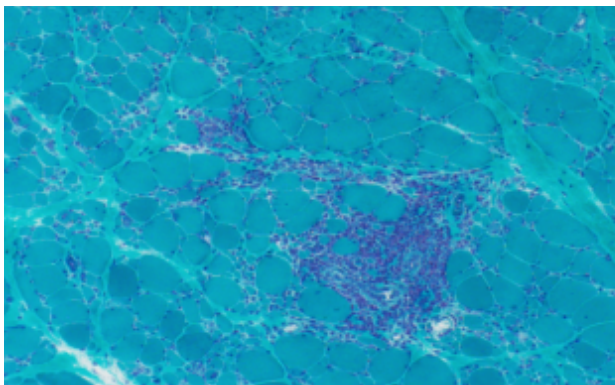
2.1-кесте. КФК жоғарылау деңгейінің интерпретациясы

| Креатинкиназа деңгейі | |
|---|--|
| Қалыпты немесе орташа жоғарылаған (нормадан 2-5 есе жоғары) | Туа біткен миопатиялар; ламин А/С мутацияларымен EDMD; нейрогендік бұзылулар (ЖБАА); митохондриялық миопатиялар; қабынумен жүретін миопатиялар |
| Орташа жоғарылаған (нормадан 5-10 есе жоғары) | Көптеген миопатиялар мен дистрофиялар, қабынумен жүретін миопатиялар |
| Өте жоғары (нормадан 50 еседен артық жоғары) | ДБД/ББД, дисферлинопатия, кальпаинопатия, ANO5 гені, кейде қабынумен жүретін миопатиялар кезінде |

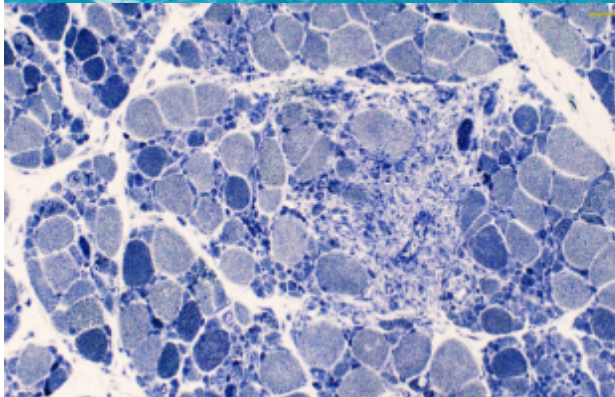
Бұлшықет биопсиясының деректері (2 сурет)



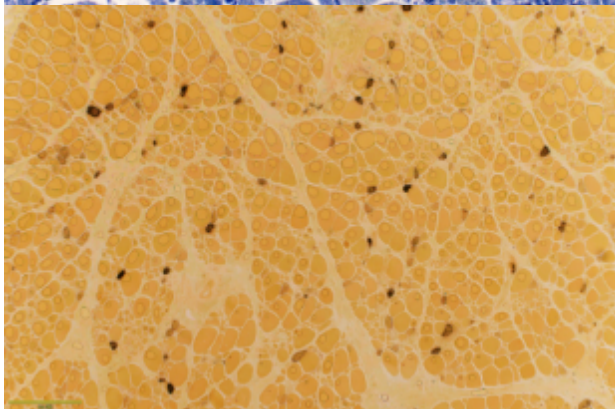
2.1 сурет. Н&Е боялуы кезінде: өлшемiнiң айқын өзгеруi, орташа эндомизиальдi фиброз байқалады. Эндомизияда, тек бiр шоғырында мононуклеарлық жасушалармен инфильтрация байқалады. Кейбiр талшықтарда орталықтық ядролар байқалады.



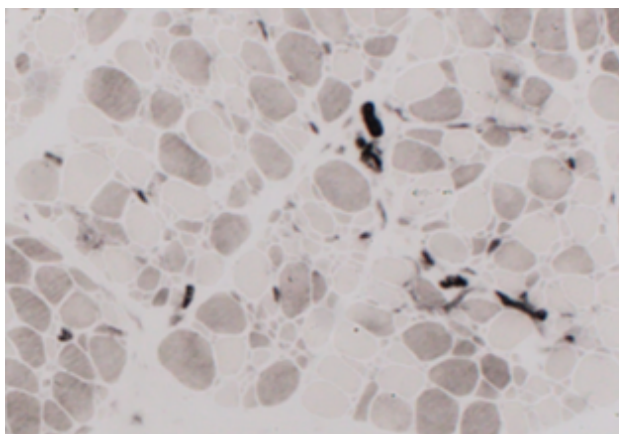
2.2 сурет. MGT боялуы кезінде: бұлшықеттердiң қызыл талшықтарының үзiлуi (RRF), жиектерiнде малиндiк емес таяқшалар мен вакуольдер байқалмайды.



2.3 сурет. NADH боялуы кезінде: атрофияланған талшықтарды қоспағанда, миофибриллааралық торлар жақсы жымдасқан



2.4 сурет. ALK боялуы кезінде: фермент белсендiлiгi негiзiнен регенерациялайтын талшықтарда жоғарылайды



2.5 сурет. АТФ: 1 және 2 типті талшықтардың өлшемдері бірдей.

Патологиялық диагностика:

Спецификалық емес өзгеріс:

1. Талшық өлшемінің өзгерісі айқын
2. Мононуклеарлық жасушалармен инфильтрация байқалады
3. Жеңіл дәрежелі эндомиоциальді фиброз
4. Ішкі ядролары бар талшықтар, аздаған мөлшерде

Биопсияның мұндай деректері бұлшықеттің созылмалы патологиясын көрсетеді. Қабыну миопатиясының ықтималдығын анықтау керек [4]. LMNA генінің мутациясын анықтау үшін генетикалық талдау ұсынылады.

Әдебиеттерді шолу:

Ламинопатиялар адамдағы сирек тұқым қуалайтын ауруларға жатады.

Анағұрлым жиі кездесетіндер - екі ақуызды: А ламині мен С ламинін кодтайтын LMNA геніндегі мутациялар. Олар ядро пішінін сақтауға, механикалық әсерлерге төзімділікке және хроматинмен және транскрипция факторларымен өзара әрекеттесу арқылы жасуша циклін реттеуге жауап береді.

А/С ламинін кодтайтын LMNA геніндегі нұсқалар аурулар жағдайлары санының артуына себеп болады.

LMNA-мен байланысты бұзылулардың фенотиптік экспрессиясы алуан түрлі: бес фенотиптік топқа жататын 15-тен астам синдром сипатталған [5,6]:

- Бұлшықет дистрофиялары,
- Невропатиялар,
- Кардиомиопатиялар,
- Липодистрофиялар
- Прогероидтық синдромдар.

Сонымен қатар, жаңарған фенотиптер туралы да хабарланды.

Ламинапатиялар — бұлшықет дистрофиялары [7,8,9]
Кариолемма ақуыздарымен байланысты, туа біткен бұлшықет дистрофиялары

2 схема. Ламинапатияның жіктелуі



Туылған кезде көрініс береді және туа біткен бұлшықет дистрофиясы ретінде жіктеледі.

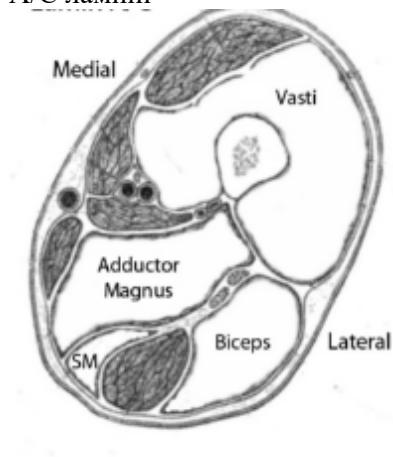
Тыныс алудың тез үдемелі жеткіліксіздігі байқалуы мүмкін және әдетте омыртқаның сіресуі мен сколиоз дамиды. "Бастың салбырауына" алып келетін, мойын бұлшықетінің әлсіздігі де А/С ламині мутацияларының белгісі болуы мүмкін, әйтсе жеке өзіне тән емес.

Қан сарысуындағы КФК деңгейінің аздаған немесе орташа жоғарылауы.

Бұлшықет патологиялары алуан түрлі және жеңіл болуы мүмкін. Талшықтар өлшемдерінің өзгеруі және дәнекер тіннің ұлғаюы, қабынуы, некрозы және регенерациясы орын алуы мүмкін. Сарколеммалық ақуыздарда немесе ядролық ақуыздарда иммуногистохимиялық ауытқулар байқалмайды. Бірақ HLA-ABC тестісінің нәтижесі оң, миозит жғдайында осылай болады (ИБНМ) [10].

2.6 сурет. EDMD кезіндегі бұлшықетке жасалған МРТ нәтижелері [<https://neuromuscular.wustl.edu>]

A/C ламині



LGMD IB; EDMD2

Арқа

Жиі: жұлын маңындағы (көпталшықты бұлшықет және ең ұзын бұлшықет) Жиі емес: абдоминальді

Жамбас

Жиі: бөксеңің шағын бұлшықеті және бөксеңің ортаңғы бұлшықеті
Жиі емес: бел бұлшықеті

Сан

Жиі: артқы: жамбастың әкелетін үлкен бұлшықеті
Жиі емес: тігінші бұлшықет, жіңішке бұлшықет

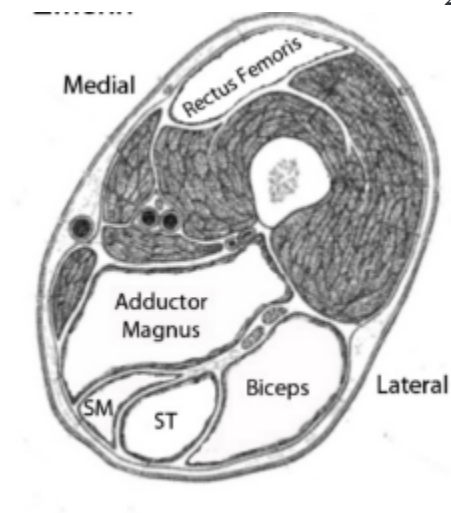
Гипертрофияланған: санның тік бұлшықеті

Аяқ Жиі және бастапқы сатыда: балтыр бұлшықеті, медиальді

Жиі: балтыр бұлшықеті, латералды, қамбалатәрізді бұлшықет

Жиі емес: алдыңғы-латералды, EDMD1 кезіндегіге қарағанда

2.7 сурет. Эмерин



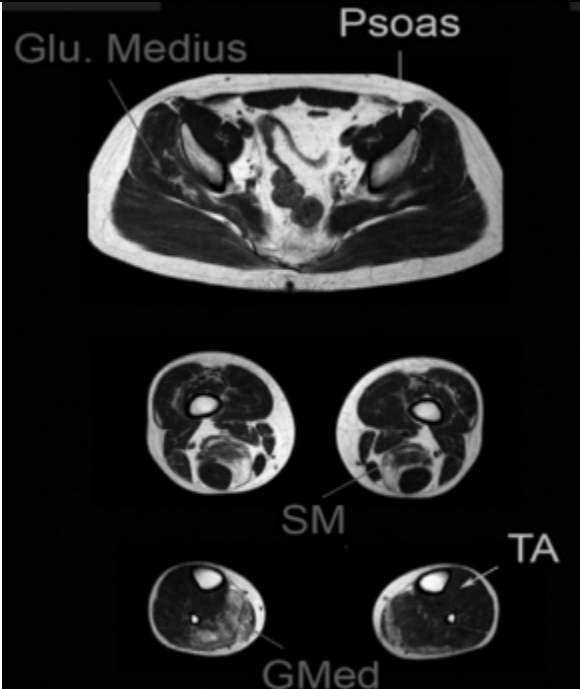
EDMD1

Арқа омыртқа маңы бұлшықеттері, бөксе бұлшықеті

Жамбас төртбасты бұлшықет, жартылай сіңірлі бұлшықет, жартылай жарғақты бұлшықет, санның екібасты бұлшықеті, үлкен жетекші бұлшықет

Аяқ қамбалатәрізді бұлшықет, балтыр бұлшықеті, асықты жілік бұлшықеті

2.8 сурет. LMNA генінде мутациялары бар екі пациенттің бұлшықетіне жасалған МРТ [11]

| | |
|--|--|
| <p>Аздаған әлсіздігі бар пациент: Ол пациентте біз ортаңғы бөксе бұлшықетінен, жартылай жарғақты бұлшықетінен (SM) және балтыр бұлшықетінен (GMed) май инфильтрациясын байқадық.</p> | <p>Қатты әлсіздігі бар пациент: Төменгі және ортаңғы бөксе бұлшықеттерінде май инфильтрациясы байқалды. Жамбастың тік бұлшықеттерін (RF), әкелетін ұзын бұлшықетті (AL), тігінші бұлшықетті (Sar) және атрофияланбаған жұқа бұлшықетті (Gra) қоспағанда, жамбастың барлық бұлшықеттері зақымданған.</p> |
|  <p>The image shows a series of MRI scans for the first patient. The top scan is a cross-section of the pelvis with labels 'Glu. Medius' and 'Psoas'. Below it are four smaller circular scans labeled 'SM', 'TA', and 'GMed', showing varying degrees of muscle atrophy and fatty infiltration.</p> |  <p>The image shows a series of MRI scans for the second patient. The top scan is a cross-section of the pelvis with the label 'Glu. Minor'. Below it are four smaller circular scans labeled 'RF', 'Gra', 'Sar', and 'AL', showing severe muscle atrophy and fatty infiltration.</p> |

Кешенді бағалау түйіндемесі:

LMNA геніндегі мутацияларымен бұлшықет дистрофиялары бұлшықет симптомдарының манифестациялану жасы, егер ондайлар болса, буындар контрактураларының дәрежесі, сондай-ақ, бұлшықеттердің атрофиясы мен әлсіздігінің ауырлығы, үдеу жылдамдығы және топологиясы жағынан өзгешеленеді.

Бірақ олардың барлығына ортақ нәрсе бар, атап айтқанда, дилатациялық кардиомиопатиямен байланысты өткізгіштік және/немесе ырғақ бұзылуларымен сипатталатын, өмірге қауіп төндіретін жүрек ауруын тудырады, бұл кенеттен жүрек ауруынан өлу жиілігінің артуына алып келеді*.

LMNA геніндегі мутацияны миопатиясы бар және сәбилік шағында қабыну өзгерістері болған пациенттерде ескеру қажет. Бұл ламинопатиямен байанысты, өмірге қауіп төндіретін құбылыстардың алдын алуға көмектесуі мүмкін.

Қазіргі уақытта бізде стероидтармен емдеу қимыл-қозғалыс функциясының біршама жақсаруына әкелуі мүмкіндігіне дәлелдер жеткіліксіз.

LMNA-мен байланысты негізгі клиникалық проблема - қатерлі аритмия салдарынан кенеттен жүрек ауруынан өлу қаупін тудыратын фенотиптер болып отыр.

Жүрек трансплантациясы өмір ұзақтығын арттырады. Сондықтан, ламинопатиялар жағдайында жүрек трансплантациясына ертерек жолдау ұсынылады.

Ламинопатиялар жүрекшелердің фибрилляциясы және басқа жүрекшелік аритмиялар түрінде жиі көрініс береді. Олар инсульт пен басқа кардиоэмболиялық асқынулардың жоғары қаупін тудырады, сондықтан CHADS-VASC шкаласы бойынша бағалауға қарамастан, антикоагулянттарды терапевтік мақсатта жүйелі түрде қабылдауды қажет етеді [12,13,14].

3 жағдай. Проксимальді миопатия (туа біткен бұлшықет дистрофиясы немесе қабынбалы миопатия)

Жағдайдың сипаттамасы: 16 жас, бойжеткен

Негізгі шағымы: жүріс-тұрыстың бұзылуы

Анамнезі: ауыр емес

Отбасылық анамнез: жүйке-бұлшықет аурулары жоқ

Медициналық тексеру: айқын, көбінесе проксимальді, бұлшықет әлсіздігі, және бет бұлшықеттерін қоспағанда атрофия. Дистальді бұлшықеттердің күші қалып шектерінде болған. Балтыр бұлшықеттерінің гипертрофиясы немесе атрофиясы байқалмаған. Говерс симптомы оң. Қыз баланың киралаңдап жүретіні байқалған. ТСР төмендеген. Дисфагиялар немесе дизартриялар байқалмаған.

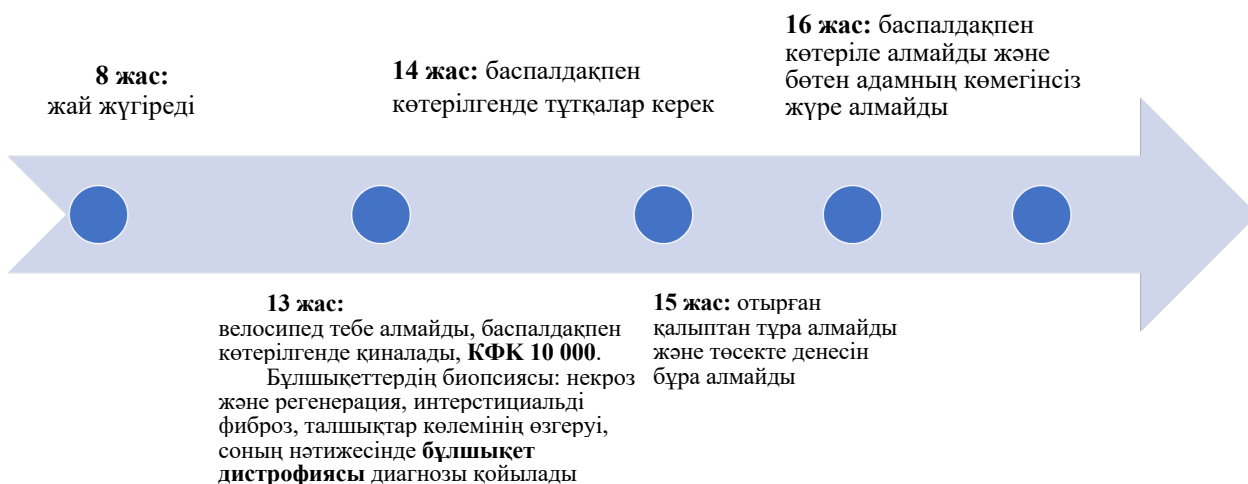
Зертханалық зерттеулердің дректері: КФК 7930 ХБ/л (норма 45-163)

Аутоантиденелер: Jo-1 (-), ANA (-)

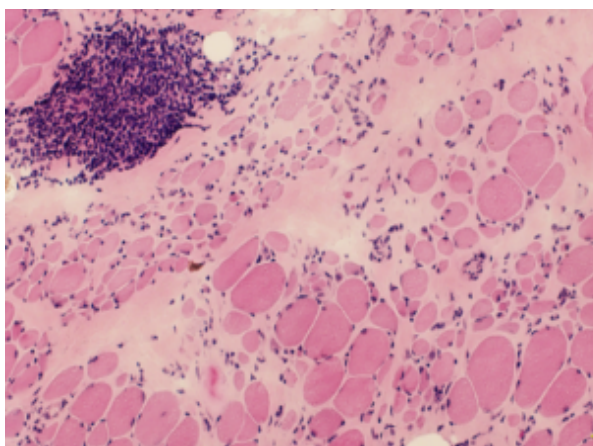
ЭМГ: Бастапқы араласу, фибрилляция және жедел оң толқындар, толқын амплитудасы төмен полифазалық бірліктер. Кейбір бұлшықеттерінде CRD бар.

ЭКГ: қалыпты

3.1-кесте. Сырқатнама



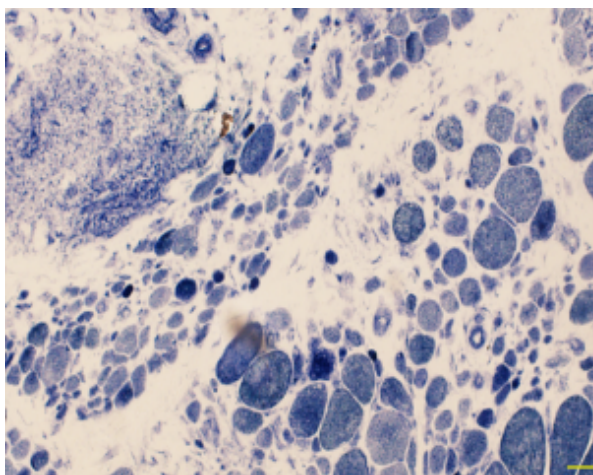
Бұлшықеттер биопсиясының деректері (3 сурет)



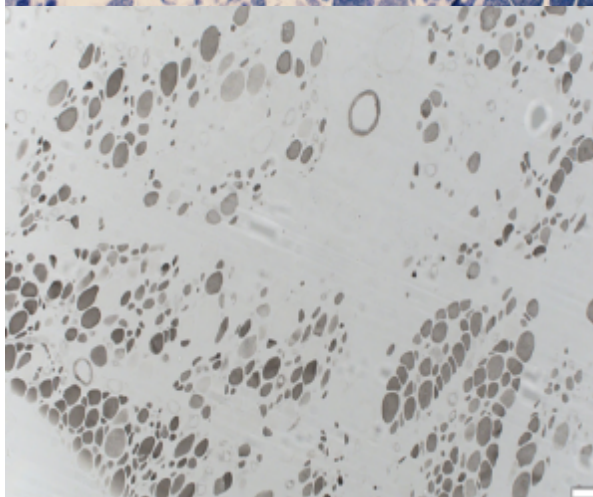
3.1 сурет. Н&Е боялуы кезінде: талшықтардың өлшемінде айқын айырмашылықтар байқалады, диаметрі 20-дан 100 микронға дейін. Некроздық және регенерациялайтын талшықтар жайылған. Кейбір талшықтардың ішкі ядролары бар. Орташа эндомизиальді фиброз байқалады. Май тінінің инфильтрациясы байқалады.



3.2 сурет. MGT боялуы кезінде: бұлшықеттердің қызыл талшықтарының үзілуі (RRF), жиектерінде малиндік емес таяқшалар мен вакуольдер байқалмайды. Шеткері жүйкенің жақсы миелинденгені байқалады.

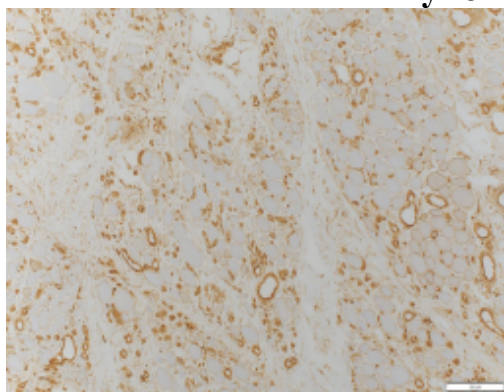


3.3 сурет. NADH-TR боялуы кезінде: миофибрилаларлық торлар аздап ыдыраған, 1 типті талшықтардың сыртқы түрі күйе жеген талшыққа ұқсайды.



3.4 сурет. АТФазамен боялуы кезінде: талшықтар типтерінң топтасуы байқалмайды. 2С типті талшықтар, жайылған 2 типті талшықтардың айқын атрофиясы байқалады.

Иммуногистохимия



3.5 сурет. HLA-ABC: оң



3.6 оң. HLA-DR: теріс

Патологиялық диагностика:

Келесілермен миопатиялық өзгерістер:

1. Талшықтар өлшемінің өзгерісі, айқын
2. Некроздық және регенерациялайтын талшықтар, жайылған.
3. Ішкі ядролары бар талшықтар, аздаған мөлшерде
4. Эндомизиальді фиброз, орташа
5. 2С типті талшықтар, айқын

Жоғарыда келтірілген деректер некроз және регенерация үдерістерімен созылмалы миопатиялық өзгерістерді көрсетеді. Иммуногистохимия (ИГХ) кезінде HLA-ABC тест нәтижесі оң, ал HLA-DR тест нәтижесі — теріс. Миозитке тән антиденелерді тексеру қажет HMGCR(+) ИОНМ — иммунитет түрткі болған некродайтын миопатия.

3.1 схема. Осы нақты жағдайда дәл диагнозын білу не үшін маңызды?

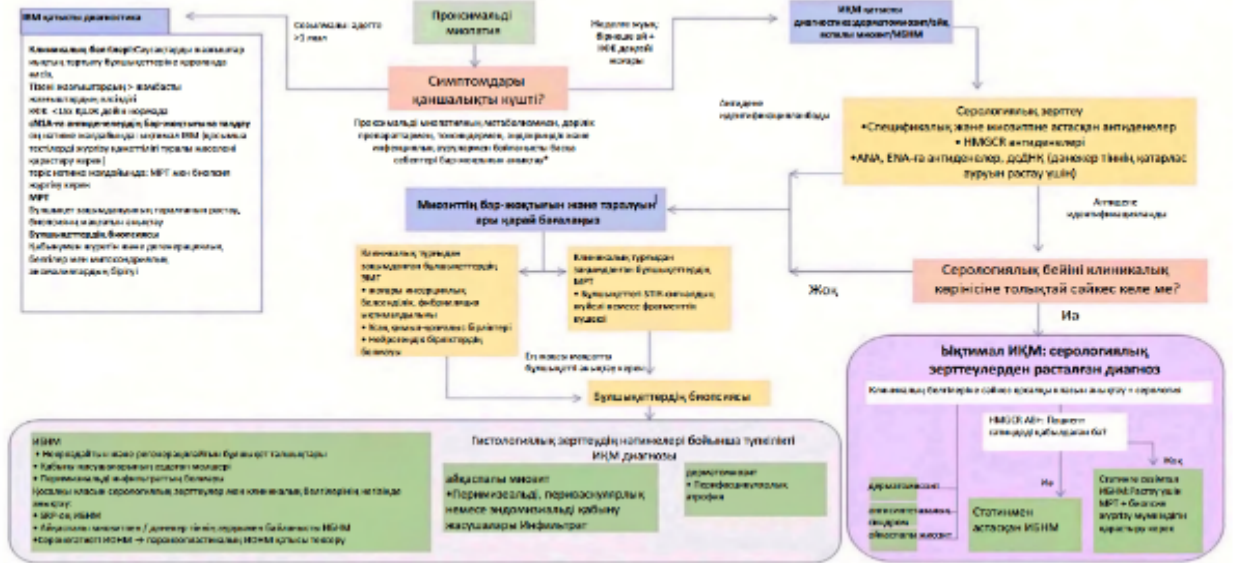


3.2-кесте. Осы жағдайдың дифференциалды диагностикасы

| | Жақтайтындар | Қарсы |
|-------------------------------------|---|---|
| Бұлшықет дистрофиясы | Жүріс-тұрыстың бұзылуы, бұлшықет әлсіздігі, Говерстің оң симптомы. Қиралаңдап жүру, ГСР төмендеуі. КФК 10,000-7,930 ХБ/л; Аутоантиденелер: Jo-1 (-), ANA (-) Бұлшықеттердің биопсиясы : некроз және регенерация, интерстициальді фиброз, талшықтар өлшемінің өзгеруі | Бет бұлшықеттерін е нұқсан келмеген. Балтыр бұлшықеттерінің гипертрофиясы немесе атрофиясы байқалмаған. |
| Қабынумен жүретін миопатия (миозит) | Жүріс-тұрыстың бұзылуы, бұлшықеттің, көбінесе проксимальді бұлшықеттердің айқын әлсіздігі, және атрофия, Говерс симптомы оң, қиралаңдап жүру. ГСР төмендеген. КФК 10 000-7 930 ХБ/л; Бұлшықеттердің биопсиясы: некроз және регенерация, интерстициальді фиброз, талшықтар өлшемінің өзгеруі, кейбір талшықтардың ішкі ядролары бар | Дисфагиялар немесе дизартриялар жоқ. Аутоантиденелер: Jo-1 (-), ANA (-) |

Әдебиеттерді шолу

3.2 схема. Проксимальді миопатияларды диагностикалау алгоритмі [15]



3.3-кесте. Идиопатиялық қабынбалы миопатиялардың негізгі қосалқы топтарының клиникалық-патологиялық сипаттамалары [16]

| ИҚМ қосалқы тобы | Астасқан антидене | Клиникалық белгілері және HLA солармен байланысты гаплотип(-тер)і | Патологиялық белгілері | | | | Ескертпе | | |
|------------------|-------------------|--|--|------------------------------|--------|-------|-----------------------------------|--|--|
| | | | Гистологиялық белгілері | Имуногистохимиялық белгілері | | | | | |
| | | | | HLA-ABC | HLA-DR | C5b-9 | | | |
| Дерматомиозит | Анти-TIF-1-у | Обырмен астасқан миозит (>39 жас) Терінің ауыр эритемасы HLA-DQB1 *02:01 (жасөспірімдердегі дерматомиозит) HLA-DQB1 *02:02 (ересектер) | Перифасцикулярлық атрофия, тесілген вакуольдер болар-болмас лимфоциттік инфильтрат | | | -/+ | Капиллярлар +++ Сарколемма + | ДМ кезінде терінің әдеттегі зақымдануы: Готтрон белгісі, Готтрон папулалары, гелиотропты бөртпе Перифасцикулярлық ЦОГ тудырған бозару, барлық ДМ кезінде болуы мүмкін, анти-MDA5 кезінде айқындығы аз Барлық ДМ кезінде саркоплазмалық бөліктердегі МхА талдауының Саркоплазмалық бөліктердегі МхА | |
| | Анти-Mi-2 | Бұлшықеттердің айқын зақымдануы HLA-DRB1 *07:01 HLA-DRB1 *03:02 | перифасцикулярлық атрофия, перифасцикулярлық некроз, перимизиальді дөнекер тін, фрагментация, перифасцикулярлық сілтілік фосфатаза, В-жасушалар мен В-жасушалар кластерлері болуы мүмкін | + | | -/+ | Сарколемма +++ капиллярлар +/- | | |
| | Анти-NXP-2 | Жасөспірімдердегі дерматомиозит, дерматитсіз дерматомиозит (DMSD), обырмен астасқан миозит, кальциноз, бұлшықеттердің ишемиясы, терінің ісінуі | Микроинфаркт | | | -/+ | -/+ | Капиллярлар ++ Сарколемма + | |
| | Анти-MDA5 | амиопатиялық дерматомиозит, 1/3 пациенттегі жылдам үдейтін (өлімге соқтыратын)-ӨИА, шрышты қабықтың ойық жаралануы, пальмарлық папулалар, тыртықтанбайтын алопеция, панникулит | Перифасцикулярлық емес атрофия | | | -/+ | -/+ | Капиллярлар + Сарколемма +/- | |

| | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------|---|--|-----|-----|-------------|------------|---|
| | | HLA-DRB1 *01:01 HLA-DRB1 *04:05 HLA-DRB1 *12:02 | | | | | | |
| | Анти-SAE | ӨИА | Перифасцикулярлық атрофия | + | -/+ | Капиллярлар | | |
| Антисинтез залық синдром | Анти-Jo-1 | Миозит > ӨИА HLA-B *08:01 HLA-DRB1 *03:01 | Миофибриннің некрозы және регенерациясы, перифасцикулярлық некроз, перимизальді дәнекер тін, фрагментация, перифасцикулярлық сілтілік фосфатаза, w | | + | (ПФ) | Сарколемма | Антисинтез залық синдром: түрлі: миозиттің, ӨИА, Рейно феноменінің, механик қолдарының, буындар зақымдануының, қызбаның біріктірілімдері |
| | Анти-PL-7 | ӨИА >миозит | | | + | (ПФ) | Сарколемма | |
| | Анти-PL-12 | ӨИА >миозит | | -/+ | + | (ПФ) | Сарколемма | |
| | Анти-OJ | Бастапқы сатысында бұлшыеттердің ауыр зақымдануы | | + | + | (ПФ) | Сарколемма | |
| ИБНМ | Анти-SRP | Жүректің зақымдану қаупі HLA-DRB1 *08:03 | Бұлшықет талшықтарының некрозы және регенерациясы, жайылған қабыну (макрофагтар > лимфоциттер) | -/+ | | | Сарколемма | ИОНМ: р62 бірігінкі ұсақ нүктелер |
| | Анти-HMGCR | Обырмен астасқан миозит? HLA-DRB1 *07:01 (жастардағы) HLA-DRB1 *11:01 (ересектердегі) | | -/+ | | | Сарколемма | |
| | Серонегативті ИОНМ | Обырмен астасқан миозит | | -/+ | -/+ | | Сарколемма | |
| IBM | Anti-cN1A? | Көбінесе асимметриялы әлсіздік, тізені жазғыштар, саусақарды жазғыштар >45 жас (жастау кезінде вируспен астасқан IBM кезінде) HLA-DRB1 *03:01 >45 жас (жастау кезінде вируспен астасқан IBM кезінде) HLA-DRB1 *03:01 HLA *08:01 | Н&Е: эндомизия мен некроздық mGT талшықтарындағы лимфоциттік инвазия: ЦОГ жиіктемесіндегі вакуольдер: ЦОГ-теріс талшықтар Вакуольдердегі және/немесе ядролардағы тубулофиламенттер | -/+ | -/+ | | +/- | р62 дискреттік субсарколеммалық, перивакуолярлық аумақ CD8 эндомизальді, некроздық талшықтармен инвазия Жоғары дифференциалды Т-жасушалар |

Иммунитет түрткі болған некроздайтын миопатия (ИБНМ) [17,18,19]

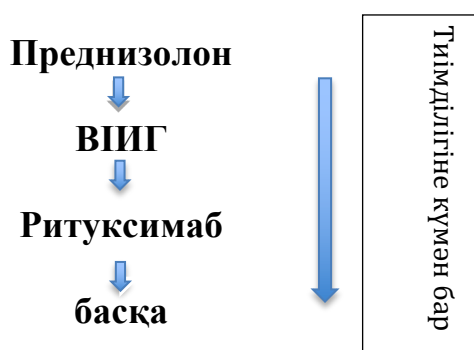
Еуропаның нейробұлшықет орталығы (ENMC) 2016 жүргізген, ИБНМ бойынша, халықаралық семинар шеңберінде жасалған тұжырымдарға сәйкес, ИБНМ анықталған антиденелерге сәйкес үш қосалқы топқа бөлінеді:

1. Сигналдарды танитын бөлшектерге (SRP) антиденелермен астасқан ИБНМ
2. 3-гидрокси-3-метилглюарил-кофермент А редуктазаға (HMGCR) антиденелермен астасқан ИБНМ^{*}
3. серонегативті ИБНМ

ИБНМ әр түрлі жастағы адамдарды зақымдауы мүмкін

Балаларда ауру баяу үдеуі және бұлшықет дистрофиясына тән белгілерді иеленуі болуы мүмкін; ИБНМ манифестациясының ең кіші жасы HMGCR-ге антиденелер тестісі оң пациентте 10 айды құрайды.

3.3 схема. Идиопатиялық қабыну миозитті емдеу алгоритмі [20]



Осы жағдай бойынша түйіндеме:

Идиопатиялық қабыну миозиті (ИҚМ) бұлшықеттерді зақымдайтын және елеулі мүгедектікке әкеп соқтыратын аурулардың гетерогенді тобы болып табылады.

ИҚМ класын анықтау үшін серологиялық зерттеу жиі қолданылады, ол клиникалық көріністі де толықтырады, аурулар (қатерлілігі, бұлшықеттің қосымша сипаттамалары) арасындағы байланысты түсінуге және болжам жасауға көмектеседі.

Преднизолон мен ритуксимаб әлі де иммунотерапияның негізі болып табылады, бірақ қазіргі уақытта емделмейтін ауруларды емдеудің жаңа әдістерін зерттеу үшін көп үміт күттіретін сынақтар жүргізілуде*.

Сонымен қатар, ВИИГ және ритуксимабты ИБНМ кезінде қолдану, сондай-ақ жылдам үдейтін MDA5 дерматомиозиті бар пациенттерде мультимодальді терапияның пайдасына дәлелдер көбейіп келеді.

Сонымен қатар, IBM емдеу әдістерін зерттеу жалғасып жатыр, соның шеңберінде көп үміт күттіретін сынақтар жүргізілуде.

4 жағдай. Туа біткен миопатия

Жағдайдың сипаттамасы: 1 жас 6 ай, ер бала

Негізгі шағымы: бұлшықет әлсіздігінің артуы және гипотония

Отбасылық анамнезі: жүйке-бұлшықет аурулары жоқ, қан араластығы жоқ Пациенттің дені сау ағасы бар.

Даму тарихы: 3 айында ол көзбен ілесіп қадағалайтын болған. Бұдан өзге, басын ұстай алуын қоса, дамуының бірде-бір сатысына қол жеткізбеген.

Медициналық тексеру (1 жас 3 айында): бойы 60 см, салмағы 3460 г, бас шеңбері 41,5 см. Айқын жайылған бұлшықет гипотониясы, әлсіздік және атрофия. Сонымен қатар, бет бұлшықеттерінің зақымдануы және таңдайы күмбез тәрізді биік болған. Терең сіңір рефлекстерінің барлығы болмаған.

Зертханалық зерттеулердің деректері: КФК 439 МЕ/л (нормада: 62-287), АСТ 58, АЛТ 28, ЛДГ 385, лактат 8,3 (нормада 3-17), пируват 0,40 (нормада 0,30-0,94)

ЭМГ: миопатиялық өзгерістер

Бұлшықеттердің компьютерлік томографиясы: жайылған атрофия

Миға жасалған МРТ: перивентрикулярлық аймақтағы T2-дегі қарқынды сигнал.

4.1-кесте. Сырқатнама

Шала туған бала, **34 апта**, 2234 г, таралған бұлшықет әлсіздігі, гипотония, айқын плевралық жалқық, соған қатысты кеуде қуысын дренаждау қажет болған, және оң жақ несеппағар-жамбас жүйесінің бітелуі. Ол дереу өкпені жасанды желдету аппаратына салынды.

4 айлық
оң жақ бүйректегі тас

3 айлық
пароксизмалық тахикардия;
пропранололды қолдану басталды

1 жас 3 ай
таралған бұлшықет әлсіздігі және гипотония,
бұлшықеттердің биопсиясы жүргізілді

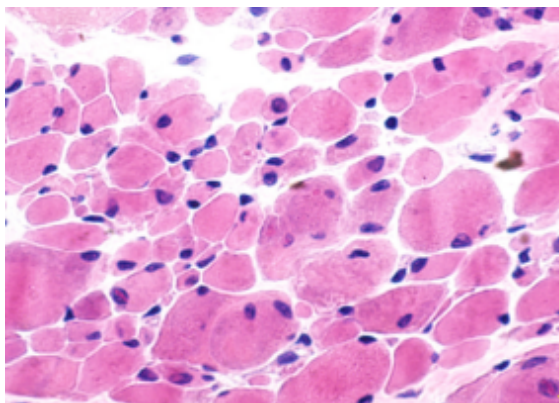
Клиникалық деректердің түйіндемесі: негізгі тұжырымдар
 Шала туылған нәресте (34 аптада туылған), туған кездегі салмағықалыпты, Апгар шкаласы бойынша төмен балл, гипотония, бұлшықет әлсіздігі, плеврит, жамбас-несепағар сегментінің бітелуі, механикалық желдету қажеттілігі, асфиксия туралы ақпарат жоқ.

1 жас 3 айында гипотрофия, микроцефалия, дамуының тежелуі, бет бұлшықеттерінің зақымдануы, күмбез тәрізді биік таңдай, ТСР болмауы, салмақ жоғалту және физикалық дамудың артта қалуы.

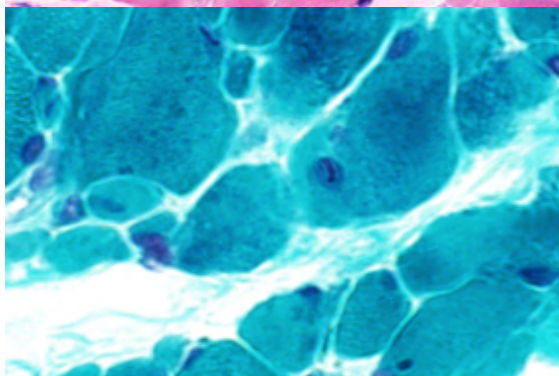
4.2-кесте. Алғашқы тексеру кезіндегі дифференциалды диагнозы

| Ауру | Жақтайтындар | Қарсы |
|------------------------------------|---|---|
| БМС (балалардағы миішілік салдану) | Апгар шкаласы бойынша төмен балл, өкпені желдету, дамуының тежелуі, КФК деңгейі жоғары, толыққанды дамуға қабілетсіздік, Перивентрикулярлық аймақтағы T2-дегі қарқынды сигнал. | Гипотония, бұлшықет әлсіздігі, плеврит, оң жақ тостағанша-несепағар сегментінің обструкциясы, асфиксия туралы ақпарат жоқ, бет бұлшықеттерінің әлсіздігі, күмбез тәрізді биік таңдай, ТСР болмауы, ЭМГ-дегі миопатиялық өзгерістер. |
| Миопатия | Туған кездегі салмағы қалыпты, гипотония, бұлшықет әлсіздігі, өкпені жасанды желдету қажет, 3 айында пароксизмалық тахикардия дамыған, 4 айында оң жақ бүйрегінде тас пайда болған, салмақ жоғалту және физикалық дамуының артта қалуы, бет бұлшықеттерінің әлсіздігі, күмбез тәрізді биік таңдай, ТСР жоқ, ЭМГ-де — миопатиялық өзгерістер. Бұлшықеттердің компьютерлік томографиясы: жайылған атрофия | Отбасында жүйке-бұлшықет аурулары жоқ, қан араластығы жоқ, КФК деңгейі сәл жоғары, микроцефалия. |

Бұлшықет биопсиясының деректері (4 сурет)



4.1 сурет. Н&Е боялуы кезінде: талшықтар өлшемінің өзгеруі орташа, кейбір талшықтардың ядролары ұлғайған және ортасында орналасқан, кейбір талшықтардың таяқшалары бар.



4.2 сурет. mGT: ортсында ядролары және таяқшалары бар кейбір талшықтар



4.3 сурет. АТФазамен боялуы кезінде: I типті талшықтардың атрофиясы.

Бұлшықеттер биопсиясының нәтижелері

Миопатиялық өзгерістер:

1. Талшықтар өлшемінің өзгерісі, орташа
2. Кейбір талшықтардың ядролары ұлғайған және ортасында орналасқан
3. Кейбір талшықтардың ядроішілік стерженьдері бар
4. I типті талшықтардың атрофиясы

Жоғарыда келтірілген деректер созылмалы миопатиялық ауруды көрсетеді. Ядроішілік таяқшалардың болуымен бірге, бұл деректер малиндік емес миопатияны білдіреді.

1. Жалпы бұлшықет әлсіздігі және гипотония

2. Туған кездегі салмағы қалыпты, өкпенің ерте желдетілуі, 3 айда пароксизмалық тахикардия, 4 айда оң бүйректе тастар пайда болған, 1 жас 3 айда салмақ жоғалту және физикалық дамуы артта қалған, бет бұлшықеттерінің зақымдануы, күмбез тәрізді биік таңдай, ТСР болмаған.

3. КФК деңгейі сәл жоғарылаған— 439 ХБ/л (норма: 62-287)

4. ЭМГ: миопатиялық өзгерістер

5. Бұлшықеттердің компьютерлік томографиясы: жайылған атрофия

6. Бұлшықеттердің биопсиясы: Ядролары ұлғайған және ортасында орналасқан талшықтар және ядроішілік таяқшалары бар талшықтар, I типті талшықтардың атрофиясы.

Жоғарыда атап келтірілгендердің барлығы миопатиялық ауруды көрсетеді. Малиндік емес миопатияға күдік бар. Сондай-ақ, АСТА1 генінің мутациясы анықталды.

АСТА1 миопатиясын қоса, туа біткен миопатияларға қатысты негізгі тұжырымдар [21,22]

Қаңқа бұлшықеттеінде экспрессияланатын альфа-актин 1-ді кодтайтын 1q42.13хромосомасындағы ген. АСТА1 мутациялары малиндік емес 3 типті миопатияны, жіңішке миофиламенттердің артық мөлшерімен туа біткен миопатияны, бұлшықет талшықтары өзегінің зақымдануымен туа біткен миопатияны және талшықтар типінің диспропорциясымен туа біткен миопатияны тудырады.

Бұл клиникалық және гистологиялық белгілердің гетерогенділігімен ерекшеленетін алуан түрлі бұлшықет ауруларының тобы.

Әдетте, аурудың манифестациясы неонатальді кезеңге келеді.

ТМ диагнозы клиникалық көріністі мұқият зерттеуге негізделуі негізделуі және басқа миопатиялардың болуын қоспағанда, қосымша зерттеулермен расталуы тиіс.

ТМ диагностикасы үшін гистопатологиялық жіктеме кеңінен пайдаланылады және соңғы кездері заманауи технологиялардың пайда болуына байланысты, оны көбінесе генетикалық диагностика алмастырады.

Туа біткен миопатиялардың гистопатологиялық типтері

| Малиндік емес миопатия | Ядролық миопатия | Орталық ядролы | Талшықтар типінің диспропорциясымен, туа біткен миопатия |
|--|--|--|---|
| Бұлшықет талшықтарында таяқ тәрізді ұсақ | Орталық ядроның миопатиясы, сондай-ақ, | Бұлшықеттер биопсиясында — көптеген ішкі | I және II типті бұлшықет талшықтарының |

| | | | |
|---|--|--|---|
| <p>қосындылардың болуы. Ол қосылыстар Гомори трихромымен боялған кезде анық көріністеледі, және негізінен, альфа-актин және Z-диск саркомер талшықтарынан тұрады.</p> | <p>бұлшықеттер биопсиясы кезіндегі тотығу белсенділігінің ошақтық төмендеуінің гистопатологиялық белгілерімен миниядролы және мультиядролы миопатия.</p> | <p>немесе ортасында орналасқан ядролар, некрозсыз немесе шамадан тыс регенерациясыз.</p> | <p>өлшеміндегі айырмашылық пропорционал емес, бұл кезде I типті бұлшықет талшықтары II типті бұлшықет талшықтарынан кішірек болады.</p> |
|  |  |  |  |

Таралуы 26 000-нан 1 жағдайды құрайды, және ТМ неонатальді гипотонияның барлық жағдайларының 14%-ының себебі болып табылады.*

Туылған сәттен егде жасқа дейінгі манифестация.

Баяу үдейтін немесе тұрақты клиникалық ағым.

Бұл жағдайда қалыпты интеллект сақталады және орталық жүйке жүйесі зақымданбайды.

Бастапқы клиникалық белгілері өте айқын болуы мүмкін: гипотония ("сылбыр бала синдромы"), бұлшықет әлсіздігі, гипотрофия және/немесе қимыл-қозғалыс функциялары дамуының тежелуі, бет бұлшықеттерінің әлсіздігі (миопатиялық бет, птоз және офтальмопарез). Кейде неонатальді кезеңде тамақтандыруға арналған түтіктерді пайдалану қажет болады, ол ауыздың ашық қалпында бекемделуіне алып келеді.

Сонымен қатар, ұзартылған бет, микрогнатия немесе биік күмбезді таңдай сияқты бет деформациялары, сондай-ақ сколиоз, кеуде қуысының батуы, жамбас буынының шығуы немесе табан сияқты қаңқа деформациялары жиі кездеседі. Құрсақішілік даму жағдайында қағанақ суының көптігі, шарана акинезиясы және артрогрипоз байқалуы мүмкін [23,24,25].

**4.3 кесте. Туа біткен миопатиялардың спецификалық
клиникалық белгілері және әдетте солармен байланысты гендер**

| Клиникалық белгісі | Туа біткен миопатия/ген |
|--|---|
| Көздің зақымдануы | DNM2, MTM1, RYR1 |
| Жүректің зақымдануы | ACTA1, MYH7, TTN |
| Қаңқа бұлшықеттерінің пропорционал емес әлсіздігімен, тыныс мүшелерінің зақымдануы | ACTA1, NEB, SEPN1, TPM3 |
| Сүйретілген табан/қуыс табан | DNM2, MYH7, NEB, TPM2, TPM3 |
| Омыртқаның сіресуі | RYR1, SEPN1 |
| Сколиоз | NM, RYR1, SEPN1 |
| Бет бұлшықеттерінің айқын әлсіздігі | CNM (DNM2, MTM1, RYR1), NM |
| Бет дисморфиясы (сопақ бет, биік тоғыспалы таңдай, долихоцефалия) | CNM (DNM2, MTM1-мен астасқан миопатияның ауыр дәрежесі), NM, RYR1 ауыр дәрежесі |
| Туа біткен айқын гипотония | MTM1, NM, RYR1 |
| Бастапқы басым орталықтық гипотония | RYR1, SEPN1 |
| Бастапқы бульбарлық әлсіздік (сору, жұту) | CNM (MTM1), NM, RYR1 ауыр дәрежесі |
| Туылған кезде тыныс жолдарының ауыр зақымдануы | CNM (MTM1), NM, RYR1 ауыр дәрежесі |
| Қатерлі гипертермия | RYR1, DNM2, динамин 2; MTM1, миотубулярин; |

4.4 сурет. Туа біткен түрлі миопатиялар кезіндегі МТРТ
[<https://neuromuscular.wustl.edu>]

| Малиндік емес миопатия, ACTA1 гені | Орталық ядро миопатиясы, RYR1 | Орталық ядро миопатиясы |
|---|--|--|
| | | |
| Стерженьдік миопатия, доминантты (de | Стерженьдік миопатия, доминантты, | Бас: шайнау Жамбас: алдыңғы |
| | | Арқа: жұлын маңы бұлшықеттері |

| | | | |
|---|---|---|---|
| novo) АСТА1 (Thr204Ile): Мойын: кеуде-бұғана-емізіктәрізді Жамбас: тігінші бұлшықет> жамбастың әкелетін бұлшықеттері | АСТА1(Gly50Ser): Мойын: кеуде-бұғана-емізіктәрізді Жамбас: жамбастың аралықтық жалпақ және латералды жалпақ бұлшықеттері | бұлшықет > артқы бұлшықет, жалпақ бұлшықет, тігінші бұлшықет, үлкен әкелетін бұлшықет | Жамбас: артқы бұлшықет, жамбастың әкелетін бұлшықеті: Бицепс: жартылай жарғақты бұлшықет |
|---|---|---|---|

4.4-кесте. ТУА БІТКЕН МИОПАТИЯЛАРДЫҢ ДИФФЕРЕНЦИАЛДЫ ДИАГНОСТИКАСЫ

| Бұлшықеттердің туа біткен дистрофиялары | Туа біткен 1 типті миотониялық дистрофия | Помпе ауруын қоса, метаболизмдік миопатиялар | Туа біткен миастениялық синдромдар | Жұлын бұлшықеттерінің атрофиясы |
|---|--|--|--|---------------------------------|
| КФК дейңгейінің қалыпты мәнінен бес еседен артық жоғарылауы Бұлшықеттің (жалған)гипертрофиясы Буындардың шамадан тыс гиперсозылғыштығы (COL6) | Миотония симптомы | Бұлшықеттің (жалған)гипертрофиясы бұлшықет дистрофиясын білдіреді. | Жүйелердің қайталана беретін стимуляциясы және бір талшықты электромиограф | Тіл фасцикуляциялары |

ЕСТЕ ҰСТАУ ҚАЖЕТ!!! ТМ ЖӘНЕ ҚАТЕРЛІ ГИПЕРТЕРМИЯ (ҚГ) [25]

1. ҚГ бұл өмірге қауіп төндіретін, шұғыл медициналық көмек көрсетуді қажет ететін және кейбір анестетиктерді, әсіресе, ұшпа газдарды және сукцинилхолин сияқты деполяризациялайтын миорелаксанттарды пайдаланудың нәтижесінде гипертермиямен, бұлшықеттердің сірресуімен және гиперметаболизммен сипатталатын жай-күй.

2. ҚГ емдеу үшін кальцийдің рианодиндік рецептор 1 арқылы жасушаішілік босап шығуына қарсы әсер беретін дантролен және қосымша демеуші ем шаралары қолданылады.

3. ТМ бар пациентте ҚГ-ға күдік туындайды, егер:

1. отбасылық анамнезінде ҚГ ағымы оң болған;
2. бұрын анестезиямен қиындықтары болған;
3. пациентте RYR1 мутациясы дәлелденген.

Туа біткен миопатиялардың қысқаша сипатамасы:

ТМ диагностикасы үшін клиникалық белгілер, бұлшықет биопсиясы, бұлшықеттерді визуализациялау және генетикалық талдаулар қажет.

Емдеу жүйке-бұлшықет ауруларын емдеуге маманданған көпбейінді команданың көмегімен жүзеге асырылады, онда балалар неврологы маңызды рөл атқарады. Қазіргі кезде тек демеуші ем қолжетімді, дегенмен жаңа патомеханизмдерін іздеу жүргізіліп жатыр және гендік терапия әдістері зерттелуде.

5 жағдай. Дерматомиозит

Жағдайдың сипаттамасы: 67 жас, ер адам

Негізгі шағымдары: бұлшықет әлсіздігі және ауыруы

Анамнезі: қалыпты

Отбасылық анамнез: жүйке-бұлшықет аурулары жоқ

Медициналық тексеру: көбінесе проксимальді бұлшықеттердің айқын әлсіздігі, бет бұлшықеттерінің сүйірленуі. Жеңіл дисфагия.

Бұлшықет атрофиясы аяқтар мен арқаның проксимальді бұлшықеттерінде де байқалады. Бұлшықеттердің ауыруы жамбастың төрт басты бұлшықетінде, дельта тәрізді бұлшықетте және иықтың екі басты бұлшықетінде болды. Балтыр бұлшықеттерінің гипертрофиясы анықталмады. Говерс симптомы оң. ТСР болмаған. Гелиотропты бөртпені, Готтрон папулаларын және "механиктің қолдары" симптомын қоса, тері бөртпелері байқалмады.

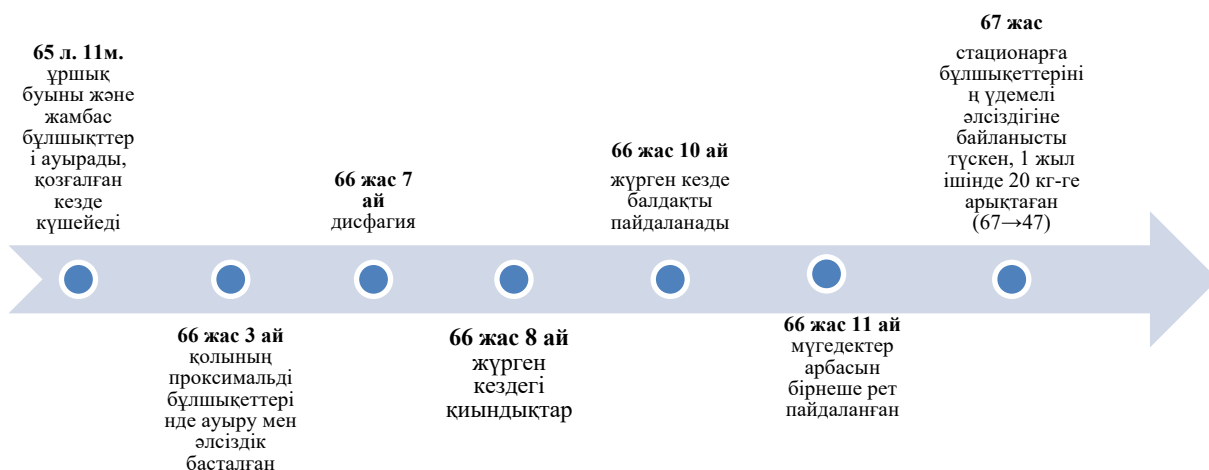
Зертханалық зерттеулердің деректері: КФК 118 ХБ/л (нормада 26-287), аутоантиденелер: Jo-1 (-), ANA 320 х теңбілді

ЭМГ: ерте рекрутациялану, фибрилляция, толқын амплитудасы төмен полифазалық бірліктер

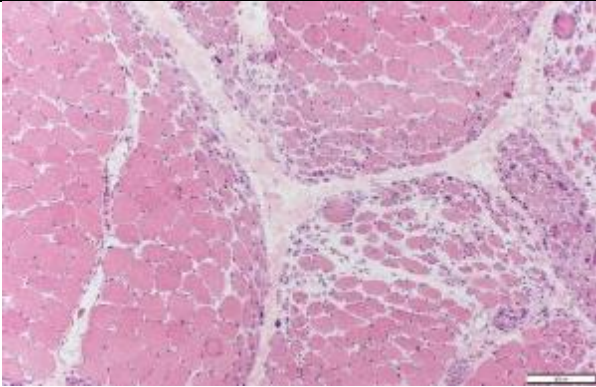

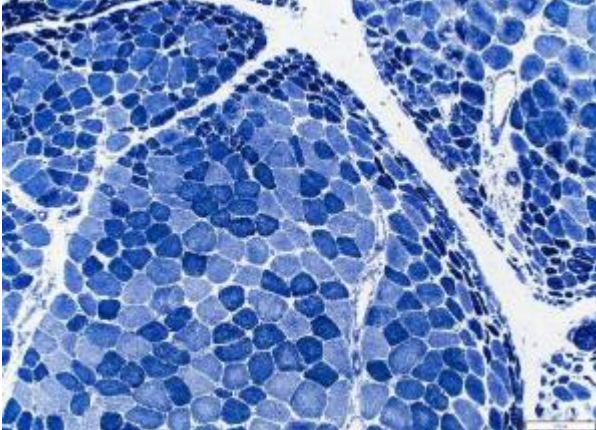
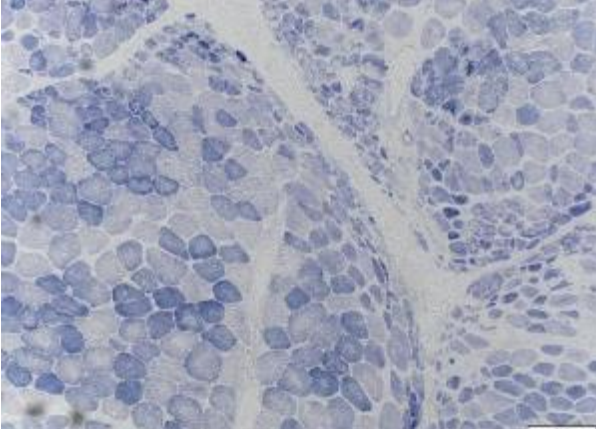
ЭКГ: қалыпты

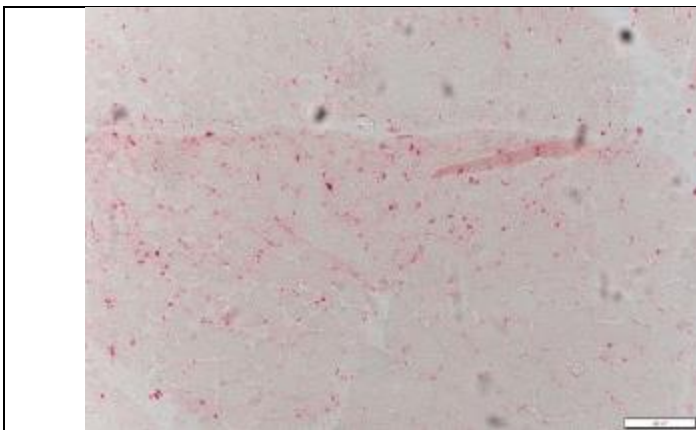
Кеуде қуысының рентгені: интерстициальді пневмония жоқ

5.1-кесте. Сырқатнама

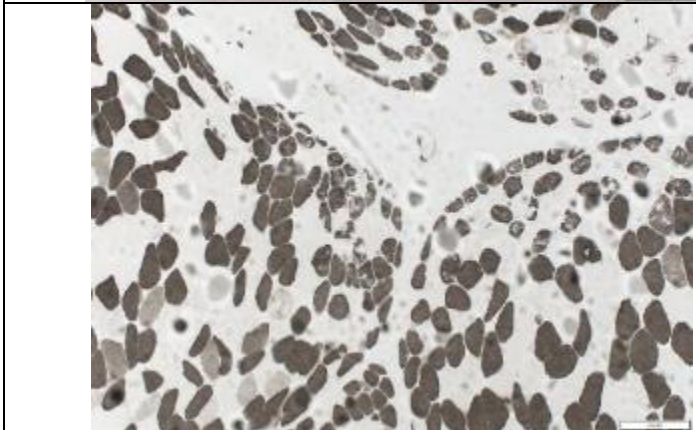


Бұлшықет биопсиясының деректері (5 сурет)

| | |
|---|--|
|  | <p>5.1 сурет. Н&Е боялуы кезінде: талшықтардың өлшемінде айқын айырмашылықтар байқалады, диаметрі 10-нан 120 микронға дейін. Ішкі ядролары бар талшықтар бар. Жеңіл немесе орташа эндомиоциальді фиброз байқалады. Талшықтардың перифаскулярлық атрофиясы байқалады (көк сызықтар). Бірнеше талшықта қопсыған вакуольдер байқалады.</p> |
|  | <p>5.2 сурет. MGT боялуы кезінде: бұлшықеттердің қызыл талшықтарының үзілуі (RRF), жиектерінде малиндік емес таяқшалар мен вакуольдер байқалмайды. Бұл биопсия шеткері жүйкені қамтымайды</p> |
|  | <p>5.3 сурет. NADH-TR боялуы кезінде: перифаскулярлық аймақта миофибриллааралық торлар айқын ыдыраған.</p> |
|  | <p>5.4 сурет. СДГ боялуы кезінде: қан жүретін тамырлар СДГ-ге (SSV) қарқынды реакциямен көрінбейді.</p> |

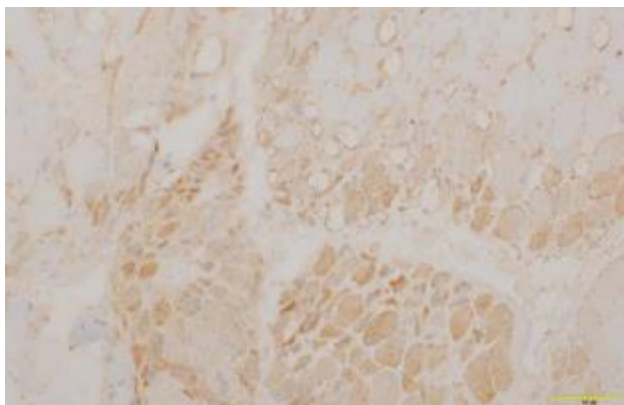


5.5 сурет. Бірнеше талшықтағы, соның ішінде, перифаскулярлық аймақтағы қышқыл фосфатазаның белсенділігі (көк сызық).



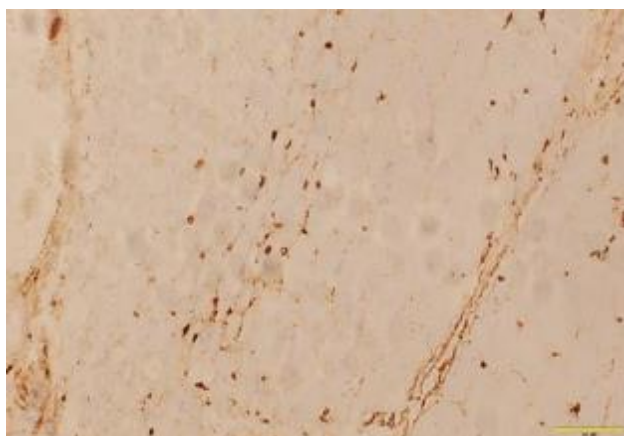
5.6 сурет. АТФазамен боялуы кезінде: 1, 2А, 2В және 2С типті талшықтар 40%, 40%, 15% және 5% құрайды. 1 және 2 типті талшықтардың атрофиясы байқалады

Иммуногистохимия



5.7 сурет. МхА зерттеуі кезінде*: перифаскулярлық аймақтағы МхА экспрессиясы (1 типті интерферон)

*- Миксовирустарға төзімді А ақуызы 1 типті интерферонның өндірілуінің маркері болып табылады



5.8 сурет. МАС зерттеуі кезінде: капиллярлық шөгу байқалады.

Келесілермен миопатиялық өзгерістер:

- 1) Талшық өлшемінің өзгерісі, айқын
- 2) Некроздалған және регенерациялайтын талшықтар, бірнешеу
- 3) Перифаскулярлық атрофия
- 4) 1 және 2 типті талшықтардың атрофиясы
- 5) 2С типті талшықтар, аздаған мөлшерде

Жоғарыда келтірілген деректер созылмалы ауруды білдіреді, ұсақ талшықтар тек перифаскулярлық аймақтарда болады, ол дерматомиозитті көрсетеді. Түбегейлі диагноз ИГХ негізінде қойылады.

ИГХ нәтижелерімен бірге (перифаскулярлық аймақтағы МхА экспрессиясы және МАС-та капиллярлардың жинақталуы), дерматомиозит диагнозына сәйкес келеді.

Дерматомиозит бойынша әдебиеттерді шолу [21]

1. Дерматомиозит — бұл қабыну миопатиялары тобына біріктірілетін, жүре пайда болған бұзылулардың үлкен және гетерогенді тобының ауруы.
2. Бұл педиатриялық тәжірибедегі айтарлықтай маңызды ауру.
3. Қабыну миопатиясының түрін анықтау маңызды, өйткені олардың көпшілігі дәрі-дәрмектермен жақсы емделеді.

4. Дегенмен, терапия режимдері әртүрлі болуы мүмкін және кортикоидтарды қолдану бірқатар жағдайларда стандартты және тиімді әдіс болғанымен, жағымсыз реакцияларды бақылау қажет; сонымен қатар, терапияға жауап барлық жағдайларда байқалмайды (мысалы, IBM бар пациенттерде көбінесе, кортикостероидтарды қолдануға жауап болмайды, өйткені IBM ересек жастағы пациенттердің ауруы).

Осы аурудың клиникалық көрінісіне тән аутоантиденелер:

1. Терідегі бөртпесіз ДМ: Mi-2, MDA5, SAE, NXP-2, CADM
2. Өкпе жеткіліксіздігі: MDAS, Им-2, TIF1γ
3. Қатерлі жаңа түзілім: tif1γ

Осы жағдай бойынша негізгі тұжырымдар

1. Бұлшықеттің үдемелі әлсіздігі және ауыруы
2. Бөртпе
3. Дисфагия
4. ANA-ға оң нәтиже
5. ЭМГ: ерте рекрутациялану, фибрилляция, толқын амплитудасы төмен полифазалық бірліктер
6. Ауру манифестациясының жасы: 65 жастан кейін
Бұлшықеттердің биопсиясы және ИГХ: перифаскулярлық аймақтағы МхА экспрессиясымен және МАС-та капиллярлардың жинақталуымен бірге перифаскулярлық атрофия дерматомиозит диагнозына сәйкес келеді.

Бұл ауруды стероидтардың көмегімен емдеуге болатын еді!!!!

5.2-кесте. Дифференциалды диагноз [21]

| | Дерматомиозит | Бұлышқет дистрофиялары |
|---|---|---|
| Манифестациясы | Жүре пайда болған, жедел ауру | Тұқым қуалайтын, созылмалы |
| Ауру манифестациясының жасы | Балалық шақтан егде жасқа дейін, тіпті 60 жасқа дейін | Балалық шақ және орта жас |
| Бұлышқеттердің зақымдануы | Таралуы әр түрлі | Бұлышқет дистрофиясының типіне байланысты таңдаулы бұлышқеттер |
| Бұлышқет әлсіздігі | Жедел, проксимальді, орналасуы әр түрлі, жылдам үдейтін, бұлышқет ауруымен қатар жүретін | Көбінесе симметриялы, жекелеген бұлышқеттер, созылмалы, жай-күй біртіндеп нашарлайды, ауырсыну болмайды |
| КФК деңгейі | Жоғары, 5000-нан аспайды | Жоғары, көбінесе 5000-нан жоғары |
| Қатерлі жана түзілімдермен байланыстылығы | Иә | Жоқ |
| Терідегі өзгерістер | Иә (гелиотропты немесе күлгін бөртпе, әсіресе көздің алдында, жақ аймағында, тырнақ ойығының айналасындағы, тіздегі және шынтақтағы эритема, ювенильді ауру жағдайында — кальциноз) | Жоқ |
| Қан сарысуындағы антиденелер | Оң | Теріс |
| Бұлышқеттерге жасалған МРТ | Теріасты-шелмай қабатының ісінуі және қабыну өзгерістері Өзгерістер спецификалық емес | Май инфильтрациясы бар бұлышқеттердің спецификалық зақымдануы |
| Емдеу нұсқасы | Көпшілік жағдайлар стероидты терапияны қолданып емделеді | Емделмейді (кей жағдайларда симптоматикалық ем жүргізіледі) |

6 жағдай. Дисферлинопатия

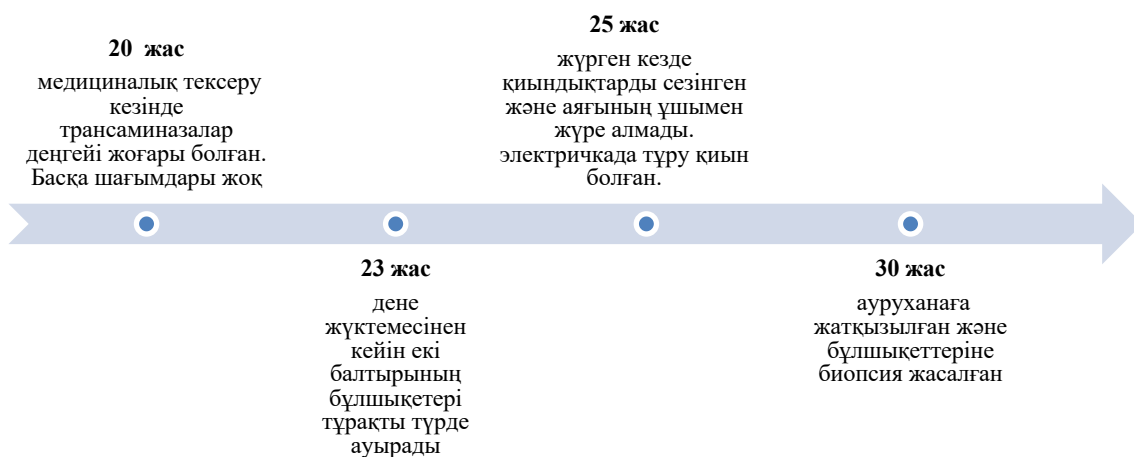
Жағдайдың сипаттамасы: 30 жас, ер адам

1. Негізгі шағымы: жүріс-тұрыстың бұзылуы
2. Анамнезі: маңызды емес
3. Отбасылық анамнезі: жүйке-бұлшықет аурулары жоқ, қан араластығы жоқ
4. Медициналық тексеру: аяқтардың дистальді бөліктеріндегі жеңіл әлсіздік. Ол тұра алмайтын немесе аяқтың ұшымен де жүре алмайтын болды. Балтыр бұлшықеттерінің атрофиясы байқалды. Проксимальді бұлшықеттерінде аздаған әлсіздік байқалды. Саусақ бұлшықеттерінің әлсіздігі байқалмады. Бет бұлшықеттерінің зақымдануы байқалмады. Ахилл сіңірінің рефлекстері төмендеген.
5. Зертханалық зерттеулердің деректер: КФК: 4800 ХБ/л (норма <189)
6. Бұлшықеттердің компьютерлік томографиясы: балтыр бұлшықеттеріндегі май өзгерістері

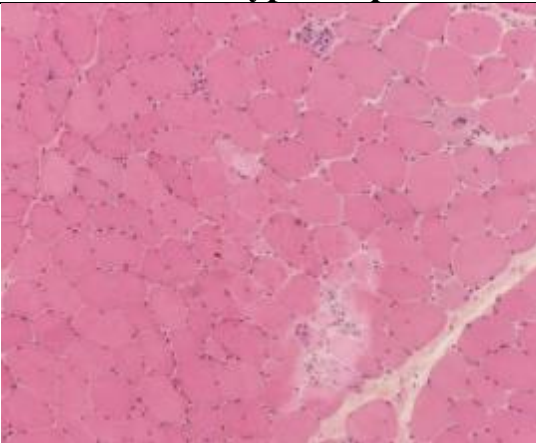

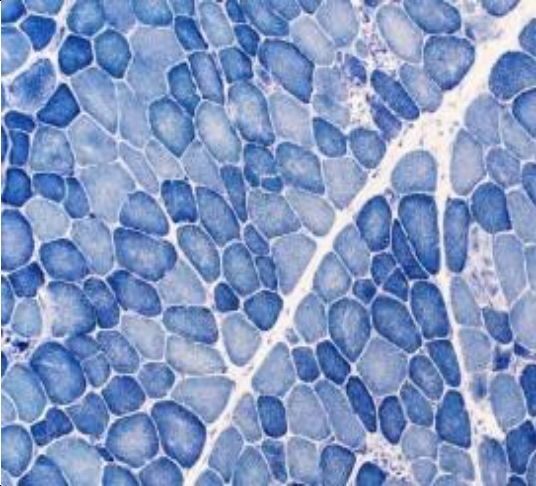
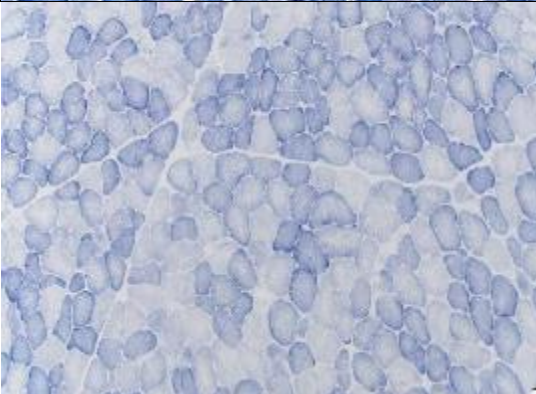


6.1 сурет.

Сырақатнама



6.7 сурет. Бұлшықет биопсиясының деректері

| | |
|---|--|
|  | <p>6.2 сурет H&E боялуы кезінде: талшықтардың өлшемі орташа ауқымда, диаметрі 20 микроннан 80 микронға дейін ауытқып тұрады. Бірнеше некроздалған және бірнеше регенерацияланатын талшық байқалады. Кейбір талшықтардың ішкі ядролары бар. Орташа эндомизиальді фиброз байқалады.</p> |
|  | <p>6.3 сурет. MGT боялуы кезінде: бұлшықеттердің қызыл талшықтарының үзілуі (RRF), жиектерінде малиндік емес таяқшалар мен вакуольдер байқалмайды. Бұл биопсия шеткері жүйкені қамтымайды</p> |
|  | <p>6.4 сурет. NADH-TR боялуы кезінде: кейбір некроздайтын талшықтардан бөлінетін межмиофибриллалық торлар болады.</p> |
|  | <p>6.5 сурет. СДГ боялуы кезінде: қан жүретін тамырлар СДГ-ге (SSV) қарқынды реакциямен көрінбейді.</p> |

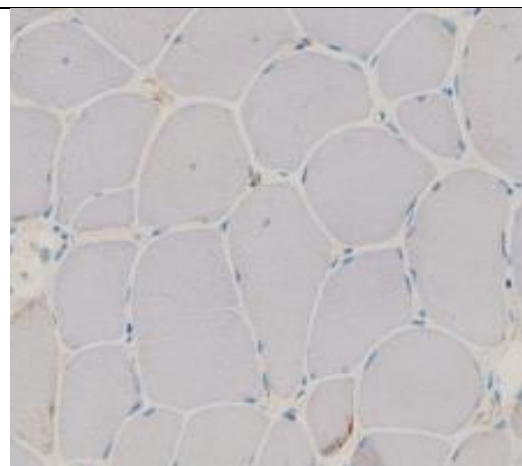


6.6 сурет. АТФазамен боялуы кезінде: талшықтар типтерінң топтасуы байқалмайды. 1, 2А, 2В және 2С типті талшықтар 40%, 35%, 15% және 5% құрайды.

Иммуногистохимия



Дисферлин экспрессиясы қалыпты



Біздің жағдайымызда дисферлин экспрессиясы жоқ

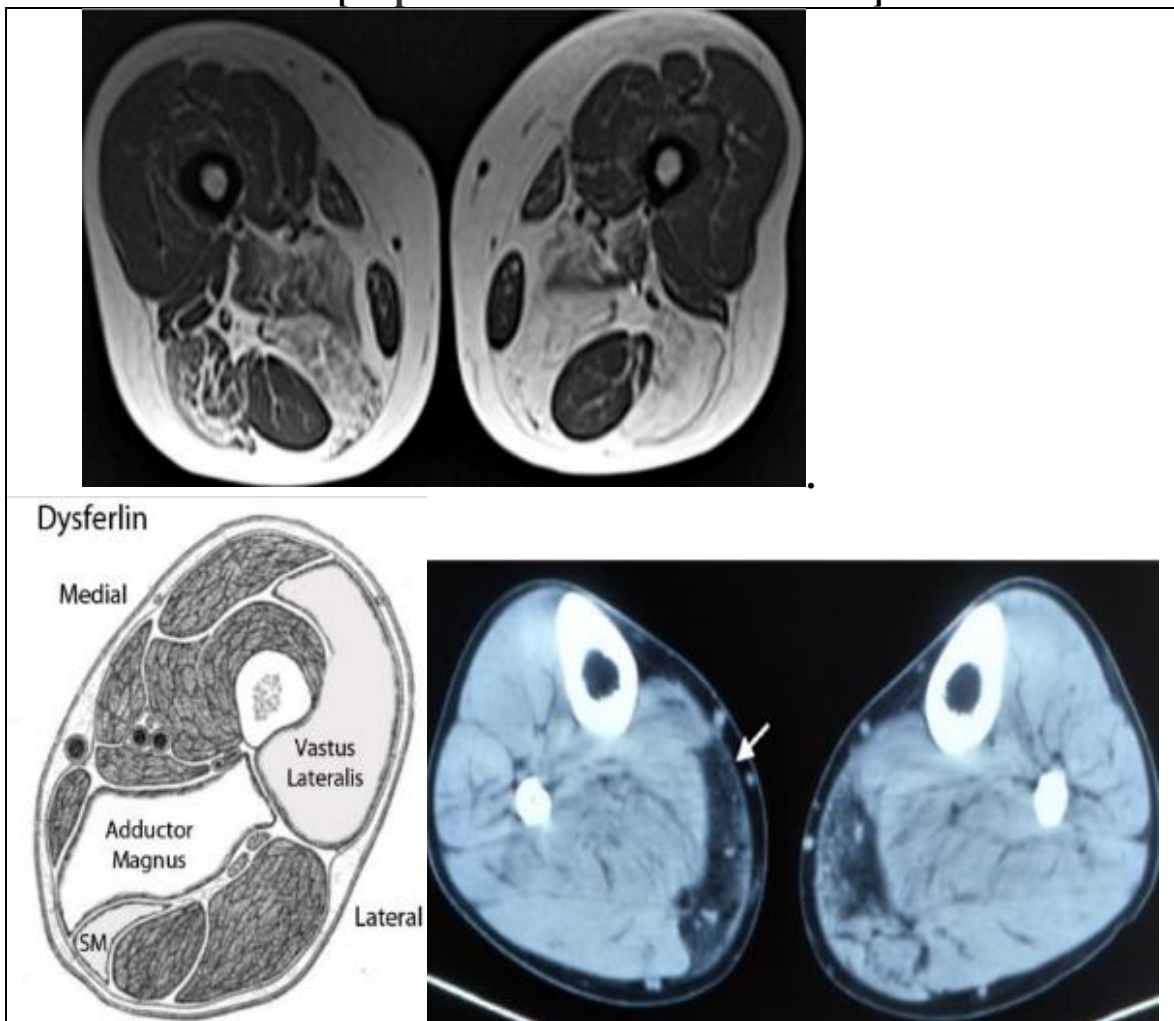
Келесілермен миопатиялық өзгерістер:

1. Талшықтар өлшемінің өзгерісі, орташа
2. Некроздалған және регенерацияланатын талшықтар, сәйкесінше бірнешеу
3. 2С типті талшықтар, аздаған мөлшерде

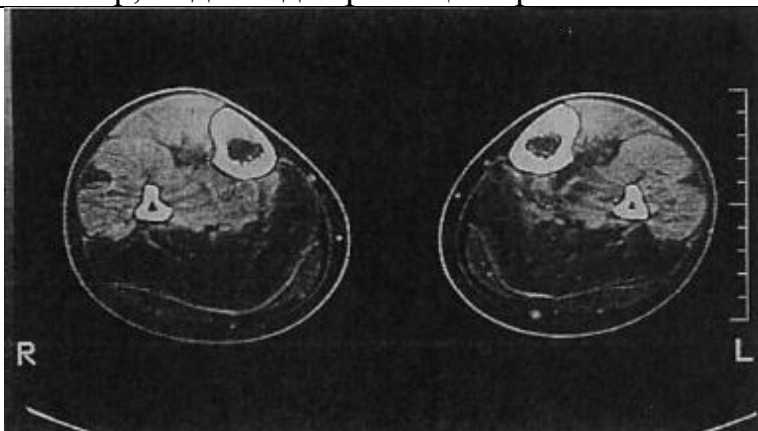
Жоғарыда келтірілген деректер бұлшықеттің ауырлығы жеңіл дәрежелі, созылмалы дистрофияны көрсетеді. Түбегейлі диагноз ИГХ негізінде қойылады. ИГХ нәтижелерімен бірге бұл деректер дисферлинопатия диагнозына сәйкес келеді.

МРТ-да балтыр бұлшықеттері жоқ, бұл да дисферлинопатия диагнозына сәйкес келеді.

6.8 сурет. Визуализациялау зерттеулерінің деректері
 [https://neuromuscular.wustl.edu]



Қол: иық бүккіші
Жамбас: кіші бөксе бұлшықеті
Сан: әкелетін бұлшықеттер: жалпақ бұлшықеттер; жартылай жарғақты бұлшықеттер
Аяқ: балтыр, медиальді бұлшықеттер



6.9 сурет. Біздің жағдайымыздағы бұлшықеттердің компьютерлік томографиясы

Осы жағдай бойынша негізгі тұжырымдар:

1. 30 жас, ер адам
2. Негізгі шағымы: жүріс-тұрыстың бұзылуы
3. Медициналық тексеру: аяқтардың дистальді бөліктеріндегі жеңіл әлсіздік, тұра алмайды немесе аяғының ұшымен жүре алмайды, балтыр бұлшықеттеінің атрофиясы. Проксимальді бұлшықеттердің аздаған әлсіздігі. Саусақ бұлшықеттерінің әлсіздігі немесе бет бұлшықеттерінің зақымданулары байқалмайды. Ахилл сіңірінің рефлекстері төмендеген.
4. КФК: деңгейі жоғары 4800 ХБ/л (нормада <189)
5. Бұлшықеттердің компьютерлік томографиясы: балтыр бұлшықеттеріндегі май өзгерістері
6. Бұлшықеттердің биопсиясы және ИГХ: созылмалы миопатиялық ауру, дисферлин экспрессиясы жоқ.

Жоғарыда келтірілген деректердің барлығы дисферлинопатияға (LGMD2B) сәйкес келеді

Дисферлинопатияға шолу [26]



6.1 кесте. Дисферлинопатияның жіктелуі

Дисферлинопатия диагнозы ауруды білдіретін клиникалық көріністері бар, және молекулалық-генетикалық зерттеудің көмегімен анықталған биаллельді *DYSF* патогенді нұсқалары бар топта қойылады.

| 6.2 кесте. Негізгі фенотиптері [Izumi et al., 2020] | |
|--|--|
| <p>Миошидің бұлшықет дистрофиясы (МБД)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ортаңғы немесе кейінгі балалық шақтағы немесе ерте ересектік кезеңдегі манифестациясы; ауру манифестациясы үшін орташа жас шамасы — 19,0 жас • Дистальді бұлшықеттердің бастапқы және басым әлсіздігі, аяқ-қолдарды, әсіресе, балтыр бұлшықеттерін (яғни, балтырдың және қамбалатәрізді бұлшықеттерді) қамтиды • Баяу үдеуі • Қан сарысуындағы КФК концентрациясының жоғарылауы, көбінесе нормадан 10-100 есе жоғары; КФК орташа деңгейі: 8,940 ХБ/л • Көбінесе ЭМГ-дағы миогендік паттерн | <p>Аяқ-қол-белдің 2В типті бұлшықет дистрофиясы (LGMD2В)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бастапқыдағы басым әлсіздік және жамбас бұлшықеттері мен иық белдеуінің атрофиясы • Кейінгі жасөспірімдік кезеңдегі немесе кешірек білінетін, аяқтардың проксималді бұлшықеттеріндегі манифестациясы • Баяу үдеуі • Қан сарысуындағы КФК концентрациясының қатты жоғарылауы • Дистальді бұлшықеттердің зақымдануы, клиникалық қадағалау кезінде анықталмаған және мұқият тексеру немесе бұлшықеттердің КТ мен МРТ сияқты қосымша зерттеулер кезінде анықталған |
| Минорлық фенотиптер | |
| Симптомсыз гиперкреатинкиназемия | Үлкен жіліншік сүйегінің алдыңғы тобының бастапқы зақымдануымен дистальді миопатия (DMAT) |
| <p>тек қан қарысуындағы КФК концентрациясының ғана айқын жоғарылауымен сипатталады</p> | <p>көбінесе, аяқтарды, әсіресе, аяқтың алдыңғы бөлігінің бұлшықеттерін зақымдайтын, дистальді бұлшықеттердің бастапқы әлсіздігімен сипатталады</p> |

6.3-кесте. Фенотиптерді таңдаулы белгілері бойынша салыстыру [26]

| Белгісі | MMD | LGMD2В |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Пайызы | 49,8% ¹ | 39,2% ¹ |
| Ауру манифестациясының орташа жасы (диапазоны) | 22,1 жас ¹ (10-48) | 28,2 жас ¹ (10-63) |
| Өлшегішті пайдалану қажет болған орташа жас (манифестациядан кейінгі жылдар) | 35,5 жас ² (16 жас) | 39,3 жас ² (13,6 жас) |
| Адам мүгедектер арбасына таңылған | 42,8 жас ² | 45,1 жас ² |

| | | |
|--|--------------------|--------------------|
| кезең (аурудың манифестациясынан кейінгі жылдар) | (22,8 жас) | (21,4 жас) |
| КФК орташа деңгейі | 4 440 ¹ | 3 481 ¹ |
| Жүрек тарапынан бұзылулар | 3,6% ³ | |
| Тыныс мүшелері тарапынан бұзылулар | 22,8% ³ | |

Дифференциалды диагностика

1. Басқа LGMD — гендер панелінің көмегімен ажыратуға болады
2. Дистальді миопатиялар (төмендегі кесте)
3. Дистрофинопатиялар (ДБД/ББД) — бір жасында, DMD геніндегі мутация, КФК деңгейі өте жоғары

6.4-кесте. Дистальді миопатияның дифференциалды диагностикасы [26]

| Ген | Ауру | Тұқым қуалаудың типі | Аурудың манифестациясы кезіндегі орташа жас шамасы (жас) | Бастапқыда зақымданған бұлшықеттер тобы | Қан сарысуындағы креатинкиназа концентрациясы | Бұлшықеттердің биопсиясы |
|-----------------------------|---|----------------------|--|---|--|--|
| <i>GNE</i> | Миопатия <i>GNE</i> (Нонақтың дистальді миопатиясы) | АР | 20-40 | Аяқтардың алдыңғы бөлігі | Норма немесе ↑; әдетте нормадан <4 есе жоғары | Жиектемедегі вакуольдер |
| <i>LDB3</i> (<i>ZASP</i>) | Миофибриллярлық миопатия 4 (ОМІМ 609452) | АҚ | >40 | Аяқтардың алдыңғы бөлігі | Қалыпты немесе сәл ↑ | Вакуольдік және миофибриллярлық миопатия |
| <i>MATR3</i> | Бүйірлік амиотрофиялық склероз 21 (бұрын МРD2) (<i>ALS</i> шолуын қараңыз) | АҚ | 35-60 | Асимметриялы сирақтар мен қолдар; дисфония | Нормадан 1-8 есе жоғары | Жиектемедегі вакуольдер |
| <i>MYH7</i> | Лэйнг дистальді миопатиясы | АҚ | <5 | Жіліншікті және аяқтың бас бармағын жазғыштар | Әдетте қалыпты; сирек жағдайда нормадан 8 есе жоғары | Алдыңғы асықты жілік бұлшықеттеріндегі талшықтардың I типті атрофиясы; проксимальді бұлшықеттердегі диспропорция |
| <i>MYO7</i> | Миофибриллярлық миопатия 3 (ОМІМ 609200) | АҚ | >40 | Артқы > алдыңғы аяқтардағы | Аздап ↑ | Вакуольдік және миофибриллярлық миопатия |
| <i>TIA1</i> | Веландердің | АҚ АР | >40 | Аяқ басының | Қалыпты | Жиектемедегі вакуольдер |

| | | | | | | |
|-----|--|----|-----|--|----------------------|----------------------------|
| | дистальді миопатиясы (ОМІМ 604454) | | | ішкі бұлшықеттері және саусақтарды жазғыштар | | |
| ТТН | Удд дистальді миопатиясы — жіліншік бұлшықетінің дистрофиясы | АҚ | >30 | Аяқтардың алдыңғы бөлігі | Қалыпты немесе сәл ↑ | Жиеектемедегі ± вакуольдер |

Емі

Манифестациясы кезіндегі емделуі: Дисферлинопатияның мақұлданған емі жоқ. Емі тек симптоматикалық. Оны әр пациент үшін жекелей және нақты бір қосалқы типке байланысты таңдау қажет. Жекелей емдеу физиотерапияны, қозғалуға арналған қосымша құралдарын қолдануды, ортопедиялық асқынулар кезіндегі хирургиялық араласуды, тыныс алуды демеуге арналған құралдарды және әлеуметтік және эмоционалды қолдауды қамтуы мүмкін.

Қадағалау: Бұлшықет күшін, функционалдық күйін, күнделікті белсенділікті, буындардағы қозғалыс көлемін, тепе-теңдік пен сыртқы тыныс алу функциясын және жүрегі зақымданған адамдарда кардиомиопатия белгілерінің болуын жыл сайынғы бақылау.

Қарастырылмауы тиіс заттар / жағдайлар: Семіздікке ұшырамау үшін салмақты бақылау

7 жағдай. "Сылбыр бала" синдромы

Жағдайдың сипаттамасы 1 жас 4 ай, ер бала

Пациент дені сау және қан жағынан туыстығы жоқ ата-ананың екінші баласы. Ол әдеттегі, өздігінен босанудың нәтижесінде туылған. Перинаталдық және неонаталдық кезеңдерде ешқанда қиындықтар туындамаған. 7 айында баланың сылбырлана бастағаны, басын нашар ұстайтыны және тосын қимылдары байқалған. Сол жағдайы сақталған, кейінірек 15 айында ол тексеру үшін ауруханаға жатқызылған.

Даму сатыларында: 6 айында басын ұстауының және 1 жасында аунай алуының тежелгені анықталған:

Тексеру сәтінде ол өздігінен отыра алмады, бірде-бір мағыналы сөз айта алмады.

Неврологиялық тексеру кезінде балада бақа позасындағы және төңкерілген U әрпі позасындағы таралған гипотония анықталды. Тосын қимылдары байқалды, бірақ әлсіз болды. Балтыр бұлшықеттерінің гипертрофиясы немесе буындардың контрактуралары байқалмады. ТСР төмендеген. Мишықтық симптомдар анықталмады. Мұқият офтальмологиялық тексеруден ешқандай ауытқу анықталмады.

КФК — 137 ХБ/л (норма 12-79), лактат пен пируват нормада;
 Бұлшықеттердің КТ: бұлшықеттің жайылған атрофиясы;
 Миға жасалған МРТ: мишықтық атрофия

7.1-кесте. Бастапқы талдау кезіндегі ықтимал аурулар

| | жақтайтындар | қарсы |
|---------------------------------|--|--|
| ЖБА | Сылбырлық, жайылған гипотония, пбасын нашар ұстайды, аздаған тосын қимылдар, ТСР төмендеуі КТ: бұлшықеттің жайылған атрофиясы | Баяу даму Мишық атрофиясы |
| Туа біткен миопатия | Сылбырлық, гипотония, басын нашар ұстайды, балтыр бұлшықеттерінің гипертрофиясы жоқ, ТСР төмендеген, КФК деңгейі 137 Б/л (нормада 12-79) | Буын контрактурасы жоқ МРТ: мишық атрофиясы, КТ: бұлшықеттің жайылған атрофиясы |
| Туа біткен миастениялық синдром | Бұлшықет әлсіздігі жоқ, тек гипотония | 7 айға дейін қалыпты дамыған |

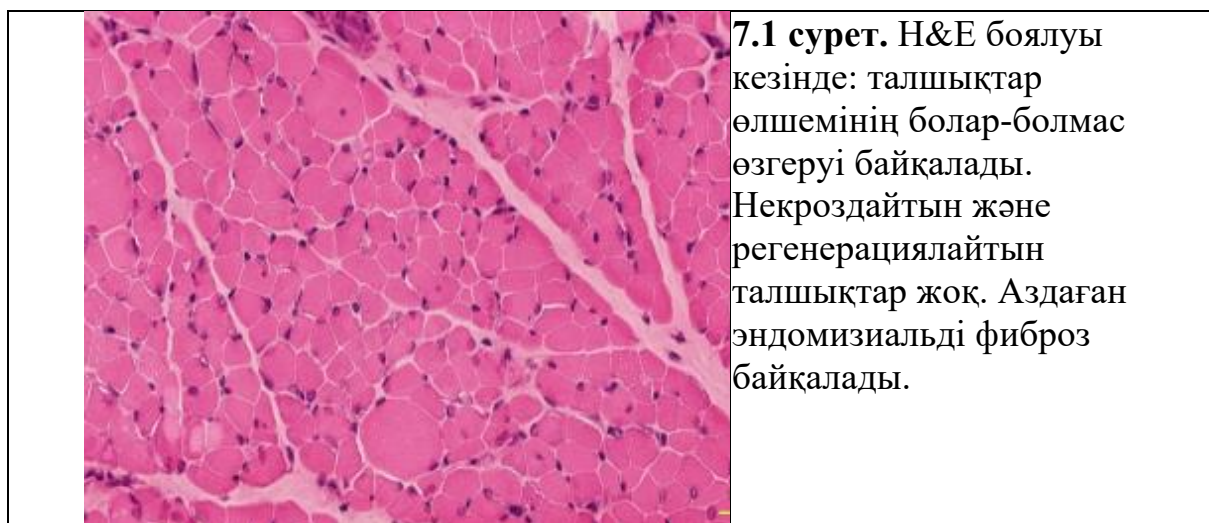
7.2-кесте. Дифференциалдық диагностика [27]

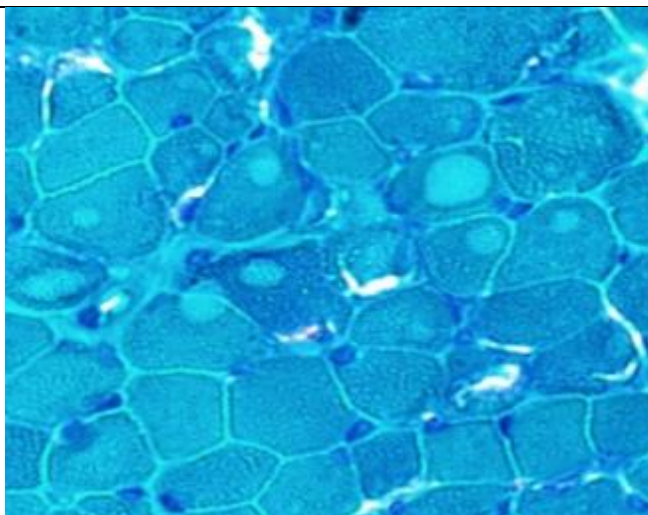
| Ауру | Диагностардың ұқсастығы | Айырмашылықтар | Диагностикалық тест |
|----------------------------------|---|--|--|
| Жұлын бұлшықеттерінің атрофиясы | Сылбыр сәби немесе бұлшықет әлсіздігі бар сәби Тыныс мүшелері мен бульбарлық функцияның зақымдануы. Контрактуралар (ЖБА1) | Птоз және бет бұлшықеттерінің әлсіздігі жоқ. Терең сіңір рефлексдер. Тіл фасцикуляциясының, полиминимиоклонустың болуы | ЖБА-ға генетикалық талдау |
| Туа біткен миотониялық дистрофия | Сылбыр сәби немесе бұлшықет әлсіздігі бар сәби Тыныс мүшелері мен бульбарлық функцияның зақымдануы. Контрактуралар. Птоз және бет бұлшықеттерінің әлсіздігі | Анасы миотониялық дистрофиядан зардап шегіп жүрген (диагнозы анықталмауы мүмкін) ЭМГ — жүйкелердің қайта стимуляциялануы төмендеген (RNS) немесе аномальді ауытқулар/блокадалар байқалмайды | Миотониялық дистрофияға қатысты генетикалық талдау |
| Туа біткен | Сылбыр сәби | Бұлшықеттердің | Бұлшықеттердің |

| | | | |
|--|---|---|--|
| миопатия/бұлшықет дистрофиясы | немесе бұлшықет әлсіздігі бар бала Тыныс жолдарының және бульбарлық функцияның зақымдануы Контрактуралар Бет бұлшықеттерінің әлсіздігі Птоз байқалуы мүмкін | биопсиясы кезіндегі өзіне тән ауытқулар ЭМГ — RNS төмендеуі немесе аномальді ауытқулар /блокадалар байқалмайды | биопсиясы Бұлшықеттердің MPT Генетикалық зерттеулер |
| Митохондриялық миопатия | Сылбыр сәби немесе бұлшықет әлсіздігі бар бала Тыныс жолдарының және бульбарлық функцияның зақымдануы Контрактуралар Птоз және бет бұлшықеттерінің әлсіздігі | Басқа жүйенің зақымданулары болуы мүмкін ЭМГ— RNS төмендеуі немесе аномальді ауытқулар /блокадалар байқалмайды | Бұлшықеттердің биопсиясы Генетикалық зерттеулер |
| Миастения гравис | Патологиялық бұлшықет әлсіздігі, тыныс жолдарының және бульбарлық функцияның зақымдануы, птоз және бет бұлшықеттерінің әлсіздігі ЭМГ — RNS төмендеуі немесе аномальді ауытқу /блокада | Ауру манифестациясының жасы (сирек жағдайда 12 айға дейін). Отбасылық анамнезде болмаған Тобық буынын сырт жағына қарай бүккен кезде әлсіздік болмайды Птоз асимметриялы болуы мүмкін | Антиденелер (Радиоиммундық және жасушалық талдау, егер болса) AChR, MUSK және LRP4 |
| Жаңа туған нәрестелердегі миастения гравис | Бұлшықет әлсіздігі бар сылбыр нәресте Тыныс жолдарының және бульбарлық функцияның зақымдануы Птоз және бет бұлшықеттерінің әлсіздігі ЭМГ — RNS төмендеуі немесе аномальді ауытқу /блокада | Анасында миастения гравис болған (диагнозы анықталмауы мүмкін) | Анасында антиденелерге талдау жүргізілген |
| Аяқ-бел бұлшықеттерінің дистрофиясы | Проксимальді бұлшықеттердің әлсіздігі Тыныс жолдарының зақымдануы Ауыр | ЭМГ — RNS төмендеуі немесе аномальді ауытқулар/блокадалар байқалмайды | Бұлшықеттердің биопсиясы Бұлшықеттердің MPT Генетикалық |

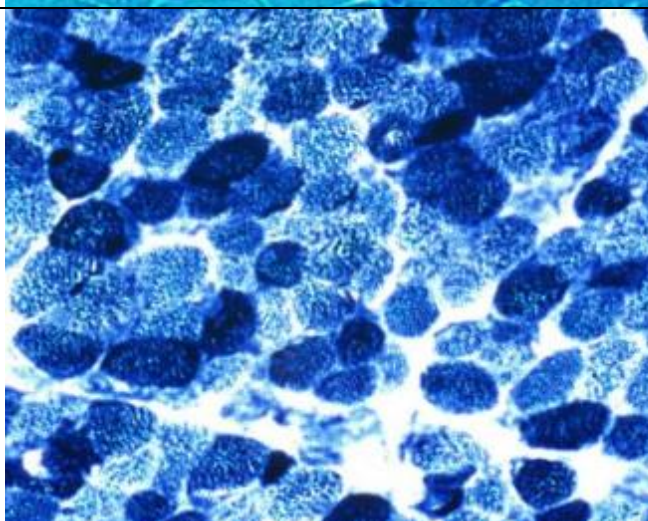
| | тұқым қуалаушылық | | зерттеулер |
|------------------------------|---|--|------------------------|
| Созылмалы шаршау синдромы | Анамнезде белсенді ірі немесе ұсақ моторика жағдайында қажудың болуы Осының алдындағы қимыл-қозғалыс функциясының айқын қалыпты кезеңі, симптомдарының манифестациясына дейін | Формальді тексеру кезінде бұлшықет әлсіздігі; птоз немесе бет бұлшықеттерінің әлсіздігі; ЭМГ-де ауытқулар болмаған | Клиникалық диагностика |
| Гипермобильділік синдромдары | Анамнездегі, белсенді ірі және ұсақ моторика кезіндегі қажығыштық | Формальді тексеру кезінде бұлшықет әлсіздігі; птоз немесе бет бұлшықеттерінің әлсіздігі; ЭМГ-де ауытқулар болмаған | Клиникалық диагностика |

Бұлшықет биопсиясының деректері (7 сурет)

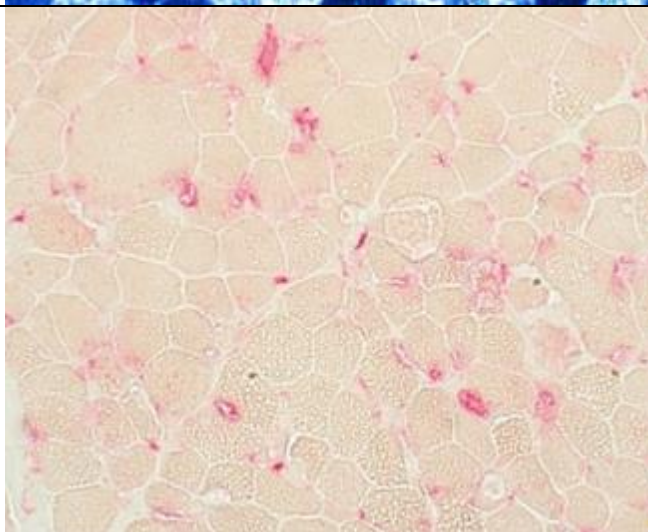




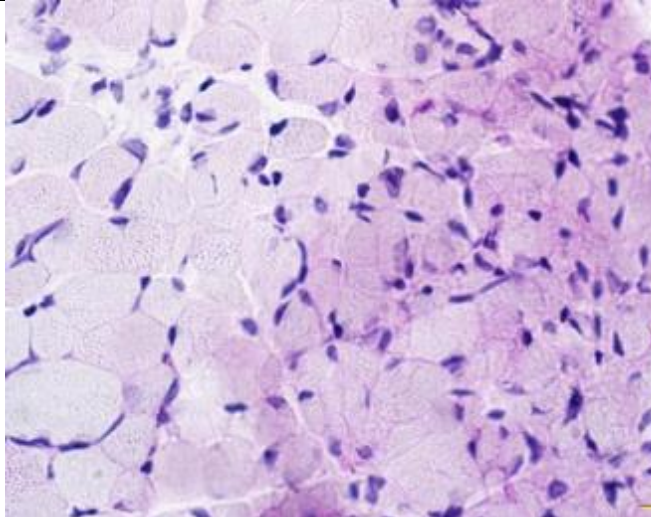
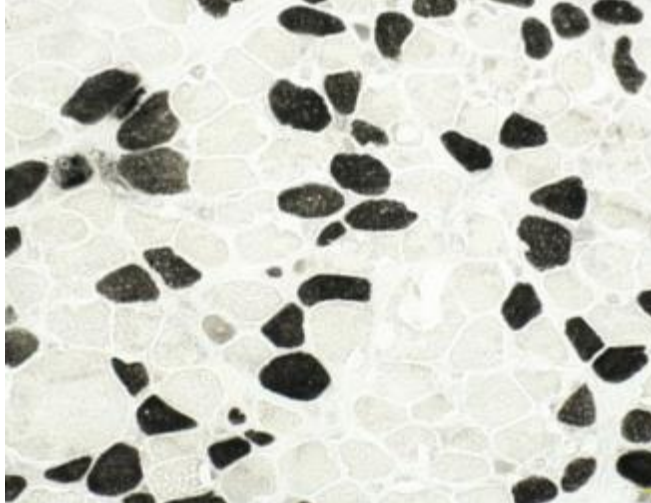
7.2 сурет. mGT боялуы кезінде: жиектерінде вакуольдері бар талшықтардың аздаған мөлшері байқалады* (қызыл сызықтар). Малиндік емес денелер мен RRF байқалмайды. Шеткері жүйке бұл сегментке кірмейді.



7.3 сурет. NADH боялуы кезінде: кейбір талшықтарда миофибриллааралық торыдыраған



7.4 сурет. Қшқыл фосфатазамен боялуы кезінде: жиектердегі талшықтарда қызыл жарғақша байқалады*

| | |
|--|--|
|  | <p>7.5 сурет. Шифф реактивімен боялуы кезінде*: талшықтарда гликоген концентрациялары байқалмайды.</p> |
|  | <p>7.6 сурет. АТФазамен боялуы кезінде: 1 типті талшықтардың атрофиясы*, 2С типті талшықтардың аздаған мөлшері, талшықтардың типі бойынша топтасуы байқалады.</p> |

* Талшықтардың атрофиясына қатысты ескертпелер

1 типті селективті атрофия туа біткен бірнеше миопатия мен миотониялық дистрофия кезінде кездеседі. Нақты бір типке тән гипертрофия айтарлықтай сирек кездеседі, бірақ 2 типті гипертрофия туа біткен миопатиялар кезіндегі 1 типті атрофиямен бірлесе туындауы мүмкін. Алайда, жұлын бұлшықеттерінің атрофиясы кезіндегі гипертрофияланған талшықтар тобы көбінесе 1 типке жатады. Талшықтардың гипертрофиясы және 2 типті талшықтардың ұлғаюы ерлердің бұлшықеттері (2 типті талшықтар 1 типті талшықтардан үлкен болатын) мен әйелдердің бұлшықеттері арасындағы қалыпты айырмашылықпен (шамамен тең өлшемді) түсіндірілуі мүмкін.

*Вакуольдер түрлі аурулар кезінде байқалуы мүмкін, және олардың типтері әр түрлі болады. Көбінесе олар жасушаішілік денелерді қамтыған миозит миофибрилалық миопатиялар, дистальді миопатиялар, гликогеноз және мерзімдік салдану кезінде кездеседі, әйтсе де, үлгіде вакуольдердің болмауы бұл диагноздарды жоққа шығармайды. Вакуольдерді жарғақша басып тұрады, және Х-хромосомамен байланысты екі ауру вакуольдердің шамадан тыс аутофагиясымен сипатталады, біреуі Хq28-бен байланысты

(Kalimo et al., 1988), ал екіншісі Lamp2 геніндегі, сондай-ақ, X-хромосомадағы мутациялардан туындаған (Nishino et al., 2000).

Вакуольдерде, әсіресе, шет жақтарында солармен байланысты базофильді түйіршіктілік болуы мүмкін. Жиектемедегі вакуольдің бұл типі дистальді миопатиялар мен миофибриллалық миопатияларды қоса, жасушаішілік денелерді қамтитын миозитке тән. Гликогеноз кезінде, әдеттегі боялуынан гликоген жинақталған орындарда вакуольдер анықталады (V типті Мак-Ардл ауруы, Помпе ауруы) [21]

Биопсия деректері бойынша қорытынды:

1. Талшықтар өлшемінің өзгеруі, болар-болмас
2. Жиектерінде вакуольдері бар талшықтар, аздаған мөлшерде
3. Жеңіл дәрежелі эндомизиальді фиброз

Жоғарыда келтірілген деректер созылмалы миопатиялық өзгерістерді білдіреді. Түбегейлі диагноз генетикалық талдаудың негізінде қойылады.

SIL1 генінің мутациясы анықталды!

Осы жағдайда ескерілетін негізгі сәттер:

1. Бала, 1 жас 4 ай.
2. Дамудың тежелуі: 6 айда басын ұстауы және 1 жаста аунауға қабілеттілігі, өздігінен отыра алмады, мағыналы сөздер айта алмады.
3. Неврологиялық тексеру: бақа позасындағы және төңкерілген U әрпі позасындағы жайылған гипотония. Тосын қимыл-қозғалыстар әлсіз. ТСР төмендеген.
4. КФК 137 ХБ/л (норма 12-79);
5. Бұлшықеттердің КТ:бұлшықеттің жайылған атрофиясы; миға жасалған МРТ: мишықтық атрофия
6. Бұлшықеттердің биопсиясы: созылмалы миопатиялық өзгерістер (талшықтар өлшемінің болар-болмас өзгеруі; жиектерінде вакуольдері бар кейбір талшықтар; орташа эндомизиальді фиброз, 1 типті талшықтардың атрофиясы)
7. SIL1 генінің мутациясы



Маринеску-Шегрен синдромы

Әдебиеттерді шолу [27]

Маринеску-Шегрен синдромы (MSS) (MIM 248800) — бұрыннан белгілі, аутосомалық-рецессивті тип бойынша тұқым қуалайтын және балалық шақта туындайтын және миды, көз бен қаңқа бұлшықеттерін зақымдайтын мультижүйелік ауру.

Екіжақты катаракталардың, атаксия мен ақыл-ой кемістігінің клиникалық триадасы байқалды (Moravcsik, 1904; Marinesco et al., 1931; Sjogren, 1947).

Патологоанатомиялық зерттеулерден және миды визуализациялаудан мишық атрофиясы анықталды (Todorov, 1965; Georgy et al., 1998).

Қосымша белгілері гипергонадотроптық гипогонадизм, қаңқа аномалиялары және бойдың аласалығы болып табылады (Berg және Skre, 1976; Brogdon et al., 1996).

Пациенттердің көпшілігі ауыр мүгедектер болғанымен, Маринеско-Шегрен синдромы кезінде өмір сүру ұзақтығы айтарлықтай қысқармайды (Anttonen et al., 2005).

Диагностика/зерттеулер

Диагноз типтік клиникалық көріністері және/немесе молекулалық-генетикалық тестілеу кезінде анықталған *SIL1* биаллельдік патогендік нұсқалары бар пациентте қойылады**.

MSS үшін бұлшықеттердің биопсиясы кезіндегі электронды-микроскопиялық ультрақұрылымдық өзгерістер тән деп есептеледі*.

Емі

Көріністерін емдеу: Бұлшықеттердегі көріністердің, әдетте балалар немесе ересектер неврологтары, физиотерапевттер және/немесе емдік дене шынықтыру мамандары жүргізетін симптоматикалық емі; жекелей даму ерекшеліктерінің қажеттіліктеріне бейімделген білім беру бағдарламалары; қажеттілігіне қарай катарактаны алып тастау; жыныстық жетілуі күтілетін уақытта жыныс бездерінің бастапқы жеткіліксіздігі кезіндегі орынбасушы гормональді ем.

Қадағалау: Балалар немесе ересектер неврологына және физиотерапевтте және/немесе емдік дене шынықтыру маманында жүйелі түрде қадағалауда болу; сәби кезінен бастап жүйелі түрде офтальмологиялық тексеруде болу.

Генетикалық консультация

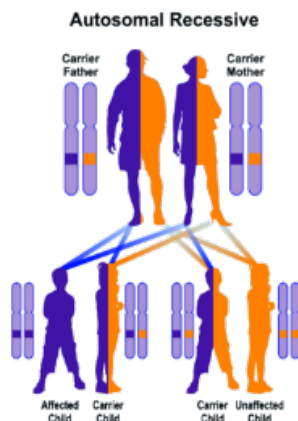
Маринеску-Шегрен синдромы (MSS) аутосомалық-рецессивтік тип бойынша тұқым қуалайды.

Науқас баланың ата-анасы облигаттық гетерозиготалар және, сәйкесінше, бір патогендік нұсқасының тасымалдаушылары болып табылады.

Бойға бала біткен сәтте инфекция жұқтырған әрбір адамда 25% жұқтыру ықтималдығы болады, 50%-ында симптомсыз тасымалдаушылық ықтималдылығы болуы және 25%-ы инфекция жұқтырмаған болуы және тасымалдаушы болмауы мүмкін.

Егер отбасында патогендік нұсқалардың бар екендігі жөнінде ақпарат болса, қауіп тобындағы туыскандарында тасымалдаушылыққа тест, сондай-ақ, пренатальді және имплантация алдындағы генетикалық тестілеуді жүргізуге болады.

7.7 сурет. Ауtosомды-рецессивті тұқым құлау схемасы



Диагностикасы

Ауруды білдіретін клиникалық көріністер

Келесі клиникалық көріністер Маринеско-Шегрен (MSS) синдромының бар екендігін көрсетеді:

1. Мишық атрофиясымен, дизартриямен және нистагммен жүретін мишық атаксиясы
2. **МРТ.** Әдетте, мидың сыңарларындағыға қарағанда, мишық өзегінде айқынырақ болатын мишық атрофиясы
3. Бастапқы манифестациямен жүретін (туа біткен болмаса да) катаракталар
4. Миопатия, бұлшықет әлсіздігі және гипотония
5. **Қан сарысуындағы КФК концентрациясы.** Денгейі қалыпты немесе орташа жоғары (әдетте, нормадан 2-4 есе артық)
6. **ЭМГ.** Тек миопатиялық белгілер
7. **Бұлшықеттердің биопсиясы**

Жарық микроскопиясы. Жарық микроскопиясы кезінде бұлшықет талшықтары өлшемінің өзгеруі, атрофиялық талшықтар, май тінінің орнын басу және жиектерде вакуольдердің түзілуі

Электрондық микроскопия. Аутофагиялық вакуольдер, жарғақшалық шиыршықтар және ядролармен байланысты электрондық-тығыз екі жарғақшалы құрылымдар (MSS спецификалық ультрақұрылымыдық ерекшелігі) [Krieger et al., 2013]

Қосымша сипаттамалары:

1. Психомоторлық дамудың тежелуі
2. Гипергонадотроптық гипогонадизм (яғни, жыныс бездерінің бастапқы жеткіліксіздігі)
3. Бой аласалығы
4. Сколиоз; алақан сүйектерінің, табан сүйектерінің және саусақтар фалангілерінің қысқаруын; ұршық буынның дисплазиясын; жалпақ-

вальгустық табанды; және шыбық тәрізді төмті қоса, қаңқаның түрлі аномалиялары.

Маринеско-Шегрен синдромының қысқаша сипаттамасы [28]

1. Маринеско-Шегрен синдромы (MSS) мишық атрофиясымен, дизартриямен, нистагммен, бастапқы (туа біткен болмаса да) катарактамен, миопатиямен, бұлшықет әлсіздігімен және гипотониямен жүретін мишық атаксиясымен сипатталады.
2. Қосымша белгілері психомоторлық реакциялардың тежелісін, гипергонадотроптық гипогонанизмді, бой аласалығын және қаңқаның түрлі аномалияларын қамтуы мүмкін.
3. MSS бар балаларда әдетте, кішкентай сәбилердегі бұлшықет гипотониясы; 10 жастан бастап дистальді және проксимальді бұлшықеттердің әлсіздігі байқалады.
4. Кейінірек діндік атаксияның, дисдиадохокинезияның, нистагмның және дизартрияның мишықтық көріністері байқала бастайды.
5. Қимыл-қозғалыс функциясының нашарлауы бірнеше жыл бойы үдейді, содан соң тұрақтанады. Бұл үдеріс тоқтайтын кездегі жас шамасы мен ауырлық дәрежесін болжам айту мүмкін емес.
6. Катаракта жылдам дамуы мүмкін және әдетте, 10 жасқа дейінгі аралықта көз бұршағын алып тастауды қажет етеді.
7. Көптеген ересектерде мүгедектіктің ауыр түрлері болғанымен, MSS кезінде өмір сүру ұзақтығы қалыптыға жуық.

8 жағдай. GNE-миопатия

Жағдайдың сипаттамасы: 29 жас, ер ада

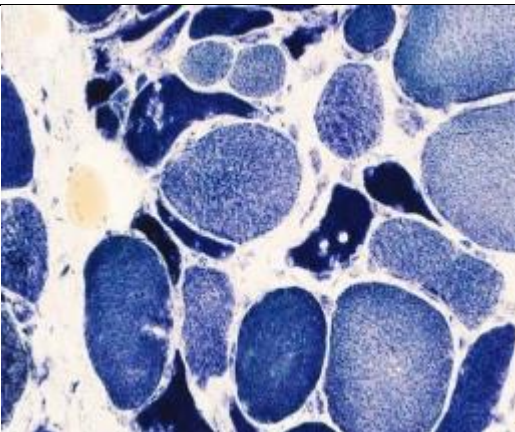
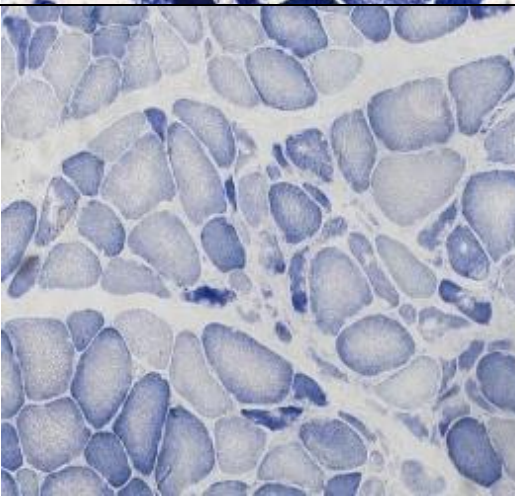

1. Негізгі шағымы: дистальді бұлшықеттердің әлсіздігі
 2. Анамнезі: жүйке-бұлшықет аурулары жоқ, қан араластығы жоқ
 3. Медициналық тексеру: көбінесе дистальді бөліктердегі бұлшықет әлсіздігі және атрофия. Төрт басты бұлшықетті қоспағанда, проксимальді бұлшықеттер де зақымданған. Бет бұлшықеттеріне де нұқсан келмеген. Қолмен көтеру қабілеті 10 кг (оң жақ) және 8,7 кг (сол жақ) құрады. Ол аяғының ұшымен де, өкшесімен де тұра алмады. Сонымен қатар, отырған қалпынан бөтен адамның көмегінсіз тұра алмайтын болды. Өздігінен жүре алады, бірақ баспалдақпен көтерілген кезде таянышына сүйенеді. ТСП төмендеген.
 4. Зертханалық зерттеулердің деректері: КФК 386 ХБ/л (норма: 62-287)
 5. ЭМГ: фибрилляциялар, күрт оң толқындар, бастапқы рекрутация, төмен амплитудалы және қысқа полифазалық бірліктер
 6. Бұлшықеттерге жасалған КТ: жіліншіктің және санның артқы беткейінің дистальді бөліктеріндегі бұлшықеттер атрофиясы Жамбастың төрт басты бұлшықетіне нұқсан келмеген.
-

8.1-кесте. Сырқатнама



Бұлшықет биопсиясының деректері (8 сурет)



| | |
|---|---|
|  | <p>8.3 сурет. NADH-TR боялуы кезінде: атрофияланған бұлшықет талшықтарын қоспағанда, миофибриллааралық торлар жақсы жымдасқан.</p> |
|  | <p>8.4 сурет. СДГ боялуы кезінде: СДГ-ге (SSV) қарқынды реакциямен қан жүретін тамырлар байқалмайды.</p> |
|  | <p>8.5 сурет. АТФазамен боялуы кезінде: талшықтардың орташа және айқын атрофиясы 1 типті талшықтарда да, 2 типті талшықтарда да байқалады. 2С типті талшықтардың аздаған саны байқалады.</p> |

8.2-кесте. *АТФаза көмегімен талшықты бояуды интерпретациялау

| | 1 типі | 2А типі | 2В типі | 2С типі |
|------------------|--------|---------|---------|---------|
| АТФаза 10,4-10,7 | ақ | қоңыр | қоңыр | қоңыр |
| АТФаза 4,6 | қоңыр | ақ | қоңыр | қоңыр |
| АТФаза 4,2 | қоңыр | ақ | ақ | қоңыр |

Патологиялық диагностика:

Миогендік өзгерістер:

- 1) Талшықтар өлшемінің орташадан айқын дәрежеге дейін өзгеруі
- 2) Некроздалған және регенерацияланатын талшықтар, сәйкесінше бірнешеу және аздаған мөлшерде
- 3) Ішкі ядролары бар талшықтар
- 4) Эндомизий фиброзы, орташадан айқын дәрежеге дейін
- 5) Жиіктерінде вакуольдері бар талшықтар, шашыраңқы
- 6) Цитоплазмалық денелермен талшықтар, аздаған мөлшерде
- 7) 1 және 2 типті талшықтардың орташадан айқын дәрежеге дейінгі атрофиясы
- 8) 2С типті талшықтар, аздаған мөлшерде

Жоғарыда келтірілген деректер миогендік ауруды білдіреді.

Клиникалық деректердің алынуы барысында GNE-миопатия диагнозының қойылу ықтималдығы жоғарылайды. GNE генінде мутация анықталған жағдайда, қосымша ИГХ-зерттеу мен генетикалық талдау жүргізу керек

Әдебиеттерді шолу [29]

GNE-миопатия (Ноаки миопатиясы) сиал қышқылының синтезіне қатысатын GNE генімен байланысты сирек кездесетін рецессивті бұлшықет дистрофиясы.

Диагнозды бірінші кезекте, кішкентай кезінде дистальді бұлшықеттердің әлсіздігі (сүйретілген табан) болған пациенттерде қарастыру керек (ауру манифестациясының басқа симптомдары да болуы мүмкін).

Ауру баяу дамиды, аяқтың немесе қолдың басқа бұлшықеттерін қамтиды, төрт басты бұлшықет айқын зақымдалады.

Зақымданған бұлшықеттердің әдеттегі биопсиясының нәтижелерінде жиіктердегі (аутофагиялық) вакуольдер, түрлі ақуыздардың агрегациясы және талшықтар өлшемінің өзгеруі байқалады.

Диагноз GNE генінің секвенациясы арқылы расталады.

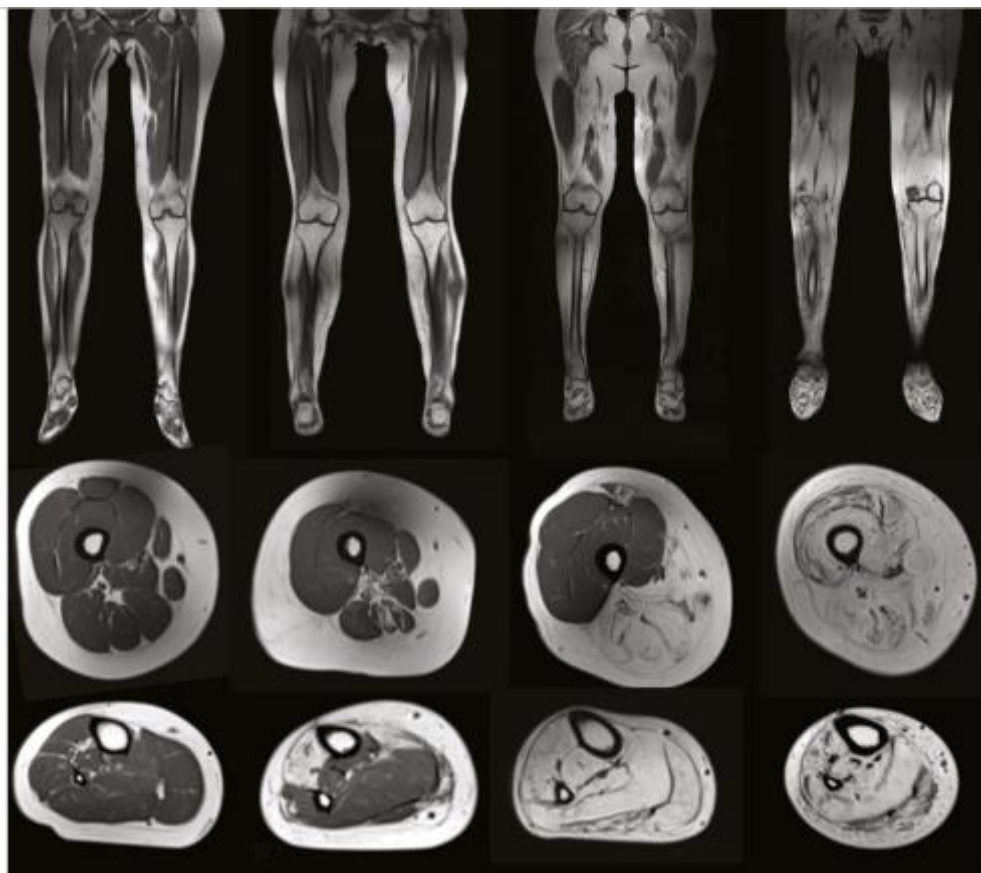
Өткен жылдар ішінде GNE-миопатияны түсіну мен емдеуде елеулі ілгерілеуге қол жеткізілді, алайда зерттеушілер тиімді емін әзірлеу үшін әлі де ақырғы мақсаттары жолында ізденуде.

Бұл тұқым қуалайтын миопатиялардың бірі, қазіргі уақытта бұған қатысты логикалық метаболизмдік емді бағалау жүргізілуде және белсенді түрде гендік терапия әзірленіп жатыр.

Қазіргі кезде GNE-миопатияны емдеудің ықтимал әдістеріне клиникалық сынақтар жүргізіліп жатқандықтан, GNE-миопатиясы бар пациенттерге диагноз дер кезінде қойылуы қажет.

Диагноздың ерте анықталуы мұндай емнің ең жоғары әсеріне қол жеткізуге көмектесуі және аталған пациенттерде үрейлену мен керексіз зерттеулер жүргізу қажеттілігін азайтуы мүмкін.

8.6 сурет. GNE-миопатия кезінде бұлшықетердің үдемелі зақымдануы [30].



GNE-миопатиясы бар, аурудың солдан оңға қарай үдеуімен пациенттердегі аяқ бұлшықеттерінің репрезентативті МРТ-суреттері. Бұлшықеттердің коронарлық T1-қалқымалы МРТ-кескіндері (жоғарыдағы суреттер). Жамбастың ортаңғы бөлігінің аксиальді T1-қалқымалы кескіндері (ортадағы суреттер). Жіліншіктің аксиальді T1-қалқымалы кескіндері (төмендегі суреттер). Алдымен аяқ бұлшықеттерінің үдемелі атрофиясы асықты жіліктің алдыңғы бұлшықетінде көрініс береді, содан соң балтыр бұлшықеттері мен санның артқы беткейі, және соңында, аурудың кейінгі сатыларында төрт басты бұлшықет қамтылады.

Қорытынды

Бұрын жасушаішілік денелерді қамтитын тұқым қуалайтын миопатия (HIBM) немесе Нонака миопатиясы ретінде белгілі GNE-миопатия бұлшықеттің сирек кездесетін, қаңқа бұлшықеттерінің үдемелі атрофиясымен сипатталатын аутосомалық-рецессивті ауруы болып табылады. Бұл аурудың таралуы, бағалаулар бойынша, 1 9:1 000 000 дейін құрайды.

Ақпаратты Genetics Home Reference (Генетика жөніндегі басты анықтамалық парақты (<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/inclusionbody-myopathy-2>) қоса, АҚШ Ұлттық кітапханасынан алуға болады.

Соңында, ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>) бүкіл дүние жүзі бойынша жүргізіліп жатқан, сыналатын пациенттерге қойылатын талаптарына және этикалық сараптама ережелеріне сәйкес келетін клиникалық зерттеулер туралы ақпарат береді.

9 жағдай. Жасушаішілік денелерді қамтитын миозит

Жағдайдың сипаттамасы: 68 жас, ер адам

Негізгі шағымы: аяқ бұлшықеттерінің әлсіздігі және қармау күшінің төмендеуі

Анамнез: қуықасты безінің қатерсіз гиперплазиясы

Отбасылық анамнезі: жүйке-бұлшықет аурулары жоқ, қан араластығы жоқ

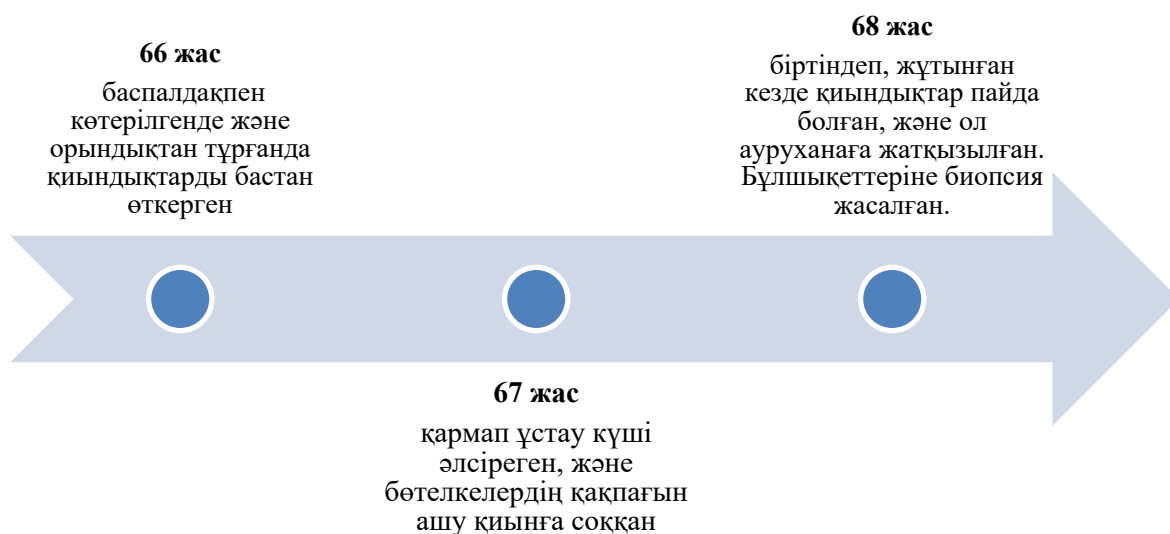
Медициналық тексеру: доминантаның проксимальді бөлігінде жеңіл әлсіздік байқалған. Қолмен көтеру қабілеті 19 кг (оң жақ) және 18 кг (сол жақ) құрады. Саусақтары мен төрт басты бұлшықеттері атрофияланған. Говерс симптомы байқалды. Өздігінен жүре алады, бірақ баспалдақпен көтерілген кезде таянышына сүйенеді. ТСР төмендеген. Мойын бұлшықеттерінің әлсіздігі байқалмады. Бет бұлшықеттерінің зақымдануынсыз. Сөйлеуі қалыпты. Қатты тамақтарды жұтқан кезде қиналады.

Зертханалық зерттеулердің деректері: КФК 378 ХБ/л (норма: 62-287)

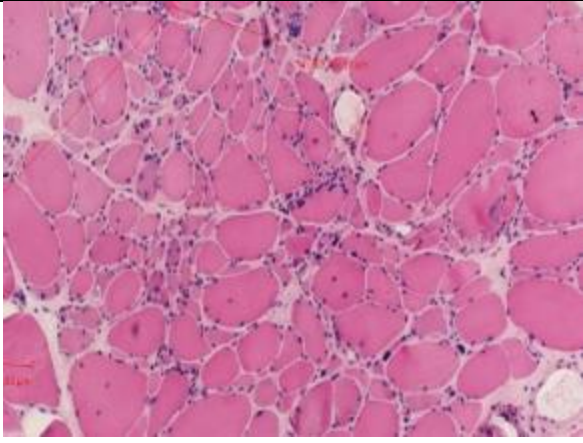

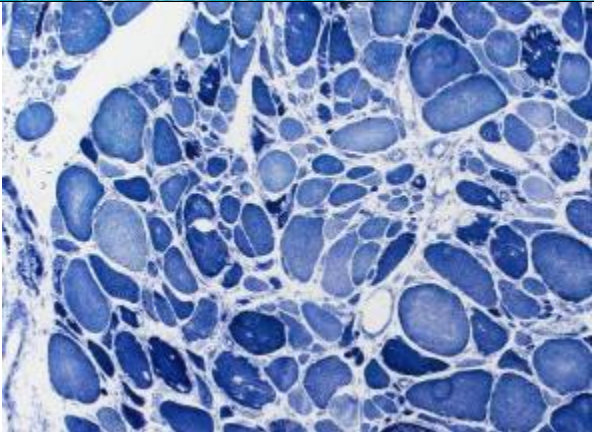
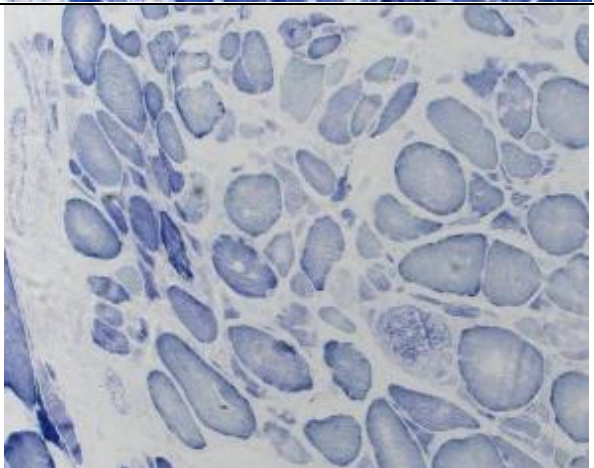
ЭМГ: иықтың екі басты бұлшықетіндегі және жамбастың тік бұлшықетіндегі миопатиялық өзгерістер

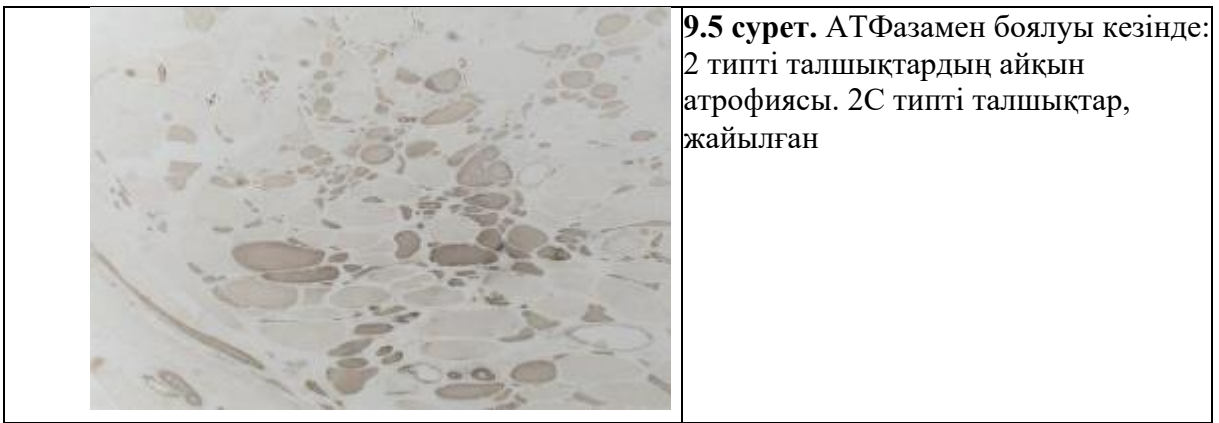
Бұлшықеттердің КТ: білек және сан бұлшықеттерінің атрофиясы

9.1-кесте. Сырқатнама

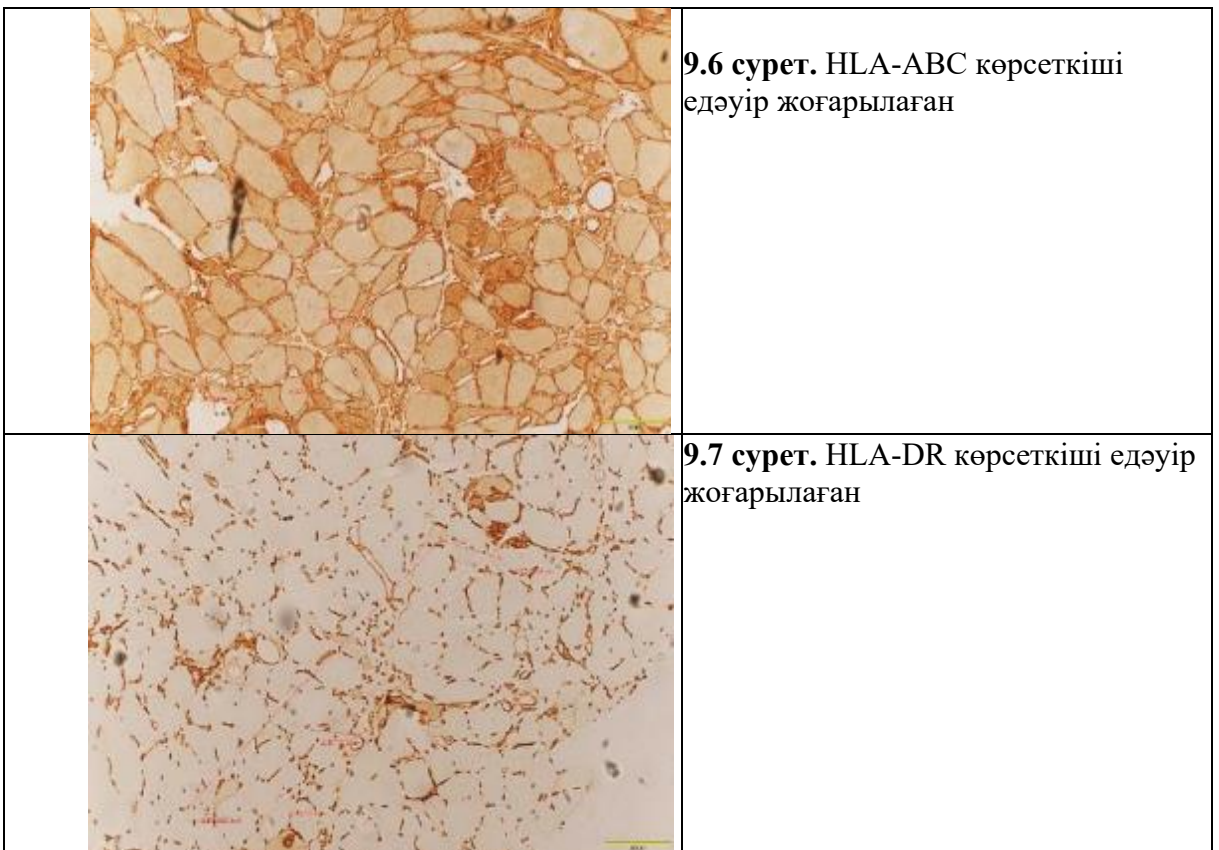


Бұлшықет биопсиясының деректері (9 сурет)

| | |
|---|--|
|  | <p>9.1 сурет. Н&Е боялуы кезінде: талшықтар өлшемдерінің орташадан айқын дәрежеге дейін, диаметрі 7-ден 96 микронға дейін өзгеруі. Бірнеше некроздалған және бірнеше регенерацияланатын талшық байқалады. Мононуклеарлық жасушалармен орташа инфильтрация байқалады. Айқын эндомизиальді фиброз байқалады. Ішкі ядролары бар бірнеше талшық болады.</p> |
|  | <p>9.2 сурет. MGT: жиектерінде вакуольдері бар талшықтардың аздаған саны, бұлшықеттердің үзілген қызыл талшықтары (RRF) байқалады, малиндік емес денелер байқалмайды. Шеткері жүйке бұл сегментке кірмейді.</p> |
|  | <p>9.3 сурет. NADH-TR боялуы кезінде: миофибриллааралық торлар аздап ыдыраған.</p> |
|  | <p>9.4 сурет. СДГ боялуы кезінде: СДГ-ге (SSV) қарқынды реакциямен қан жүретін тамырлар байқалмайды.</p> |



Иммуногистохимия



Патологиялық диагностика

Келесілермен миопатиялық өзгерістер:

1. Талшықтар өлшемiнiң орташадан айқын дәрежеге дейiн өзгеруi
2. Некроздық талшықтар, аздаған мөлшерде
3. Регенерациялайтын талшықтар, аздаған мөлшерде
4. Эндомизиальдi фиброз, айқын
5. Iшкi ядролары бар талшықтар, аздаған мөлшерде
6. Жиектерiнде вакуольдерi бар талшықтар, аздаған мөлшерде
7. 2 типтi талшықтардың айқын атрофиясы
8. 2С типтi талшықтар, жайылған

Комментарийлер: жоғарыда келтірілген деректер созылмалы миопатиялық үдерісті білдіреді.

Негізгі тұжырымдар

Ауру манифестациясының жасы (66 жас)

Төрт басты бұлшықет пен саусақ бүккіштерінің әлсіздігі

Қатты тамақтарды жұтқан кезде қиналады.

КТ: Білек және сан бұлшықеттерінің атрофиясы

Патоморфологиялық созылмалы миопатиялық үдеріс

Жиектерінде вакуольдері бар талшықтар

ИГХ кезінде HLA-ABC және DR экспрессиясымен талшықтар

Жоғарыда келтірілген деректердің барлығы IBM негізгі белгілері болып табылады.

IBM кезінде ескерілуі тиіс негізгі тұстар [30,31,32]

Жасушаішілік денелерді қамтитын миозит (IBM) баяу үдейді, және әдетте, бастапқыда оның орнына артрит немесе полимиозит диагнозы қойылады; IBM жүрек-қантамырлық асқынулармен және басқа аутоиммундық аурулармен астасады және көп шығындалуға әкеп соқтырады.

IBM үшін төрт басты бұлшықет пен ортаңғы саусақ бүккіштерінің ерте зақымдануы тән. Алайда, азырақ таралған көріністерін (мысалы, дисфагияны) ажырата білу маңызды.

IBM кезінде саусақ бүккіштерінің және тізені жазғыш бұлшықеттердің әлсіздігі, сондай-ақ, бұлшықет талшығының цитоуытты Т-жасушалармен инвазиялануы байқалады, бұл аталған ауруды бұлшықеттердің басқа ауруларының көпшілігінен ерекшелеп тұрады.

Биопсия үшін оңтайлы бұлшықеті таңдаған кезде бұлшықетке жасалатын МРТ толықтыратын клиникалық бағалу жүргізген пайдалы.

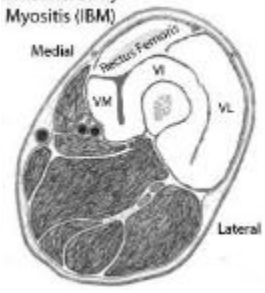
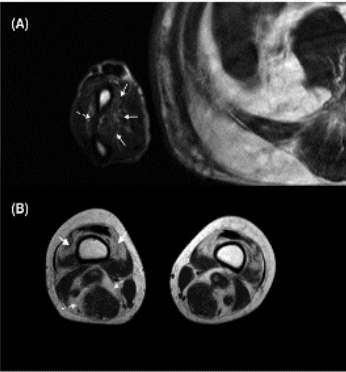
Бұлшықеттердің кез келген ауруындағыға қарағанда, IBM-де аутоиммундық Т-жасушалы аномалиялар спектрі ауқымдырақ.

Бұлшықет биопсиясы нәтижелерін интерпретациялау және ары қарай боялу бағытын анықтау кезінде клиникалық-патологиялық өзара байланыстылығы міндетті болып табылады.

Тұқым қуалайтын миопатиялар сияқты, бұлшықеттердің басқа бастапқы ауруларынан IBM ажырата алу үшін, бұлшықет зақымдануының сипатын анықтауда МРТ да көмектесуі мүмкін.

Бұлшықеттер биопсиясы нәтижелері: митохондриялық қабыну миопатиялары (полимиозит, дерматомиозит, IBM және иммунитет түрткі болған некроздайтын миопатиялар) кезінде де және иық-жауырын-бет миопатиясы сияқты бұлшықеттердің кейбір тұқым қуалайтын аурулары және басқа генетикалық бұлшықет дистрофиялары, атап айтқанда, дисферлинопатия кезінде де кездеседі.

9.2-кесте. Нейровизуализация нәтижелері [32]

| | | |
|---|---|--|
|  |  | <p>Өстік жазықтық, T1, IBM бар пациент</p> <p>(А) Білек бұлшықеттерінің орташа май алмастырылуы бар қол бұлшықеттері, негізінен терең саусақ иілгіштеріне (кәдімгі көрсеткілер) және азғантай дәрежеде жазғыш бұлшықеттерге (нүктелі көрсеткілер) әсер етеді.</p> <p>(Б) Дистальді бөліктері зақымданған аяқ бұлшықеттері, бұлшықет атрофиясы (бұлшықеттер арасындағы май тінінің ұлғаюымен көлемнің жоғалуы, нүктелі көрсеткілер) және негізінен жамбастың төрт басты бұлшықетінде (жалпы көрсеткілер) орынлатын майдың алмастырылуы.</p> |
| <p>Жалпы сипаттамалары: асимметрия</p> <p>Қолдар: саусақтардың терең бүккіші</p> <p>Жамбас: тігінші бұлшықет, төрт басты бұлшықет</p> <p>Аяқ: балтыр, медиальді бұлшықеттер</p> <p>https://neuromuscular.wustl.edu/</p> | | |

Қорытынды

IBM кезінде туындауы мүмкін дегенерациялық ауытқуларға эндоплазмалық ретикулум стресімен байланысты миоталшықтардың көптеген ақуыздық агрегаттары жатады.

Емдеуге төзімділік заманауи емдеу әдістерін пайдалану кезінде IBM жағдайында болатын эффекторлық жады мен терминалды дифференциалданған эффекторлық Т жасушаларының жоғары сараланған популяциясын тежеу немесе сарқу мүмкін еместігімен байланысты болуы мүмкін.

IBM Т-жасушалар түрткі болатын аутоиммундық ауру екендігі туралы дәлелдердің көбеюі осы жасушалардың сарқылуына бағытталған болашақ емдеу әдістері тиімді болады деген үміт береді.

10 жағдай. Иммуитет түрті болған некроздайтын миопатия

Жағдайдың сипаттамасы 35 жас, әйел адам

Негізгі шағымы: аяқ бұлшықеттерінің әлсіздігі және қармау күшінің төмендеуі

Отбасылық анамнезі: жүйке-бұлшықет аурулары жоқ, қан араластығы жоқ

Медициналық тексеру: проксимальді доминантаның айқын әлсіздігі байқалды, MRS шкаласы бойынша 2-3 балл. Дистальді бұлшықеттердің күші қалып шектерінде болған. Балтыр бұлшықеттерінің гипертрофиясы немесе атрофиясы байқалмаған. Говерс симптомы оң. Қыз баланың қиралаңдап жүретіні байқалған. ТСП төмендеген. Бет бұлшықеттерінің зақымдануы жоқ. Дисфагиялар немесе дизартриялар байқалмаған.

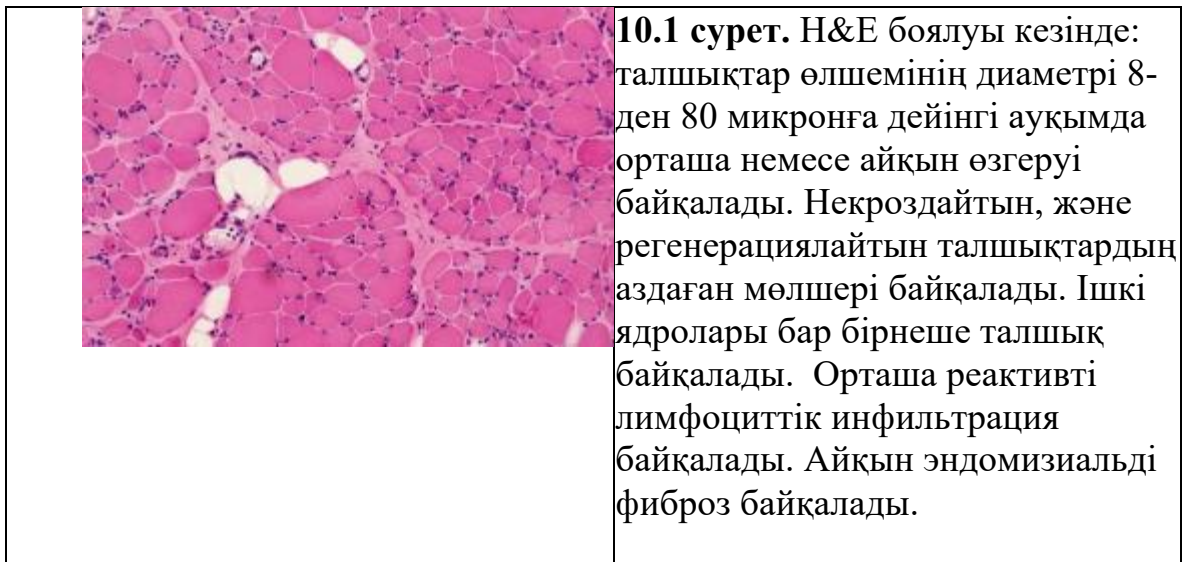
Зертханалық зерттеулердің деректері: КФК 7930 ХБ/л (норма 45-163) **антиденелер:** Jo-1 (-), ANA (-)

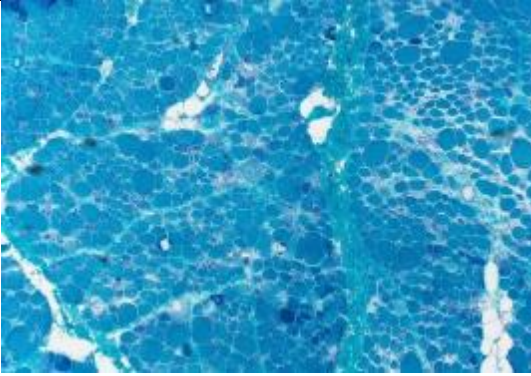
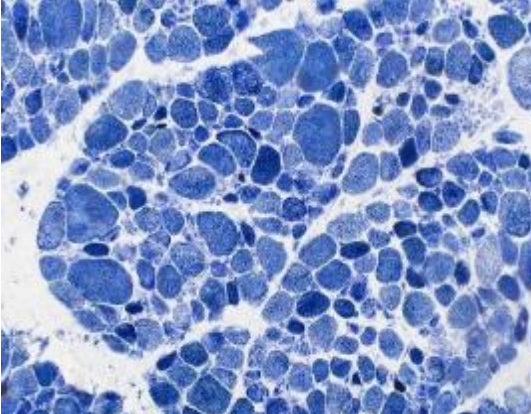
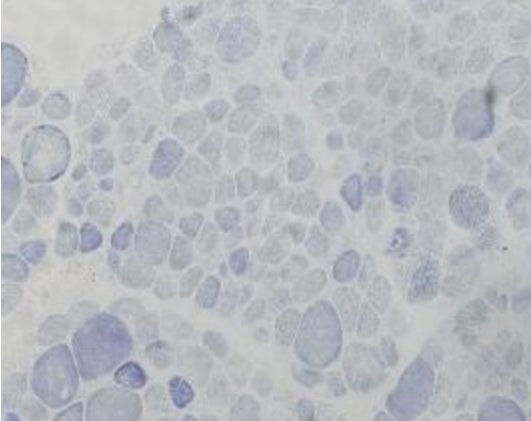

ЭМГ: Бастапқы рекрутация, фибрилляция және жедел оң толқындар, толқын амплитудасы төмен полифазалық бірліктер. Кейбір бұлшықеттерінде CRD бар.

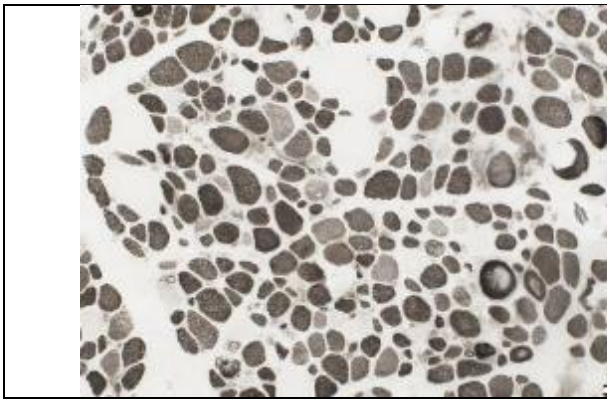
10.1-кесте. Сырқатнама



Бұлшықет биопсиясының деректері (10 сурет)



| | |
|---|---|
|  | <p>10.2 сурет. MGT боялуы кезінде: малиндік емес денелер, бұлшықеттердің қызыл талшықтарының үзілуі және жиектерінде вакуольдер байқалмайды. Шеткері жүйке бұл сегментке кірмейді.</p> |
|  | <p>10.3 сурет. NADH боялуы кезінде: әсіресе, атрофияланған талшықтарда миофибриллааралық торлар ыдыраған</p> |
|  | <p>10.4 сурет. СДГ боялуы кезінде: СДГ-ге (SSV) қарқынды реакциямен қан жүретін тамырлар байқалмайды.</p> |
|  | <p>10.5 сурет. СФ-мен боялуы кезінде: перимизияда және регенерацияланатын талшықтарда (сызық) ферменттік белсенділіктің айқындығы әлсіз</p> |



10.6 сурет. АТФазамен боялуы кезінде: 2 типті талшықтардың айқын атрофиясы байқалады, 2С типті талшықтар шашыраған

Келесілермен миопатиялық өзгерістер:

1. Талшықтар өлшемінің орташадан айқын дәрежеге дейін өзгеруі
2. Некроздалған және регенерацияланатын талшықтар, бірнешеу
3. Ішкі ядролары бар талшықтар, аздаған мөлшерде
4. Эндомизиальді фиброз, айқын
5. 1 типті талшықтардың атрофиясы, айқын
6. 2С типті талшықтар, жайылған

Қорытынды: Жоғарыда келтірілгендер созылмалы некроз және регенерация үдерістерін көрсетеді.

Иммуногистохимия



10.7 сурет. HLA-ABC: оң



10.8 сурет. p62 диффуздық түйіршіктелген шөгу



ИГХ сарколеммада МАС жинақталуымен, шашыраңқы талшықтарды, р62-мен боялуы кезінде — диффуздық түйіршікті жинақталуды көрсетеді, бұл иммунитет түрткі болған некроздайтын миопатияны білдіреді.

Осы жағдай бойынша негізгі тұжырымдар

1. 27 жас шамасында КФК деңгейінің 2400-3400 ХБ/л-ге түсініксіз жоғарылауы
2. Жүктілік пен босанулар 34 жаста триггер ретінде
3. Негізгі шағымы: бұлшықеттердің үдемелі әлсіздігі
4. КФК 7930 ХБ/л дейін артуы
5. ЭМГ: Бастапқы рекрутация, фибрилляция және жедел оң толқындар, толқын амплитудасы төмен полифазалық бірліктер. Кейбір бұлшықеттерінде CRD бар.
6. Бұлшықет биопсиясының нәтижелері созылмалы некроз және регенерация үдерістерін білдіреді
7. ИГХ кезінде сарколеммада МАС жинақталуымен шашыраңқы талшықтар, р62 кезінде — диффуздық түйіршікті жинақталу.

Жоғарыда айтылғандардың барлығы иммунитет түрткі болған некроздайтын миопатияны көрсетеді

10.2-кесте. Диагностикасының алгоритмі



Қысқаша ақпарат [21]

Иммунитет түрткі болған некроздайтын миопатия (ИБНМ) қабыну миопатиялары тобына жататын жаңа ауру болып табылады.

Бұл сигналдарды ажырату бөлшектеріне аутоантиденелермен (анти-SRP), және кей жағдайларда қатерлі жаңа түзілімдермен, статиндермен емдеумен немесе белсенді вирустық инфекциямен байланысты миопатиялар тобы.

ИБНМ балаларда, жасөспірімдерде және ересектерде кездеседі

Клиникалық көрінісі: проксимальді бұлшықеттердің әлсіздігі, әдетте басталуы жедел немесе жеделге жуық, ағымы баяу үдейді, аяқ-бел бұлшықеттерінің дистрофиясына тән белгілерге ие, КФК деңгейі > 3000 ХБ/л

ИГХ көмегімен жүргізілетін бұлшықеттер биопсиясы диагноз қоюға көмектесуі мүмкін

Стероидтарға жауаптар — әлсіз, бірақ басқа иммуносупрессивтік препараттар тиімді болуы мүмкін.

11 жағдай. Митохондриялық ауру

Жағдайдың сипаттамасы: 12 жас 4 ай, қыз бала

Негізгі шағымы: птоз, офтальмоплегия

Анамнезі: ауырламаған

Отбасылық анамнезі: жүйке-бұлшықет аурулары жоқ

Медициналық тексеру: бойы — 114 см, салмағы — 18,9 кг. IQ шектік деңгейде Нейросенсорлық керендік. Арқасының төменгі бөлігінде гирсутизм байқалады. Птоз және толық дерлік офтальмоплегия. Аяқ-қолдарында бұлшықет әлсіздігі жоқ. "Тандемдік жүріс" тестісінен өтуге қабілетсіздік.

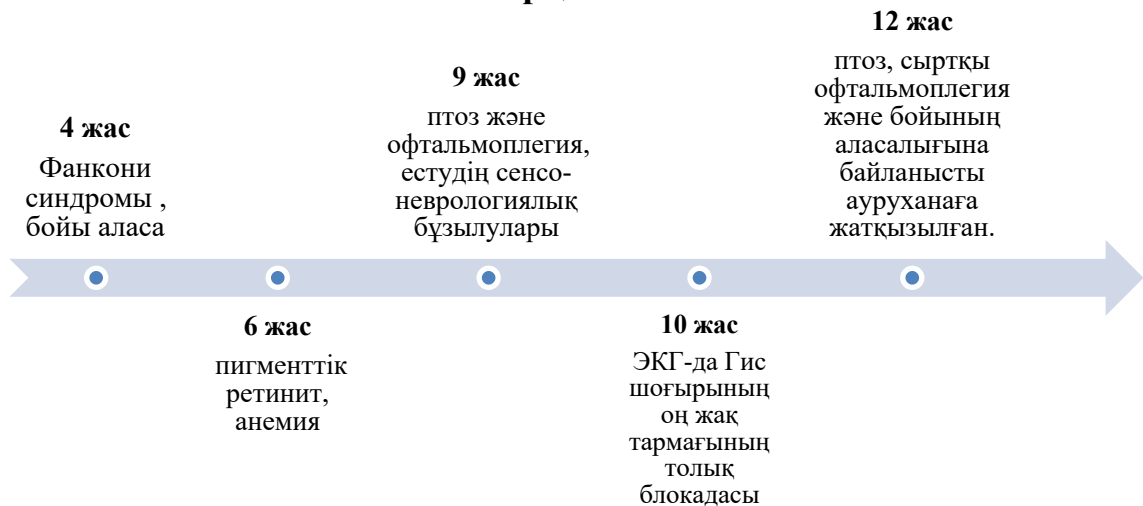
Зертханалық зерттеулердің деректері: КФК: 66 ХБ/л (норма: 45-163) Лактат (қан) 27,7; (ЖМС) 44,8 (3,0-17,0)

Көру жүйкесі: пигменттік ретинит

Ми діңінің потенциалдардың әсерінен есту жолдарын тексеру: 2-толқын жоқ

ЭКГ: Гис шоғырының оң жақ тармағының толық блокадасы

Сырқатнама



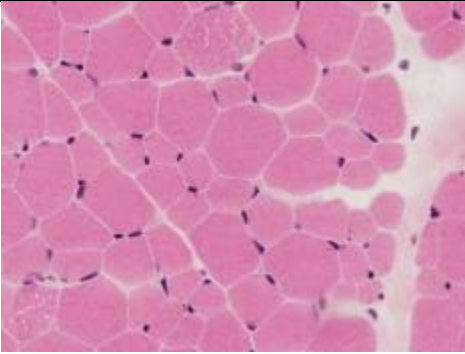
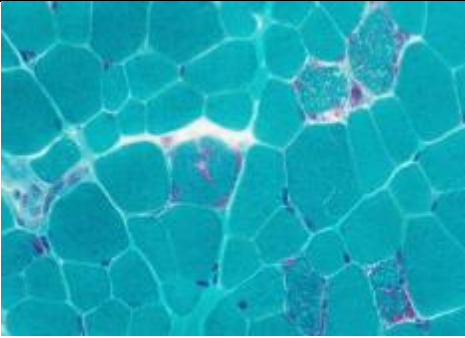
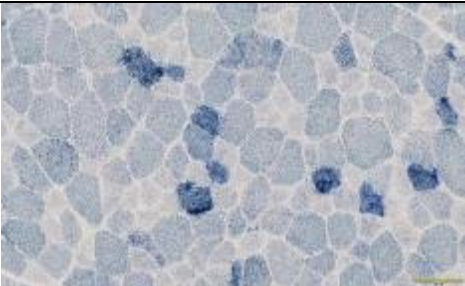

Клиникалық деректерді талдаудан кейін қолымызда не бар:

Птоз, офтальмоплегия, бойы аласалау (бойы 114 см және салмағы 18,9 кг <3 δ), IQ шектік деңгейде. Сенсоневральді керендік (ми діңінің есту реакциясы ствола: 2 толқын жоқ), арқаның төменгі бөлігіндегі гирсутизм. Аяқ-қолдарында бұлшықет әлсіздігі жоқ. "Тандемдік жүріс" тестісінен өтуге қабілетсіздік, пигменттік ретинит, лактаттық ацидоз (лактат деңгейі (қан) 27,7↑; (ЖМС) 44,8 ↑(3,0-17,0), аритмия (Гис шоғырының оң жақ тармағының толық блокадасы).

Бала күнінде ешқандай ерекшеліксіз бала болған. Ауруы 4 жасында басталған. Симптомдары біртіндеп үдеген, зақымдану жайылған Митохондриялар жұмысының бұзылуына күдік бар

Оны қалай дәлелдеуге болады?

Бұлшықет биопсиясының деректері (11 сурет)

| | |
|---|--|
|  | <p>11.1 сурет. Н&Е боялуы кезінде: талшықтардың өлшемі болар-болмас — диаметрі 20-дан 70 микронға дейін ауытқып тұрады. Эндомизиальді фиброз байқалмайды. Кейбір талшықтардың құрылымы түйіршікті.</p> |
|  | <p>11.2 сурет. MGT боялуы кезінде: бұлшықеттердің бірнеше қызыл талшығының үзілгені (RRF) байқалады. Жиіектерінде вакуольдер немесе малиндік емес денелер байқалмайды. Шеткері жүйкелердің шоғырлары жақсы миелинденген</p> |
|  | <p>11.3 сурет. СДГ-мен боялуы кезінде: СДГ-ге (SSV) қарқынды реакциямен қан жүретін тамырлар байқалады.</p> |
|  | <p>11.4 сурет. ЦОГ-пен боялуы кезінде ошақтық ЦОГ-теріс RRF байқалады.</p> |

Патологиялық зерттеудің нәтижелері:

1. Келесілермен миопатиялық өзгерістер:
2. 1) талшықтар өлшемінің өзгеруі, болар-болмас
3. 2) ошақтық ЦОГ-теріс RRF, аздаған мөлшерде
4. 3) 2С типті талшықтар, аздаған мөлшерде

Комментарий: жоғарыда келтірілген деректер митохондриялық патологияны көрсетеді. Созылмалы үдемелі сыртқы офтальмоплегия (CYCO) кезінде генетикалық талдау жүргізу ұсынылады!

Әдебиеттердегі ақпаратқа шолу [33]

СҮСО — бұл баяу үдейтін митохондриялық ауру.

Ол кез келген жаста пайда болуы және 5-15 жыл ішінде үдеуі мүмкін.

Алғашқы симптомдары — птозды пациент көбінесе, қабақтары салбырап кеткені сонша, көру аясының ақауы туындағанға дейін байқамай қалады.

Көптеген жағдайларда пациенттер, қабақтардың баяу үдейтін салбырауына бейімделу үшін басын кері шалқайтады.

Птоз өзінің ақырғы сатысына қалай жететіндігіне қарай, пациенттер қабақтарын көтеріңкіреу үшін маңдай бұлшықетін пайдалана бастайды.

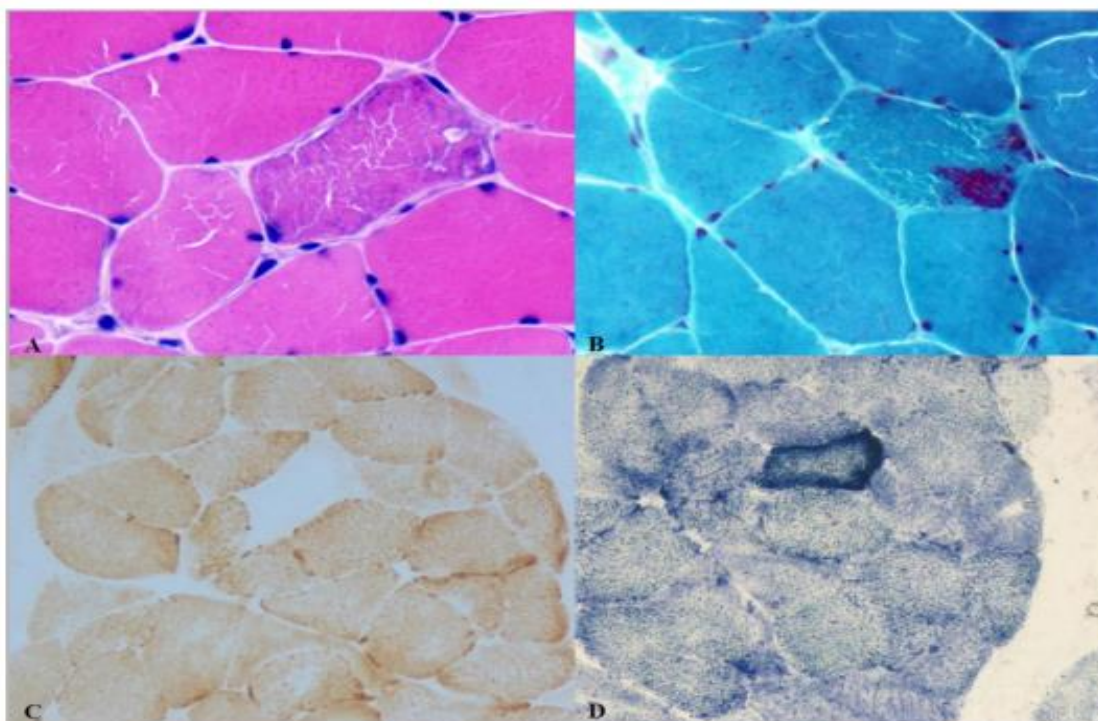
КФК деңгейі қалыптыдан сәл немесе орташа жоғарыға дейін ауытқып отыруы мүмкін.

11.1-кесте. Әдеттегі митохондриялық синдромдар [34]

| Синдром | Салыстырмалы жиілігі | Әдеттегі белгісі | Қатарлас белгісі(лері) | Тұқым қуалау | Генетикалық зерттеулердің соңғы деректері | Қолайлы емдеу әдісі |
|--|----------------------|--|---|--|---|---|
| Альперс синдромы | Өте сирек | Балалардағы миоцереброгепатопатия | | Аутосомалық-рецессивті типі | <i>POLG</i> мутациялары, аналық ДНҚ салдарлы қажуымен | Симптоматикалық (вальпроатты қолданбау керек) |
| Көру жүйкесінің аутосомалық-доминантты атрофиясы (ADOA) | Сирек | Оптикалық невропатия (соқырлық) | | Аутосомалық-доминантты типі | OPA1 мутациялары | Симптоматикалық |
| Коэнзим Q10 тапшылығы | Өте сирек | Атаксия немесе миопатия немесе мультижүйелі ауру | | Аутосомалық-рецессивті типі | Түрлі ядролық гендер | Коэнзим Q10 |
| Кирнс-Сейр синдромы (KSS) | Жиі | Көз миопатиясы (птоз, офтальмопарез) | Атаксия, жүрек өткізгіштігінің бұзылулары | Анда-санда кездесетін типі | Аналық ДНҚ дара ауқымды делециясы | Симптоматикалық |
| Лебердің тұқым қуалайтын көру невропатиясы (LHON) | Өте жиі | Оптикалық невропатия (соқырлық) | | Аналықтық типі (пенетранттылық төмен, шылым шегені ерлерде жоғары) | Аналық ДНҚ түрлі мутациялары | Идебенон |
| Лей синдромы | Жиі | Балалардағы ауыр энцефалопатия | | Аутосомалық-рецессивті типі, X-тіркеспе немесе аналықтық | Ядролық немесе аналық ДНҚ түрлі мутациялары (мысалы, m.8993T > G) | Симптоматикалық |
| Митохондриялық энцефалопатия, сүтқышқылды ацидозбен және инсульт тәрізді көріністермен | Жиі | • Инсульт тәрізді көріністер | Жүректің зақымдануы, естімей қалу, диабет | Аналық типі | m.3243A>G | Симптоматикалық |

| | | | | | | |
|---|-----------|---|--|-----------------------------|-------------------------|---|
| (MELAS) | | | | | | |
| Миоклониялық энцефалопатия, бұлшықеттің қызыл талшықтарының үзілуімен (MERRF) | Жиі | Миоклония | Атаксия, миопатия | Аналық типі | m.8344A>G | Симптоматикалық (мысалы, леветирацетам) |
| Митохондриялық нейрогастроинтестинальді энцефаломиопатия (MNGIE) | Өте сирек | Асқазан-ішек жолы моторикасының бұзылуы | Лейкодистрофия, көздегі миопатия, шеткері невропатия | Аутосомалық-рецессивті типі | <i>TUMP</i> мутациялары | Бауырды ауыстырып салу |

11.5 сурет. Митохондриялық миопатия кезіндегі гистологиялық деректер [35]

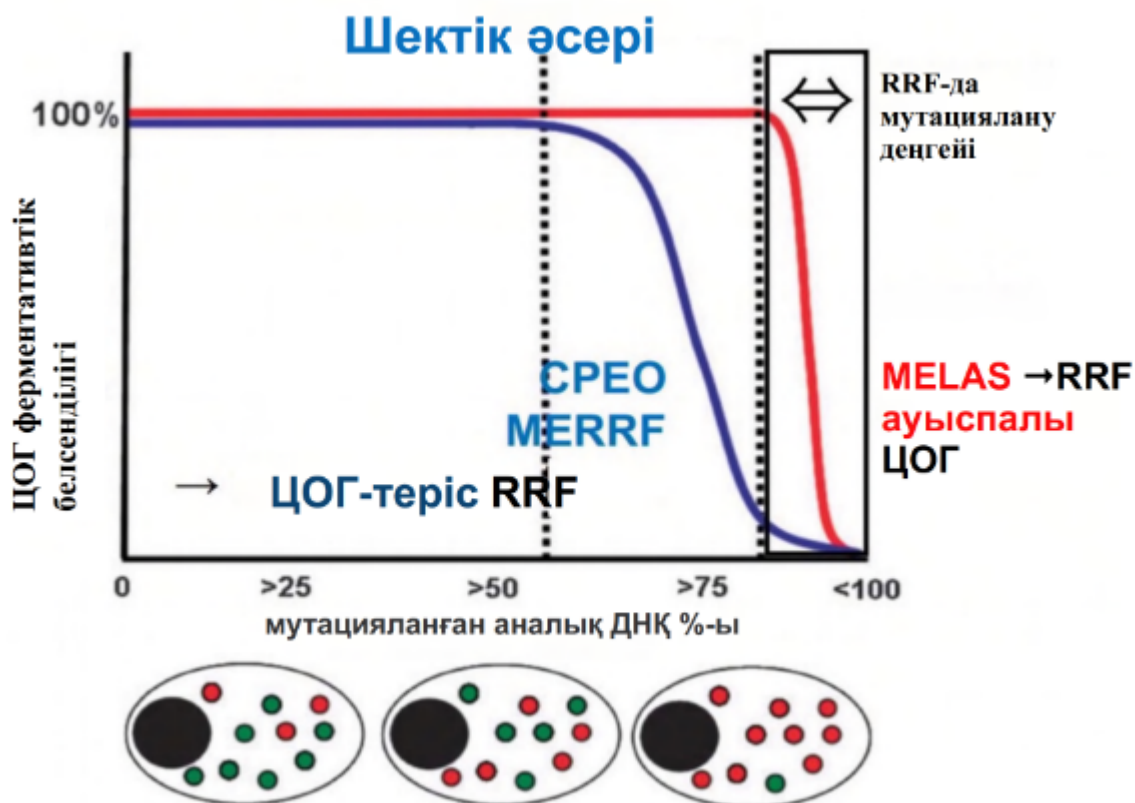


(А, В) Бұлшықеттердің қызыл талшықтарының үзілуі (гематоксилинмен-эозинмен және сәйкесінше, әр панельдің ортасында Гоморимен боялуы), (С) Цитохром-с-оксидазамен (ЦОГ) боялу кезінде теріс реакция беретін талшықтар (ЦОГ-пен боялған"ақ" талшықтар) және (D) "Үзілген көк" (СДГ-мен (сукцинатдегидрогеназамен) боялған) талшықтар

11.2-кесте. RRF (жыртылған қызыл бұлшықет талшықтары)

| | mGT | СДГ | ЦОГ |
|--|---|--|--|
| | RRF | Күшті СДГ-реактивті Қан жүретін тамырлар (SSV) | ЦОГ ошақтық тапшылығы |
| CPEO | + | - | ЦОГ-теріс RRF (барлық RRF: ЦОГ-теріс) |
| MERRF | + | + | ЦОГ-теріс RRF (барлық RRF: ЦОГ-теріс) ЦОГ-теріс SSV (барлық SSV: ЦОГ-теріс) |
| MELAS | ++ | + | RRF SSVs ауыспалы ЦОГ |
| Лей | - | - | - (90%) ※ 10% (<i>SURF1</i> және т.б.): ЦОГ толық тапшылығы |
| Әртүрлі митохондриялық аурулардың дифференциалды диагностикалық ерекшеліктері | | | |
| қосалқы типі | аналық ДНҚ/гДНҚ | Ауру манифестациясы үшін жас шамасы Орташа мәні [Диапазоны] | Лактат (ЖМЖ) деңгейінің жоғарылығы |
| CPEO (созылмалы үдемелі сыртқы офтальмоплегия) | Дара ірі делеция (de novo) <70%> Нүктелік мутация (аналықтық): например, m.3243A>G (RRF айнымалы ЦОГ, бірақ SSV-сіз) Көптеген делеция (гДНҚ геніне байланысты) гДНҚ гені (<i>ANTI</i> , <i>POLG</i> , <i>TP</i> және т.б.) | >20 жас *KSS: <20 жас | Елеусіз |
| MERRF (миоклониялық энцефалопатия, бұлшықеттің қызыл талшықтарының үзілуімен) | Нүктелік мутация (аналық): m.8344A>G (frequent). m.3243A>G және т.б. | 24 жас [6 жастан 48 жасқа дейін] | Елеусізден бірқалыптыға дейін |
| MELAS (митохондриялық миопатия, энцефалопатия, сүтқышқылды ацидоз және инсульт тәрізді көріністер) | Нүктелік мутация (аналық): m.3243A>G <80%>. m.3271A>G, m.13513G>A, et | 10 жас [2-ден 40-қа дейін] | Елеусізден бірқалыптыға дейін |
| Лей синдромы | Нүктелік мутация (аналық): <20%> m.8993T>G немесе C (Ho), m.9176T>G немесе C (Ho) <15%>, m.13513G>A (He), m.3243A>G (He), m.8344A>G (He) гДНҚ гені (<i>SURF1</i> <10%>, <i>PDHA1</i> <10%> және т.б.). | Сәбилік кезеңнен балалық кезеңге дейін | Айқын (L/P >20, қалыпты L/P: PDHC) |

11.3-кесте. Митохондриялық көріністер [36,37]



Митохондриялық аурулардың (МА) таралуы тірі туулардың жалпы санының кемінде 1:8500 бөлігін құрайды.

МА клиникалық белгілері спецификалық емес және неврологиялық және неврологиялық емес көріністерін қоса, түрлі пациенттерде ауытқып тұрады.

MELAS, кең таралған МА, үдемелі синдром болып табылады, бұл жағдайда пациенттер бір фенотипінен емделіп шығуы мүмкін, ал кейінірек басқалары дамуы мүмкін.

Аналық ДНҚ мутациялары бар пациенттерде ауру симптомсыз өтуі мүмкін немесе көпағзалық зақымдану байқалуы мүмкін.

Митохондриялық миопатия, энцефалопатия, лактоацидоз және инсульт тәрізді көріністер (MELAS) митохондрия дисфункциясының нәтижесінде туындайтын митохондриялық ауруларды біріктіретін негізгі клиникалық көріністер болып табылады.

MELAS синдромының таралуы, бағалаулар бойынша, Жапонияда 0,18:100 000, Англияның солтүстік-шығысында 1,41:100 000, Швецияда 2:100 000, Финляндияда 18,4:100 000 және Австралияда 236:100 000 құрайды.

MELAS синдромының манифестациясы жасы:

- 20 жасқа дейін 65-76%,

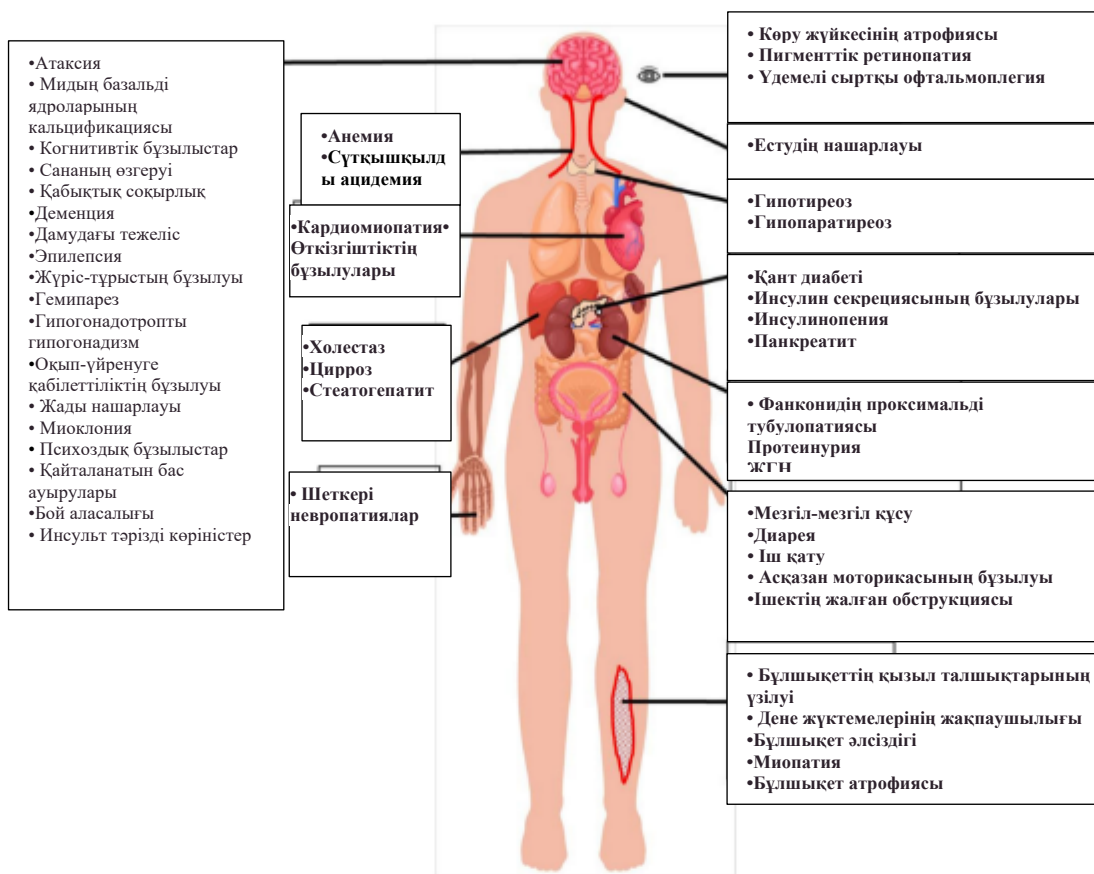
- 2 жасқа дейін 5-8%,
- 40 жасқа дейін 1-6%,

MELAS синдромының клиникалық белгілері **көбінесе, ересектердегіге қарағанда**, балаларда жиірек кездеседі [35]

Инсульт тәрізді көріністер, MELAS анағұрлым маңызды симптомы МРТ-дағы магистралдық артериялардың қалыпты таралуына сәйкес келмейтін, типтік ауытқулармен бірге кортикальді неврологиялық тапшылықтың күрт туындауымен сипатталады.

Инсульт тәрізді көріністердің ықтимал патогенезі төменде сипатталған [38].

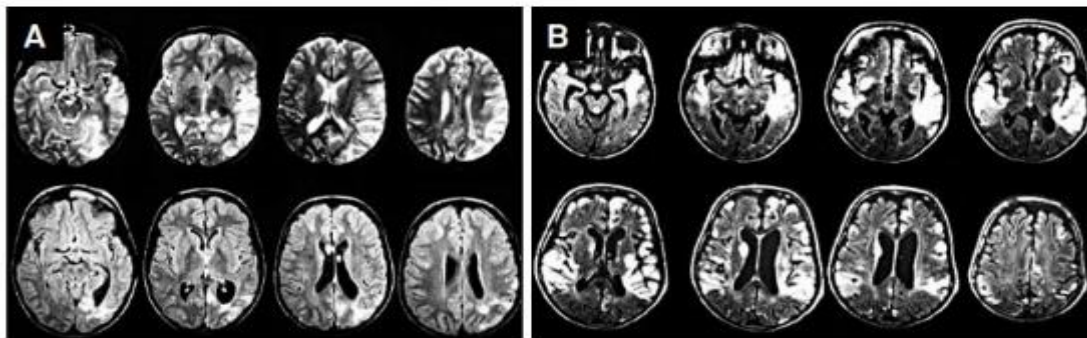
11.6 сурет. Митохондриялық аурулардағы клиникалық көріністердің спектрі



11.4-кесте. Митохондриялық аурулардың болжамды патогенезі



11.7 сурет. MELAS визуализациялау деректері



Arquivos de Neuro-Psiquiatria журналында жарияланған жұмыстардағы, миға жасалған МРТ кезіндегі, MELAS бар пациенттердегі біржақты (А) немесе екіжақты (В) зақымдануларды көрсететін визуализацияның ерекшеліктері 2009; 67:668-676

MELAS емі [36]

Әлеуметтік қызметкерлер мен физиотерапевттерді тартуды қамтитын **мультидисциплинарлық тәсіл.**

Бұл аурудың емі **негізінен симптоматикалық.**

Демеуші емге сұйықтықты жеткілікті мөлшерде ішу, дұрыс тамақтану, дәрі-дәрмекпен емдеу, сондай-ақ психозға қарсы немесе седативтік және оңалту терапиясы кіреді

1. Эпилепсия ұстамаларын белсенді түрде емдеу керек, өйткені эпилепсиялық белсенділік кезінде нейрондар АТФ көзі ретінде гликогенді пайдаланады.

2. Вальпрой қышқылы, карбамазепин, фенитоин және фенобарбитал тудыруы мүмкін митохондриялық уыттылықты есте ұстаған жөн. МА бар пациенттерге, лактоацидозға бейімділігіне байланысты, әсіресе, MELAS және қант диабеті кезінде, метформинді қолдануға болмайды.

3. Аэробтық жаттығулар

4. Үздіксіз митохондриялық орынбасушы ем

11.8 сурет. Емдеу тәсілдері [36]

3243A>G, 3271T>G, 3244G>A, 3258T>C немесе 3291T>C мутацияларын емдеудің тәсілі ретінде таурин модификациясы

Лей синдромы [36]

Лей синдромы шамамен, жаңа туған 40 000 нәрестенің 1-еуін зақымдайды деп есептеледі.

Ол неврологиялық функцияның үдемелі төмендеуіне алып келетін базальді ганглийлердің, мишықтың, диенцефалонның және/немесе ми бағанының некроттық зақымдануымен сипатталады.

Клиникалық белгілеріне психомоторлық реакциялардың тежелуі немесе регресі, гипотония, тремор, әлсіздік, статикалық атаксия және лактоацидоз жатады. Дистония көбінесе Лей синдромымен де қатар жүреді.

Әдетте, клиникалық манифестациясы алғашқы 2 жыл ішінде орын алады, және пациенттер шамамен 3 жас шамасында қайтыс болады. Пациенттердің көпшілігінде дамудың тежелуі алғаш рет көрініс берген. Қимыл-қозғалыс әлсіздігі мен атаксия аурудың 2 жастан кейінгі манифестациясы бар және клиникалық ағымының ауырлығы аздау балаларда жиі кездеседі.

MERRF — Бұлшықеттердің қызыл талшықтарының үзілуімен митохондриялық энцефалопатия [36]

Синдром үшін құрысулар, миоклонус және атаксия тән

Миоклонус өзіне тән клиникалық белгісі болып табылатын, және MELAS, Лей және Альперс синдромдарн қоса, басқа митохондриялық энцефалопатиялық синдромдардың нақты анықталған критерийлерінің аясына кірмейтін митохондриялық синдром.

Атаксия бұл аурумен қатарлас жүретін және эпилепсия ұстамаларынан өзгешеленетін спецификалық белгі.

11.5-кесте. Кейбір практикалық ұсынымдар [35]

| | Жас шамасы | Дозасы | Енгізу тәсілі |
|-------------------------|-------------------------|--|----------------------|
| V1 дәрумені | <3 жас >3 жас ересектер | тәулігіне 150 мг тәулігіне 300 мг тәулігіне 900 мг | Пероральді |
| V2 дәрумені | | тәулігіне 50-400 мг | Пероральді |
| V3 дәрумені (ниацин) | | тәулігіне 10 мг/кг | Пероральді |
| V7 дәрумені (биотин) | | тәулігіне 2-10 мг/кг | Пероральді |
| V9 дәрумені (фолат) | | тәулігіне 1,5-5 мг/кг | Пероральді |
| V12 дәрумені | | тәулігіне 1000 мг | Пероральді |
| Е дәрумені | | тәулігіне 2-10 мг | Пероральді |
| Коэнзим Q10 | балалар ересектер | тәулігіне 2-8 мг/кг тәулігіне 50-600 мг | Пероральді |
| Нацетилцистеин | | тәулігіне 10 мг/кг | Пероральді |
| С дәрумені | | тәулігіне 25 мг/кг | Пероральді |
| Левокамитин | | тәулігіне 100 мг/кг | Пероральді |
| Креатин | ересектер балалар | тәулігіне 5 г тәулігіне 0,1 г/кг | Пероральді |
| L-аргинин | балалар ересектер | 0,5 г/кг дене беткейіне 10 г/м ² | в/і |

Қысқаша ақпарат

Геномды секвенациялаудың инвазивті емес тәсілі (нДНҚ және аналықДНҚ) (барлық экзомды секвенациялау да, ірі делецияларды қамту үшін оңтайландырылған аналықДНҚ талдауы да пайдаланылады) митохондриялық бұзылуларды зерттеудің алғашқы қадамы болуы мүмкін.

Митохондриялық аурудың типін анықтау үшін бұлшықеттердің биопсиясын жүргізу қажет (ЦОГ бояу кезіндегі RRF реакциясы).

2/3 мутация дара ірі делециялар болып табылады, және ол *de novo* мутациялар және олар тұқым қуаламайды, бірақ 1/3 мутациялар — нүктелік мутациялар (m.3243A>G және басқа) және анасы жағынан тұқым қуалайды. Отбасылық генетикалық консультация жүргізу қажет!

Гендік мутациялар үшін қолжетімді спецификалық ем — таурин модификациясымен емдеу

12 жағдай. Миопатия: Дюшеннің бұлшықет дистрофияның және аяқ-қол-белдің бұлшықет дистрофияның дифференциалды диагностикасы

Жағдайдың сипаттамасы: 6 жас 8 ай, ер бала

Негізгі шағымы: КФК деңгейінің жоғарылығымен бұлшықет әлсіздігі

Анамнезі: ауырламаған

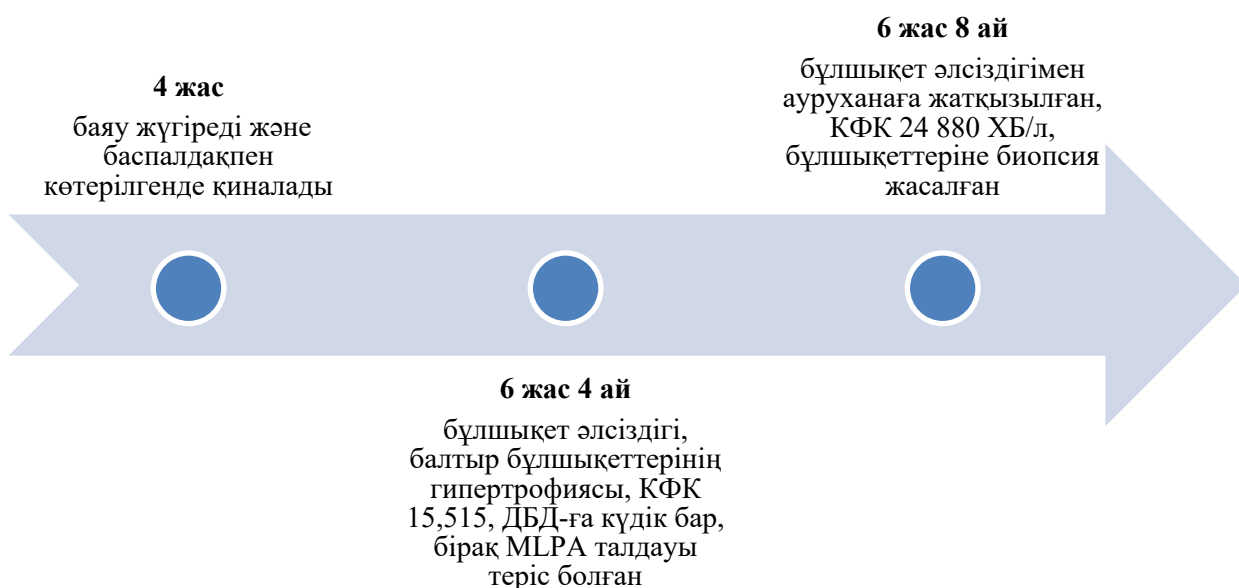
Отбасылық анамнезі: жүйке-бұлшықет аурулары жоқ, қан араластығы жоқ

Медициналық тексеру: проксимальді бұлшықеттерінде жеңіл әлсіздік байқалған және Говерс симптомы оң. Бұлшықет атрофиясы байқалмады. Балтыр бұлшықеттері гипертрофияланған. Бетінің бұлшықеттеріне де зақым келмеген. Тобық буынының жеңіл контрактурасы байқалды.

Зертханалық зерттеулердің деректері: КФК 24 880 ХБ/л (норма: 62-287)

Бұлшықеттердің МРТ: үлкен бөксе бұлшықеттері мен орташа бөксе бұлшықеттеріндегі май инфильтрациясы

Сырақатнама



Бағалаудың осы сатысындағы негізгі тұжырымдар

Ер бала, 6 жас 8 ай;

Бастапқыда дамуы 4 жасқа дейін қалыпты жүрген.

4 лет — баяу жүгіреді, баспалдақпен көтерілгенде қиналады.

6 жас шамасында: бұлшықет әлсіздігі үдеген, КФК 15 515 ХБ/л, балтырлардың гипертрофиясы, MLPA-да ДБД теріс болды.

6 жас және 8 ай шамасында: бұлшықет әлсіздігі, КФК 24 880 ХБ/л, Говерс симптомы, балтырлардың гипертрофиясы, тобық буынының жеңіл контрактурасы.

МРТ-да: үлкен және орташа бөксе бұлшықетіндегі май инфильтрациясы

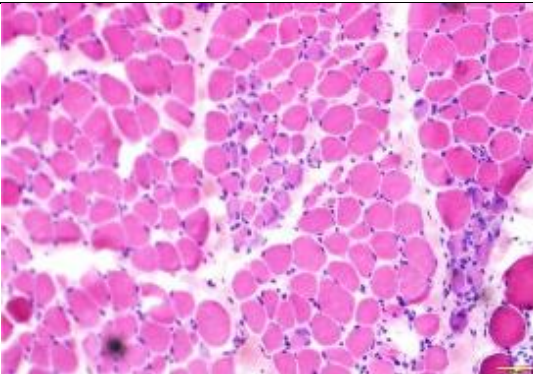
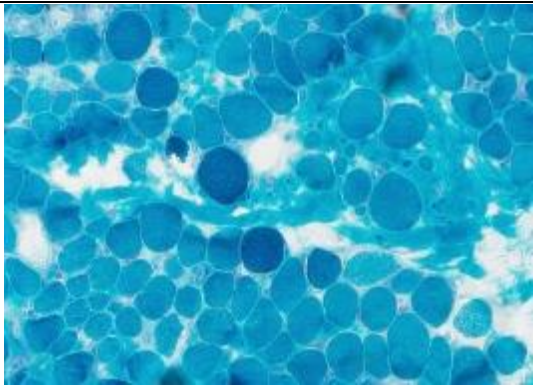
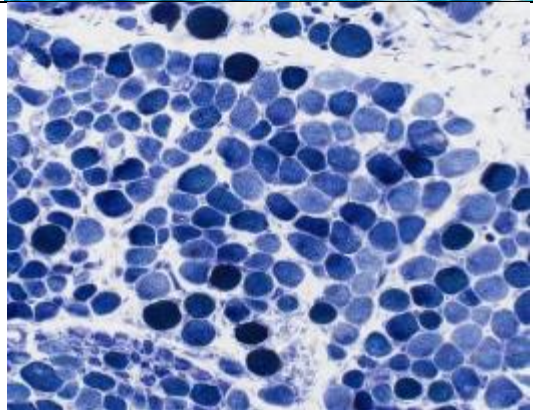

ДБД жоққа шығару үшін негіздер әлі де жеткіліксіз, өйткені DMD генінде әлі де нүктелік мутация болуы, және бұлшықеттердің биопсиясы жүргізілген болуы мүмкін

Тағы қандай диагноз қойылуы мүмкін?



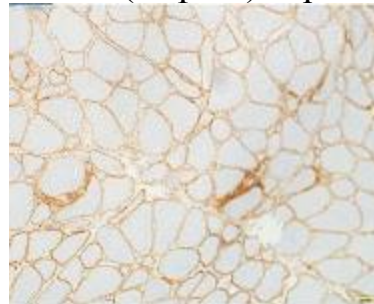

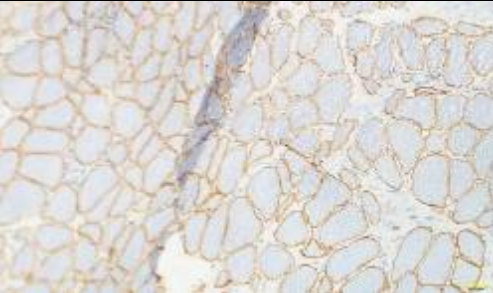

КФК — 24 880 ХБ/л, бұл өте жоғары көрсеткіш болып табылады және бұлшықет дистрофиясын көрсетеді:

1. ДБД (ер балалар)
2. Саркогликанопатия (ер балалар немесе қыз балалар)
3. Кальпаинопатия (ер балалар мен қыз балалар)
4. Помпе ауруы (ер балалар мен қыз балалар)
5. Қабыну миопатиялары (дерматомиозит, иммунитет түрткі болған некроздайтын миопатия (ИБНМ) (ер балалар немесе қыз балалар)

12.5 сурет. Бұлшықет биопсиясының деректері (12 сурет)

| | |
|---|---|
|  | <p>12.1 сурет. Н&Е боялуы кезінде: талшықтар өлшемінің диаметрі 10-нан 50 микронға дейін орташа өзгеруі. Бірнеше некроздалған және бірнеше регенерацияланатын талшық байқалады. Жеңіл дәрежелі эндомиоз фиброзы Регенерациялацтын талшықтардың кластерлері, ол созылмалы некроздық-регенерациялайтын аурудың белгісі (миопатия симптомы) болып табылады</p> |
|  | <p>12.2 сурет. MGT боялуы кезінде: бұлшықеттердің қызыл талшықтарының үзілуі (RRF), жиектерінде малиндік емес таяқшалар мен вакуольдер байқалмайды.</p> |
|  | <p>12.3 сурет. NADH-TR боялуы кезінде: регенерацияланатын талшықтарды қоспағанда, миофибриллааралық торлар жақсы жымдасқан.</p> |
|  | <p>12.4 сурет. АТФазамен боялуы кезінде: талшықтар типтерінің топтасуы байқалмайды. 2С типті талшықтар, жайылған</p> |

Ескертпелер: Бұлшықет талшықтарының типтері мен функциялары
1 типті талшықтар – дененің қалпы 2 типті талшықтар – әсерлер

| Иммуногистохимия | | |
|---|---|---|
| DYS 1 (таяқшатәрізді) бар | DYS 2 (С-ұшы) бар | DYS 3 (N-ұшы) бар |
|  |  |  |
|  Утрофин экспрессиясы жоқ, бұл ДБД/ББД жоққа шығарады [39] | | |
|  α SG саркогликанның қалыпты экспрессиясының мысалы | |  Тексерілген балада α-саркогликан экспрессиясы байқалмайды |

ПАТОЛОГИЯЛЫҚ ДИАГНОСТИКА:

Келесілермен миопатиялық өзгерістер:

1. Талшықтар өлшемінің өзгерісі, орташа
2. Регенерациялайтын талшықтар мен некротздық талшықтар, аздаған мөлшерде
3. 2С типті талшықтар, жайылған

КОММЕНТАРИЙЛЕР:

Жоғарыда келтірілген деректер бұлшықет дистрофиясын білдіреді. Түбегейлі диагноз ИГХ негізінде қойылады.

Саркогликан жоқтығын көрсететін ИГХ нәтижелеріне сәйкес, саркогликанопатияға болжам жасауға болады

Әдебиеттерді шолу [40]

Саркогликан кешені а-саркогликаннан (бұрын адхалин және 50 DAG деп аталған), b-саркогликаннан (A3b), d-саркогликаннан және e-саркогликаннан тұрады.

Альфа-саркогликан мен g-саркогликан тек қаңқа және жүрек бұлшықеттерінде болатыны иммуноблоттинг арқылы анықталды (Yamamoto et al., 1994), ал b-, d- және e-саркогликандар барлық бұлшықеттерде кездеседі (Ettinger et al., 1997; McNally et al., 1998).

Біз бұлшықет талшықтарының жасуша қаңқасының көптеген компоненттерін анықтай алдық, соған қарамастан біз кешеннің әрбір элементінің шынайы функциясы туралы болар-болмас түсінік алдық.

Когнитивтік дисфункцияның болмауын және жауырынның канат тәрізді орналасуының жиірек көрініс беретіндігін қоспағанда, саркогликанопатиялар фенотиптері дистрофинопатияларға (ДБД/ББД) көбірек ұқсас [41].

Анағұрлым кең таралған көрінісі балалық шақты әлсіздіктің пайда болуымен ДБД-тәрізді фенотип (әсіресе, LGMD2C/R5, LGMD2E/R4, LGMD2F/R6 кезінде) болып табылады, және ауру басқа LGMD кезіндегіге қарағанда ауырырақ және жылдамырақ өтеді.

Пациенттердің көпшілігінде ағымы ауыр және жылдам, ол 30-40 жас шамасында өздігінен жүруге қабілеттіліктің жоғалуына алып келеді

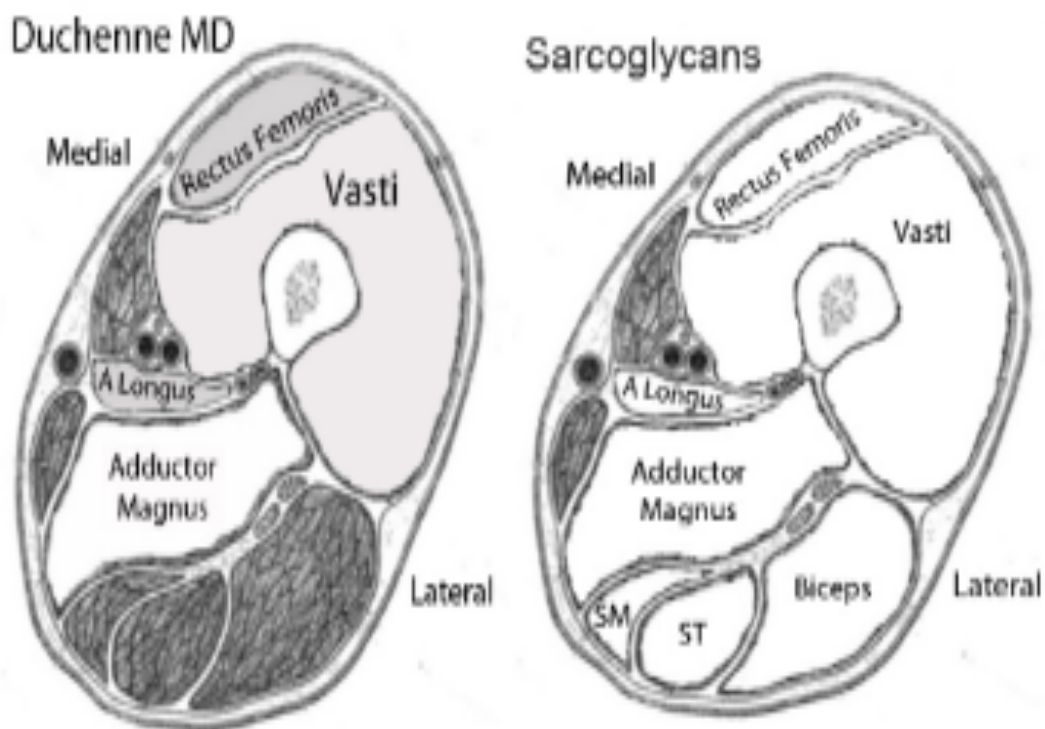
12.1 схема. Дистрофин және дистрофинмен астасқан гликопротеин кешенінің схема түріндегі көрінісі [21]



Миопатиялар диагностикасының болжамды алгоритмі [42]

1. Неврологиялық тексеру
2. Гипотиреоз — плазмадағы ТТГ деңгейі, 3 және 4 бос тироксин
3. Май қышқылдары алмасуының бұзылулары сияқты, митохондриялық және туа біткен метаболизм бұзылуларының бар-жоқтығын анықтау үшін, қан плазмасындағы сүт қышқылы мен ацилкарнитин деңгейін өлшеу керек
4. Помпе ауруының бар-жоқтығын анықтау үшін GAA ферментінің деңгейін анықтайтын тестке арналған құрғақ қан тамшысы әдісі
5. Бұлшықеттердің МРТ кезінде қабыну миопатияларын (дерматомиозит және ИБНМ) анықтау үшін, спецификалық антиденелердің бар-жоқтығын тексеру керек
6. Тұқым қуалайтын миопатиялардың диагностикасы үшін генетикалық талдау (MLPA, WES) мен бұлшықеттер биопсиясын жүргізу қажет

12.6 сурет. МРТ нәтижелері [43]



Дифференциалды диагностикалық белгілер

| ДБД | LGMD/саркогликанопатия |
|--|---|
| 5 жас шамасында үлкен бөксе бұлшықеті зақымданған | Жамбастың әкелетін бұлшықеттері, бөксе бұлшықеттері және бұлшықеттерінің артқы тобы бәрінен бұрын және күштірек зақымданған, ал мықын-бел бұлшықеті, ерекшелігіне сай, бастапқы сатыда зақымданбаған. |
| 6-7 жас шамасында – жамбастың тік бұлшықеті мен жалпақ бұлшықеті зақымданған | Басқа бір маңызды байқалған тұсы әкелетін ұзын бұлшықеттің медиальді бөлігінің сақталуы болды. |
| Кейінірек сатыда — балтыр бұлшықеті зақымданады. | Жіліншік бұлшықеттері салыстырмалы түрде, қозғалуға қабілеттіліктің жоғалуы орын алғанға дейін зақымданбаған. |
| | Бұдан өзге. тіпті ауру асқынған кезде де артқы асықты жілік пен ортаңғы саусақ бүккіші зақымданбаған күйі қалады. |

Қысқаша ақпарат

Саркогликанопатиялар аяқ-бел бұлшықеттерінің аутосомалық-рецессивті дистрофияларының (LGMD) анағұрлым ауыр түрлері болып табылады, олар LGMD жағдайларының 10-25%-ына жуығын құрайды .

Клиникалық **фенотипі ауытқып тұрады**, бірақ аурудың манифестациясы әдетте, **10 жасқа дейінгі кезеңге келеді**.

Төрт қосалқы типі белгілі: SGCA, SGCB, SGCG және SGCD гендеріндегі сәйкесінше мутациялардан туындайтын **LGMDR3, LGMDR4, LGMDR5 және LGMDR6**.

Саркогликанның барлық гендерінде **көптеген алуан түрлі мутацияаридентификацияланған**, және кейбір мутациялар түрліпопуляцияларда **басымырақ болады**.

Қазіргі кезде диагноз келесі мутациялардың бар-жоқтығын анықтауға арналған молекулалық скрининг негізінде қойылады.

Терапевтік тәсілдер аденовируспен астасқан-вирустан алынған вектор арқылы гендердің ауысу стратегиясын қамтиды (AAV).

Қазіргі уақытта адамдарда емдеудің сынама нұсқалары бойынша зерттеулер жүргізілуде

13 жағдай. Нейрогендік бұзылу

Жағдайдың сипаттамасы: 44 жас, әйел

Негізгі шағымы: сүйретілген табан

Анамнезі: ауыр емес

Отбасылық анамнезі: әкесінде, әке жағнан әжесінде жүріс-тұрысын бұзылуы болған (егжей-тегжейлі ақпарат қолжетімсіз)

Медициналық тексеру: степпаждық жүріс, содай-ақ, Говерс симптомы байқалған. Әйелде көбінесе дистальді бұлшықет әлсіздігі және бет бұлшықеттерін зақымдамайтын атрофия байқалды. Аяқтардың дистальді бөліктерінде вибрацияға сезімталдықтың болар-болмас төмендеуін қоспағанда, сезімталдық нормада болған. Барлық ТСР болмаған.

Зертханалық зерттеулердің деректері: КФК: 395 ХБ/л

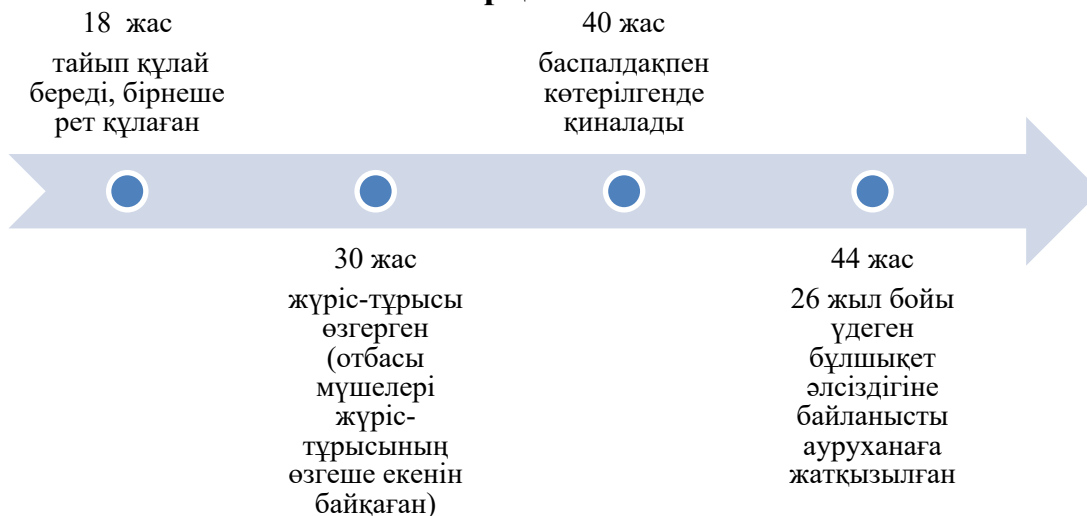
ЭМГ: жүйкесіздену потенциалдары. SNAP (жүйкенің сенсорлық әсер ету потенциалы) * анықталмаған. СМАР (құрамдас бұлшықеттік әсер ету потенциалы)** төмендеген

ЭКГ: қалыпты

* Электрофизиологиялық зерттеулер кезінде артқы түбіршектер ганглиясындағы немесе одан дистальдірек жүйкенің зақымдануы нәтижесінде жүйке әрекетінің сенсорлық потенциалы (SNAP) амплитудасының төмендеуі байқалады.

** СМАР амплитудасының азаюы **қимыл-қозғалыс аксондарының жоғалтылғанын көрсетеді** және, сәйкесінше, БАС пен ЖБА-ға тікелей қатысы бар. Ортаңғы жүйке үшін СМАР мәндері БАС бар пациенттерде айтарлықтай төмендейді (Shefner et al., 2011). СМАР жазбасының қарапайымдылығы мен тартымдылығына карамастан, оның мәндері стимул қарқындылығына, электродтың орналасуына, аяқ-қолдың орналасуына және температураға байланысты өзгереді.

Сырақатнама



Осы саты бойынша негізгі тұжырымдар

Аутосомалық-доминантты аурудың болуына күдік (әкесі, әжесі)

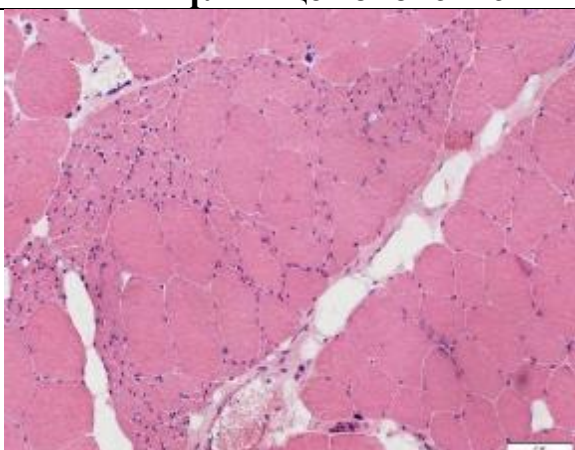
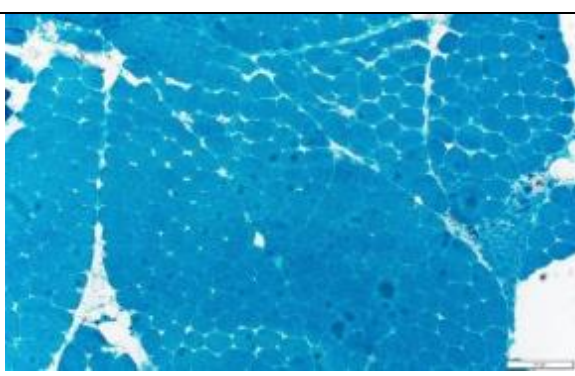
Аурудың манифестациясы: 18 жас, бұлшықет әлсіздігінің баяу үдеуі

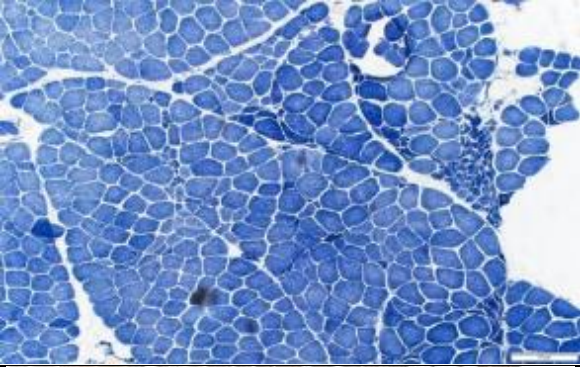
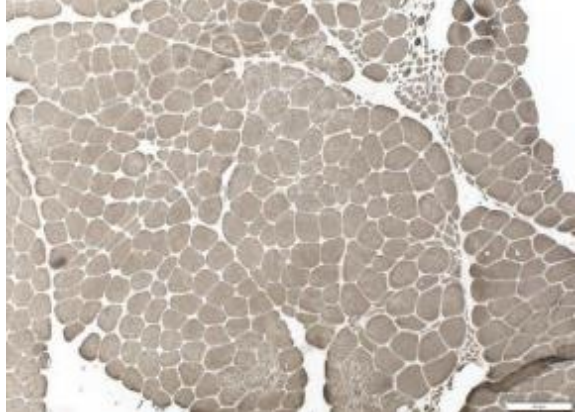
Сүйретілген табан, степпаждық жүріс, Говерс симптомы, бұлшықеттің айқын әлсіздігі және атрофия, көбінесе дистальді бұлшықеттерде. Бет бұлшықеттеріне нұқсан келмеген. Аяқтардың дистальді бөліктерінде вибрацияға сезімталдықтың болар-болмас төмендеуін қоспағанда, сезімталдық нормада болған. Барлық ТСР болмаған. КФК деңгейі сәл жоғарылаған (395 ХБ/л)

Нейрогендік ЭМГ: жүйкесіздену потенциалдары. SNAP (жүйкенің сенсорлық әсер ету потенциалы) * анықталмаған. СМАР (құрамдас бұлшықеттік әсер ету потенциалы) төмендеген

ЭКГ: қалыпты

Бұлшықет биопсиясының деректері (13 сурет)

| | |
|---|---|
|  | <p>13.1 сурет. Н&Е боялуы кезінде: талшықтардың өлшемі бимодальді таралуы байқалады, және талшықтардың өлшемі шағын топта бірнеше микроннан 10 микронға дейін және үлкен топта диаметрі 66 микроннан 77 микронға дейін құрайды. Некроздалған және регенерацияланатын талшықтар жоқ. Ұсақ бұрышты талшықтар ішінара топтасқан, олар шағын топтағы атрофияны көрсетеді. Эндомизиальді фиброз байқалмайды. Лимфа инфильтрациясы байқалмайды. Ішкі ядролары бар бірнеше талшық болады.</p> |
|  | <p>13.2 сурет. MGT боялуы кезінде: жиектерінде вакуольдері бар талшықтар (RVs), бұлшықеттердің қызыл талшықтарының үзілуі (RRF) және малиндік емес денешіктер байқалмайды. Берілген үлгіге шеткері жүйкелердің шоғырлары кірістірілмеген</p> |

| | |
|---|--|
|  | <p>13.3 сурет. NADH-TR боялуы кезінде: миофибриллааралық торлар жақсы жымдасқан.</p> |
|  | <p>13.4 сурет. АТФазамен боялуы кезінде: талшықтар типтерінің топтасуы байқалады. 2С типті талшықтардың аздаған саны байқалады.</p> |

Патологиялық диагностика

Невропатиялық өзгерістер:

- 1) талшық өлшемінің өзгеруі, бимодальді
- 2) шағын топтардың атрофиясы
- 3) талшықтар типтерінің топтастырылуы
- 4) ішкі ядролары бар талшықтар, аздаған мөлшерде
- 5) 2С типті талшықтар, аздаған мөлшерде



жүйкесіздену және
реиннервация
үдерісіне тән

Комментарийлер: жоғарыда келтірілген деректер орташа жүйкесіздену және реиннервация үдерісін көрсетеді.

Нейрогендік бұзылуды растау қажет

Биопсия жүргізу неге соншалықты маңызды?

Нейрогендік бұзылу қозғалыс нейрондарының немесе шеткері жүйкенің қатысымын білдіреді.

Бұлшықеттер биопсиясының көмегімен ауруды дәл анықтау мүмкіндігі сирек болады, бірақ нақты ауруды білдіретін белгілі бір клиникалық көріністер бар.

Мұқият жүргізілген клиникалық және электрофизиологиялық зерттеулер көбінесе ақау бар генді анықтауға түрткі болады, және қазіргі уақытта нейрогендік бұзылулар кезінде бұлшықеттердің биопсиясы сирегірек жүргізіледі.

Алайда, кейбір нейрогендік атрофияларда кейбір бұлшықет дистрофияларға немесе дистальді миопатиялар сияқты миопатияларға тән белгілер болуы мүмкін. Ондай жағдайларда бұлшықет патологиясы салыстырмалы диагностика кезінде пайдалы болуы мүмкін

Әдебиеттерді шолу [21,44,45,46]

Нейрогендік бұзылулар (шеткері жүйкенің жоғарғы немесе төменгі қозғалтқыш нейрондарының ақауынан туындаған, тұқым қуалайтын және жүре пайда болған клиникалық бұзылулар):

Бүйірлік амиотрофиялық склероз (БАС; жоғарғы және төменгі қозғалтқыш нейрондар);

Тұқым қуалайтын моторлық сенсорлық невропатиялар (HMSN; моторлық және сенсорлық нейрондар мен шеткері жүйкелер);

Жұлын бұлшықеттерінің атрофиясы (ЖБА; төменгі қимыл-қозғалыс нейрондары)

Қабынумен жүретін шеткері невропатиялар

Бұлшықеттердің қартаюы және зат алмасудың кейбір бұзылулары невропатиямен/жүйкесізденумен қатар жүреді.

Жүйкесізденген бұлшықеттің жалпы патологиялық белгілері

Жүйкесізденген бұлшықет талшықтарының өлшемі кішірейді.

БАС сияқты созылмалы ауру кезінде атрофиялық талшықтар ЖБА кезіндегі дөңгелек пішінге қарағанда, бұрышты пішінге ие.

Бір қозғалтқыш жүйке көптеген бұлшықет талшықтарын энергиямен қамтамасыз етеді, жүйкесіздендіру биопсия кезінде атрофиялық талшықтардың байқаусызда шашырауына әкеледі. Сол себепті жүйкесізденген бұлшықеттерде бұлшықет талшықтарының екі популяциясы байқалады: жүйкесізденген атрофиялық, және салыстырмалы түрде қалыпты өлшемдегі немесе гипертрофияланған. Бұл бимодальды конфигурацияның немесе екі шыңы бар конфигурацияның болуы "талшықтар типтерін топтастыруды" тудырады және жүйкесізденуге тән белгі болып табылады

13.1-кесте. Нейрогендік бұзылулар

| Ауру | Аурудың типі | Ақаудың орналасуы | Себебі | Диагностикасының негізгі тәсілі |
|---|---|--|---|--|
| Бүйірлік амиотрофиялық склероз | Тұқым қуалайтын | жоғарғы және төменгі қимыл-қозғалыс нейрондары | SOD1, FUS, ALS2, SETX, VAPB, TDP-43, TARDPB, VCP, OPTN, ANG гендерінің мутациялары | NGS |
| Тұқым қуалайтын моторлық және сенсорлық невропатиялар | Тұқым қуалайтын | қимыл-қозғалыс және сенсорлық нейрондар, сондай-ақ, шеткері жүйкелер | Гендер (http://www.molgen.ua.ac.be/cmtmutations/) | ЭМГ (балтыр жүйкесі), NGS |
| ЖБА | Тұқым қуалайтын | Төменгі қимыл-қозғалыс нейроны | SMN 1 және SMN 2, IGHMBP2, MEGF10, | MLPA, NGS |
| Қабынумен жүретін шеткері невропатиялар | Шеткері жүйкелердің | Жүре пайда болған | қабынуы | Люмбаальді пункция, ЭМГ |
| Қартаю және негізгі аурулармен метаболизмдік | байланыс, сондай-ақ, қартаюдың салдарлары | Шеткері жүйкелер | Метаболизм, қартаю, қатерлі ісіктер, амилоидоз | Зертханалық талдау (метаболизмдік), бұлшықеттер биопсиясы, ЭМГ |

13.1 схема. Тұқым қуалайтын невропатиялардың жіктелімі



Болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ) ауруы, тұқым қуалайтын невропатияның анағұрлым жиі кездесетін түрі шеткері жүйке жүйесінің генетикалық гетерогенді тобы болып табылады, бірақ клиникалық фенотипі айтарлықтай біртекті: [44]

7. үдемелі әлсіздік және дистальді бұлшықеттердің атрофиясы,
8. табанның деформациялары,
9. дистальді сезімталдықтың жоғалуы
10. сіңір рефлексерінің төмендеуі.

13.2-кесте. ШМТ ауруына тән (клиникалық, биологиялық және рентгенологиялық), ықтимал мутацияларына сәйкес белгілер

| Фенотипінің сипаттамасы | СМТ қосалқы типтері |
|--|---|
| Миға жасалған МРТ -дағы ауытқулар (ақ заттың аномалиялары) | XL-CMT-GJB1; AR-CMTde-NDRG1; AD-CMTin-IFN2; AD-CMTax-MFN2 |
| Пирамидалық жолдың зақымдануы | AD-CMTax-MFN2; AR-CMTax-GDAP1; XL-CMT1, AD-dHMN-BSCL2; AD-dHMN-REEP1; AD-dHMN-SETX; AD-dHMN-DYNC1H1; AD-dHMN-BICD2; AD-CMTax-NEFL; AR-CMTax-C12ORF65; AD-CMTax-KIF5A; AD-CMTax-mtATP6 |
| Ақыл-ой дамуының тежелуі | X-CMT-Unknown; XL-CMT-AIFM1 |
| Керендік | AD-CMTde-MPZ; AD-CMTde-PMP22; AD-CMTde-NEFL; AD-CMTax-MPZ; X-CMT-GJB1; X-CMT-AIFM1; XL-CMT-PRPS1; AR-CMTde-MTMR2; AR-CMTde-NDRG1; AR-CMTde-SH3TC2 |
| Көру жүйкесінің невриті | AD-CMTax-MFN2; AD-CMTde-PMP22dup |
| Көру жүйкесінің атрофиясы | AD-CMTax-MFN2; XL-CMT-PRPS1; XL-CMT-AIFM1; AR-CMTax-C12ORF65; XL-CMT-PRPS1 |
| Қарашықтың аномалиялары | AD-CMTde-MPZ; AD-CMTax-MPZ |
| Глаукома | AR-CMTde-SBF2 |
| Катаракта | AR-CMTde-CTDP1; AR-CMTax-DNM2; AD-CMTin-DNM2 |
| Шашнып ауыру | AR-CMTde-SBF2; AD-CMTax-RAB7; AD-CMTax-MPZ |
| Невропатия | AD-CMTde-MPZ |
| Диафрагма мен дауыс байламдарының салдануы | AD-CMTax-TRPV4; AR-CMTax-GDAP1; AD-CMTax-GDAP1; AD-CMTax-MPZ; AR-CMTde-GDAP1; AR-CMTde-MTMR2; AD-CMTax-MFN2; X-dHMN-LAS1L; AR-dHMN-IGHMBP2 |
| Проксимальді бұлшықеттердің зақымдануы | AD-CMTax-Unknown; AD-CMTax-LRSAM1; AR-CMTax-LMNA |
| Көбінесе қолдардың зақымдануы | AD-CMTax-GARS; AD-CMTax-HSPB8; AD-dHMN-TFG; AD-dHMN-BSCL2 |
| Сенсорлық аномалиялар мен ойық жаралар | AD-CMTax-RAB7 |
| Ауыр деформациялар, сколиоз | AR-CMTde-SH3TC2; AR-CMTde-FGD4; AR-CMTde-PRX; DSS; AD-CMTax-GARS; AD-CMTax-GDAP1; AD-CMTax-HSPB8 |
| Гиперкреатинкиназемия, гиперлипемия, диабет | AD-CMTax-Unknown; AD-dHMN-TFG; AD-CMTax-NEFL |
| Нейтропения | AD-CMTin-DNM2 |
| Фокальді-сегменттік гломерулосклероз | AD-CMTin-IFN2 |
| Терінің өте қатты созылғыштығы, жасқа байланысты макулярылық дегенерация | AD-CMTde-FBLN5 |

AD — аутосомалық-доминантты; AR — аутосомалық-рецессивті; СМТ — Шарко-Мари-Тут бұлшықет дистрофиясы; dHMN — тұқым қуалайтын дистальді моторлық невропатиялар; DSS — Дежерин-Сотт синдромы; LMNA — А/С ламині.

Бүйірлік амиотрофиялық склероз (БАС) [45]

Бұл өлім тудыратын қимыл-қозғалыс нейрондары ауруы, жоғарғы және төменгі нейрондардағы дегенерациялық өзгерістермен сипатталады (Rowland және Shneider, 2001).

Аурудың манифестациясы, әдетте, орта жастан кейін байқалады және бұлшықеттердің тұрақты үдемелі атрофиясы мен әлсіздік түрінде көрініс береді, сонымен қатар оның тыныс алу бұлшықеттеріне әсері көп жағдайда ауру басталғаннан кейін өмір сүруді 2-4 жылға дейін азайтады (Chio et al., 2009).

БАС ересектердегі қимыл-қозғалыс нейрондарның анағұрлым көп таралған ауруы, жиілігі 100 000 адамның 2-еуінде және таралуы 100 000 адамның 5,4-інде (Chiò et al., 2013).

Емдеудің заманауи нұсқалары симптомдарды басуға және тек мақұлданған, кеңінен пайдаланылатын Рилузол мен Эдаравон препараттарын қолдана отырып, респираторлық тұрғыдан демеуге негізделген, олардың қолданылуы аз ғана және тек кейбір науқастарда пайда әкеледі (Petrov et al., 2017; Sawada, 2017).

Бұл жойқын ауруды емдеудің тиімді әдістерін дамытудың ілгерілеуіне көптеген факторлар кедергі келтірді.

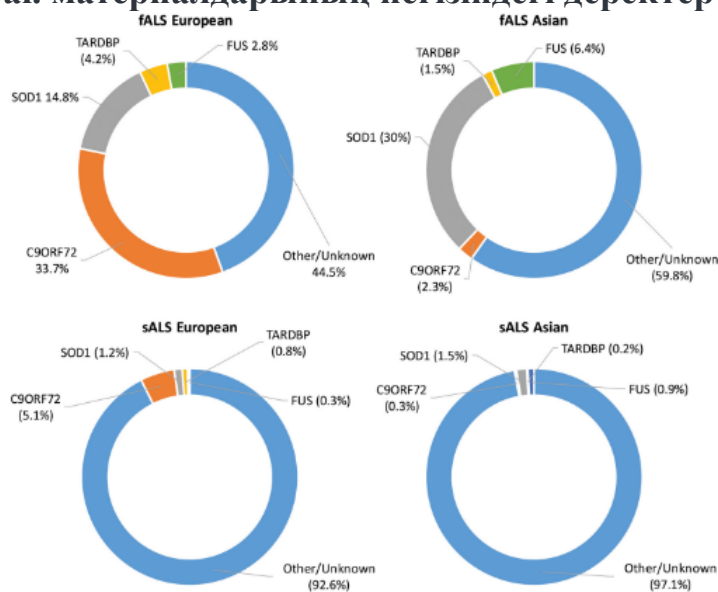
БАС шалдыққан адамдардың 10%-ына дейінгісінде отбасы мүшелерінің кемінде тағы біреуі осы ауруға шалдығады, және олар БАС отбасылық (оБАС) түрі бар адамдар ретінде анықталады.

Бұл жағдайлардың барлығы дерлік аутосомалық-доминантты тип бойынша тұқым қуалайтыны анықталды (Kirby et al., 2016).

БАС қалған 90-95% жағдайы отбасылық анамнезінде осының алдында бұл ауру болмаған адамдарда бақалады.

Мұндай пациенттерде ауруды спорадиялық БАС (спБАС) деп атайды (Chen et al., 2013).

13.2 схема. Азиялық және еуропалық популяцияларға анағұрлым жиі мутацияланатын төрт генмен түсіндірілетін БАС үлесі. Zou et al. материалдарының негізіндегі деректер (2017)



Жұлын бұлшықеттерінің атрофиясы (ЖБА) [46]

Ауру SMN1 генінің аутосомалық-рецессивті мутацияларынан туындаған және мотонейрондардың жоғалтылуымен және бұлшықеттің үдемелі әлсіздігімен сипатталады.

Туылған кезде ЖБА туындау жиілігі 10 000 жағдайдың шамамен 1-еуін құрайды, және осылайша ол орфандық ауру ретінде жіктеледі.

Аурудың ауырлығы кең ауқымды камтиды және манифестация сәті неонатальді кезеңнен ересек жасқа дейін ауытқып отырады, бірақ көбінесе манифестация өмірдің алғашқы жылдарында болады [1].

Үш препаратпен ауруды модификациялайтын ем мақұлданды: нусинерсен (қарсы олигонуклеотид), онасемноген абепарвовек (орынбасушы гендік терапия) және ридиплам (синтетикалық препарат).

13.3-кесте. Жұлын бұлшықеттері атрофиясы типтерінің өзіне тән ерекшеліктерінің қысқаша сипаттамасы

| Сипаттамалары | 1 типі | 2 типі | 3 типі |
|--|---|--|--|
| Манифестациясы | Құрсақішілік немесе өмірінің алғашқы бірнеше айында | 6 айдан 12 айға дейін | Екі жастан бастап |
| Клиникалық белгілері | Ауыр гипотония, бұлшықет әлсіздігі, басын нашар ұстауы, қоңырау тәрізді кеуде қуысы, қабырғааралық бұлшықеттердің әлсіздігі, диафрагмалық қытынс алу, емудегі қиындықтар, дауысының әлсіздігі | Гипотония, симметриялы, проксимальді әлсіздік, тіл фасцикуляциясы, қолдардың треморы, ГРС әлсіздігі немесе болмауы, буындардың өте қатты қозғалғыштығы, сколиоз, тыныс алудағы проблемалар | Статикалық немесе үдеуі мүмкін әлсіздік, жүгіру, секіру және баспалдақпен көтерілу кезіндегі қиындықтар, қиралаңдап жүру, жалпақтабан, Говерс қалпы, қолдардың треморы, тіл фасцикуляциясы (айнымалы), буындардың өте қатты қозғалғыштығы |
| Қимыл-қозғалысқа қабілеттілігі | Отыра алмайды және салмақ жүктемесін игере алмайды | Отыра алады, бөтен адамның көмегінсіз тұра алмайды немесе жүре алмайды | Жүруге қабілеттілік шектелген |
| Зертханалық және аспаптық зерттеу нәтижелері | КФК деңгейі нормада. ЭМГ: денервация белгілері MLPA | КФК деңгейі қалыпты немесе сәл жоғарылаған ЭМГ: денервация белгілері MLPA | КФК деңгейі қалыпты немесе орташа жоғарылаған ЭМГ: денервация белгілері MLPA |
| Бұлшықет патологиясы | Атрофиялық талшықтардың ауқымды топтары, талшықтардың типі бойынша топтастырылуы, 1 типті гипертрофиялық талшықтар, талшықтардың екі типінің де атрофиясы | Атрофиялық талшықтардың ауқымды топтары, талшықтардың типі бойынша топтастырылуы, 1 типті гипертрофиялық талшықтар | Вариативті, аздаған өзгерістер немесе атрофиялық талшықтардың шағын топтары, талшықтардың типі бойынша, өлшемі қалыпты талшықтармен немесе 1 типті гипертрофиялық талшықтармен топтастырылуы, архитектурасының өзгерістері — орамдар, ядролар, |

| | | | |
|---------------------------|--|--|---|
| | | | бөлінділер. Кейде LGMD-дан ажырату қиын |
| Болжам | Өмірге қауіп төндіретін жай-күй, 2 жасқа дейінгі өлім | Көпшілік жағдайларда үдемейді, болжамы жақсы | Кей жағдайларда жай-күй белгілі бір уақыт ішінде, бұлшықеттердің компенсаторлық реиннервациясы мен демеуші емнің нәтижесінде жақсаруы ықтимал |
| НАЗАР АУДАРЫҢ БІЗ! | Жүрек, бет, бассүйек, диафрагма бұлшықеттері зақымданбаған | | |

Қысқаша ақпарат

Нейрогендік бұзылулар нейрондардың немесе шеткері жүйкелердің зақымдануымен жүретін нейропатиялардың гетерогенді тобы болып табылады.

Нақты диагнозды анықтау әрдайым оңай бола бермейді, бірақ генетикалық талдау электроклиникалық, биологиялық және кейде патологиялық белгілерге (кейде гендік функцияның ерекше белгілерімен) бағытталуы мүмкін.

14 жағдай. ДБД тасымалдаушы

Жағдайдың сипаттамасы: 10 жас, қыз бала

Негізгі шағымы: бұлшықет әлсіздігі және дене жүктемелерінен кейінгі миалгия

Отбасылық анамнезінде: болмаған

Анамнезінде: болмаған

Емдеу: жүргізілмеген

Ағымдағы ауру: Бастапқы даму кезеңінде ешқандай ерекшеліктер болмаған. 8 жасқа дейін қалыпты дамыған. 8 жастан кейін баспалдақпен көтерілуінде қиындықтар және таянышқа сүйену қажеттілігі, сондай-ақ, дене жүктемелерінен кейін миалгия пайда болған. 9 жасынан бастап балтыр бұлшықеттерінің гипертрофиясы байқалған. Ол 3 ай бұрын ауруханаға барған, және жұдырығын жұмуы тым әлсіз болған.

Неврологиялық тексеру: көбінесе бұлшықеттерінің проксимальді тобындағы бұлшықет әлсіздігі, Говерс симптомы оң, қиралаңдап жүру, ТСП нормада, жаттығулардан кейін сандағы миалгия, балтыр бұлшықеттерінің гипертрофиясы, интеллект төмен (IQ, DQ 62 тең).

Зертханалық зерттеулердің деректері: КФК деңгейі 10936 ХБ/л, альдолаза деңгейі 80,7 дейін жоғарылаған; АСТ 183 және АЛТ 317, лактат 22,6 (норма 4,4-17,0), пируват қышқылы 1,0 (0,3-0,9)

Бұлшықеттерге жасалған МРТ: жамбас бұлшықеттеріндегі (жамбастың төртбасты бұлшықеті және жалпақ латералды бұлшықет),

сондай-ақ, үлкен және кіші бөксе бұлшықеттеріндегі, балтыр бұлшықеттеріндегі май инфильтрациясы, балтыр бұлшықеттеріне қарағанда, сан бұлшықеттерінде көбірек симметриялы.

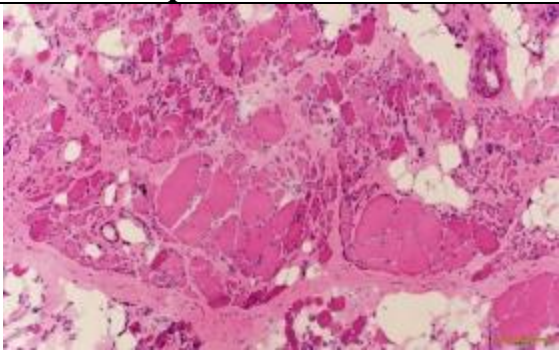
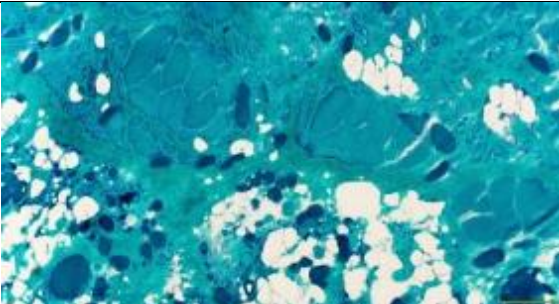
Дифференциалды диагностика

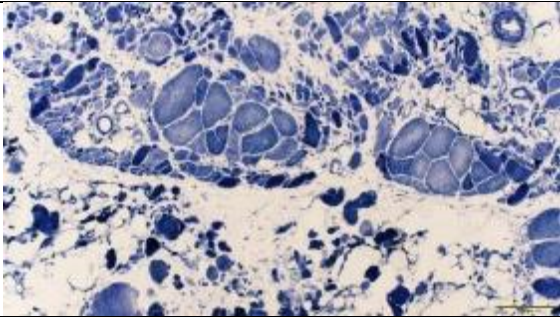
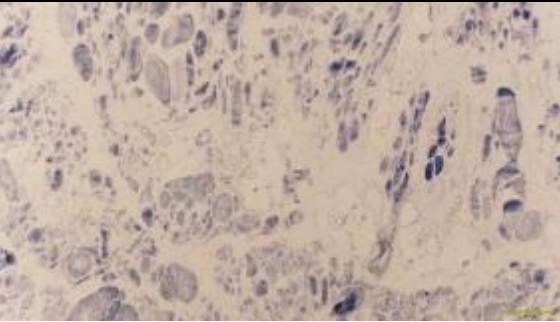
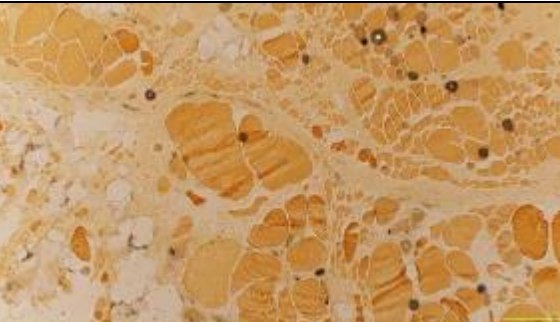
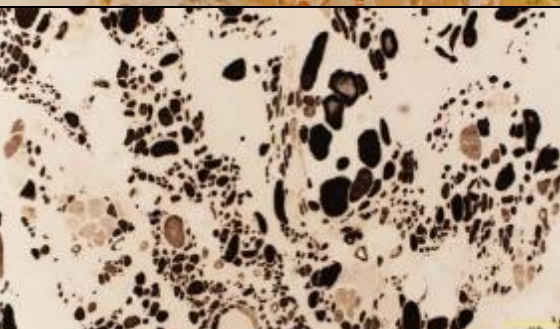
№1. LGMD-тәрізді саркогликанопатия, дистрогликанопатия

№2. ДБД тасымалдаушы

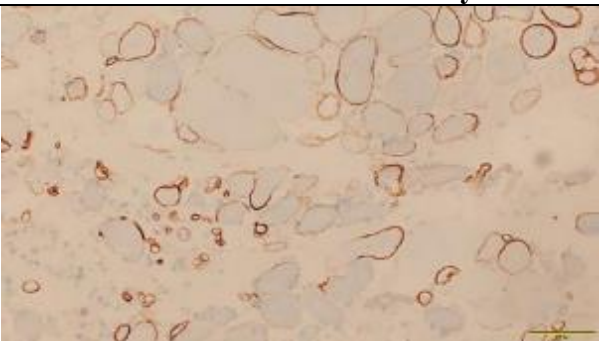
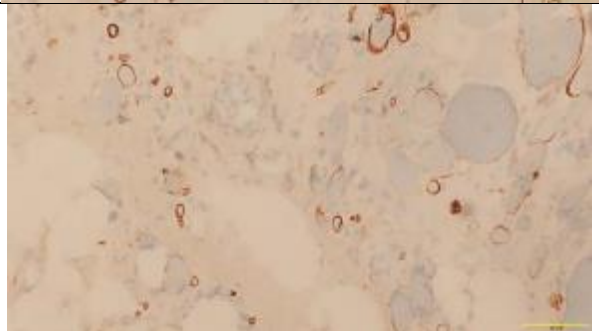
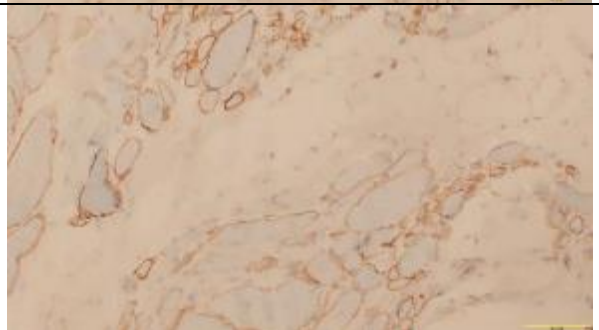
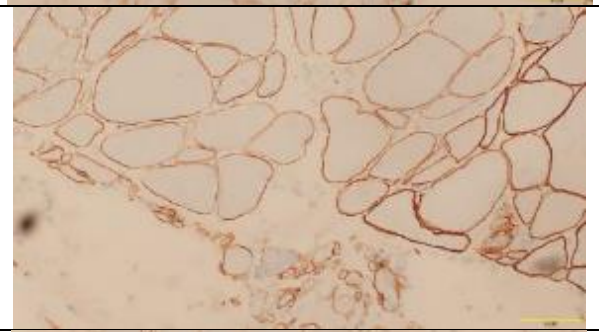
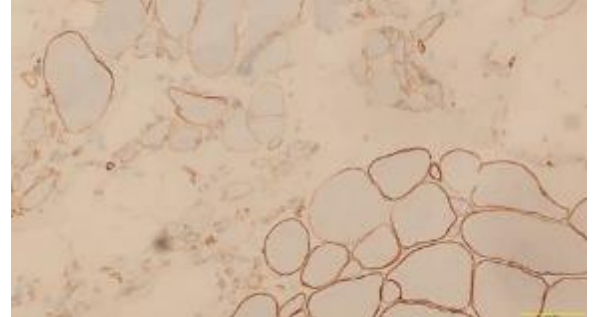
№3. ИБНМ

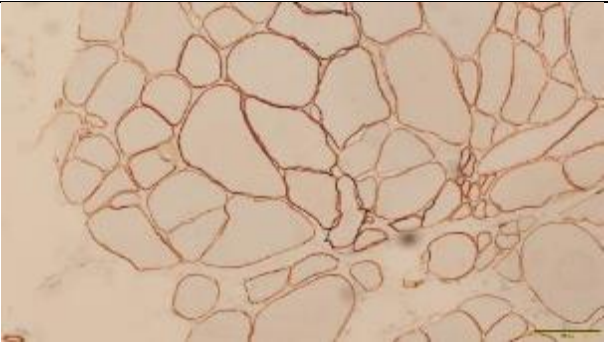
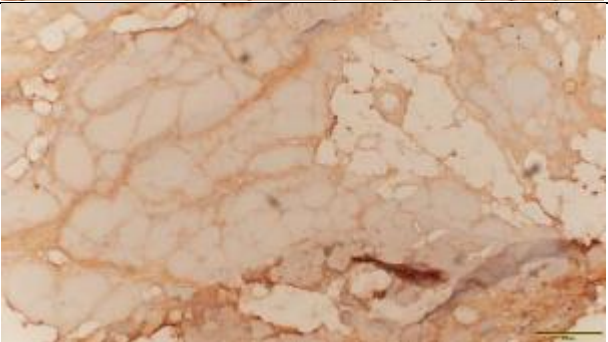
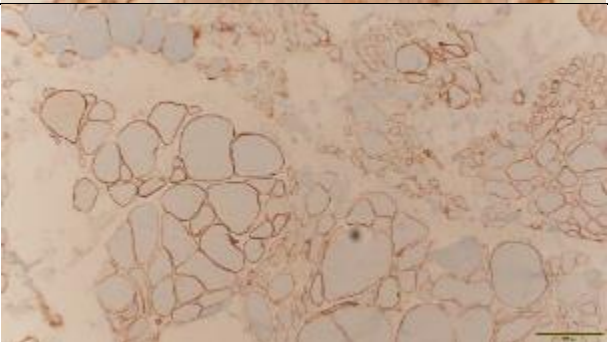
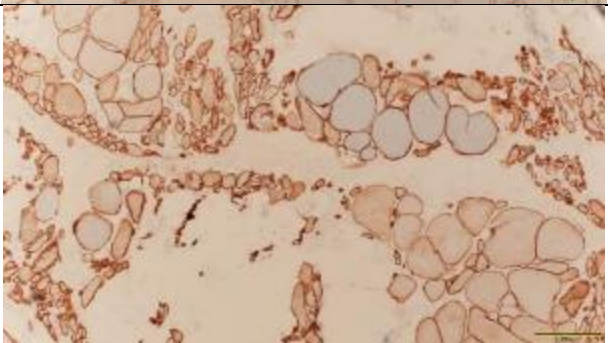
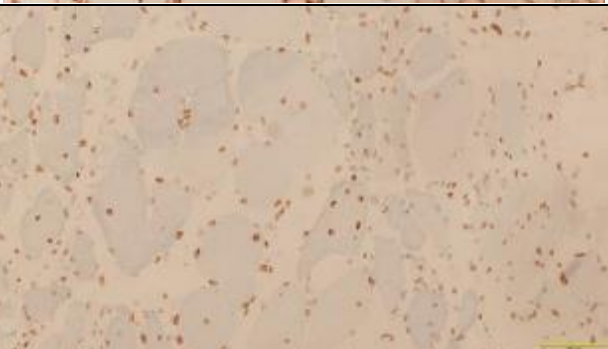
Бұлшықет биопсиясының деректері (14 сурет)

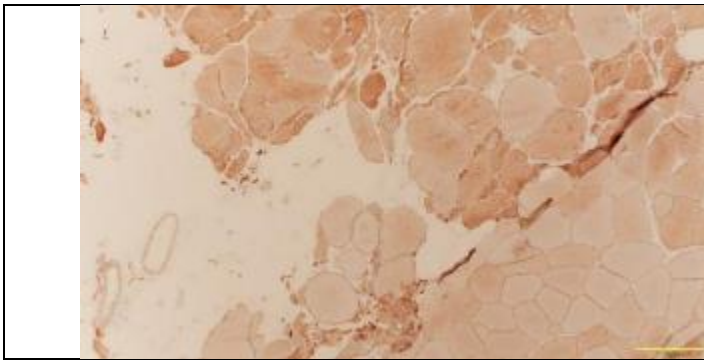
| | |
|---|---|
|  | <p>14.1 сурет. Н&Е боялуы кезінде: талшықтардың өлшемі, диаметрі бірнеше микроннан 170 микронға дейінгі ауқымда едәуір өзгеріп тұрады. Кейбір шоғырларда бұлшықет талшықтарының көпшілігі май тінімен алмасқан, ал басқа аумақтарда талшықтарының көпшілігі сақталған шоғырлар саны бар. Соған қарамастан, талшықтар өлшемінің ауытқулары салыстырмалы түрде, зақымданбаған шоғырларда орныққан. Аздап некрозданған, бірақ жайылған регенерацияланатын талшықтар байқалады. Ішкі ядролары бар талшықтар жайылған. Түрлі шоғырларда эндомиоциальді фиброз дәрежесі ауытқып отырады, және кейбір шоғырларда айқын фиброз байқалады. Мононуклеарлық жасушалармен айқын инфильтрациялану жоқ. Перифаскулярлық атрофия байқалмайды.</p> |
|  | <p>14.2 сурет. mGT: RRF, жиектерінде вакуольдер немесе малиндік емес таяқшалар байқалмайды. Шеткері жүйке жақсы миелинденген.</p> |

| | |
|---|--|
|  | <p>14.3 сурет. Жайылған талшықтарда NADH-TR боялуы кезінде миофибриллааралық торлар орташадан айқын дәрежеге дейін ыдыраған.</p> |
|  | <p>14.4 сурет. СДГ-мен боялуы кезінде: қан жүретін тамырлар СДГ-ге (SSV) қарқынды реакциямен көрінбейді.</p> |
|  | <p>14.5 сурет. СФ-мен боялуы кезінде: етқабықта ферменттік белсенділік байқалмайды</p> |
|  | <p>14.6 сурет. АТФаза: талшықтар өлшемiнiң өзгеруi 1 типтi талшықтарда да, 2 типтi талшықтарда да байқалады. 2С типтi талшықтар, жайылған</p> |

Иммуногистохимия

| | |
|---|---|
|  | <p>14.7 сурет. Боялу мозаикасы, DYS1</p> |
|  | <p>14.8 сурет. Боялу мозаикасы, DYS3</p> |
|  | <p>14.9 сурет. Утрофинге оң нәтиже</p> |
|  | <p>14.10 сурет. Альфа-SG ішінара әлсірейді</p> |
|  | <p>14.11 сурет. Боялу мозаикасы , бета-SG</p> |

| | | |
|--|---|---|
| |  | <p>14.12 сурет. Гамма-SG қатысты оң нәтиже</p> |
| |  | <p>14.13 сурет. Альфа-DS әлсірейді</p> |
| |  | <p>14.14. сурет. Бета-DS-ке оң нәтиже.</p> |
| |  | <p>14.15 сурет. Кавеолин 3-ке оң нәтиже</p> |
| |  | <p>14.16 сурет. Эмеринге оң нәтиже</p> |



14.17 сурет. Дисферлинге оң нәтиже.

Бұл жағдайда диагноз қою кезіндегі қорытынды

ДБД тасымалдаушы

Бұлшықет әлсіздігі

КФК деңгейінің жоғарылығы

Үлкен бөксе бұлшықеті, орташа бөксе бұлшықеті, балтыр бұлшықеті

Боялу мозаикасы, дистрофин

Утрофинге оң нәтиже

Ұсынылады: кардиологтың қадағалауында болу,
генетикалық/отбасылық консультация

Әдебиеттерді шолу [21]

ДБД/ББД себебі

1. DMD геніндегі мутациялар дистрофин өндірілуінің бұзылуына алып келеді.
2. Дистрофин гені бүгінгі күні белгілі, 2,5 Мб ДНҚ және 79 экзоны бар ең ірі гендердің бірі болып табылады. Ген транскрипциясы шамамен 16 сағатқа созылады деп есептеледі. Толық өлшемді ақуыздың болжамды молекулалық салмағы 427 кДа және төрт негізгі доменнен тұрады.
3. Дистрофиннің түрлі изоформалары қаңқа, жүрек және тегіс бұлшықеттерде, ұрық бұлшықеттерінде және жүйке тінінде дифференциалды түрде экспрессияланады.
4. Шамамен 30% жағдайда туындайтын ақыл-ой кемістігі мида экспрессияланатын изоформалардың қатысуымен байланысты болуы мүмкін деген болжам жасалды.

Дистрофин — бұл жасуша қаңқасы ақуызы, ол жасуша қабығының цитоплазмалық беткейінде орналасқан. Ол актиндік жасуша қаңқасымен және басқа ақуыздар, дистрофинмен астасқан ақуыздар кешендерімен өзара әрекеттеседі. Ол жиырылуы кезінде жағақшаны тұрақтандыру үшін жасушадан тыс матрица мен жасуша қаңқасы арасындағы байланыстырып тұратын буын қызметін атқарады деп саналады.

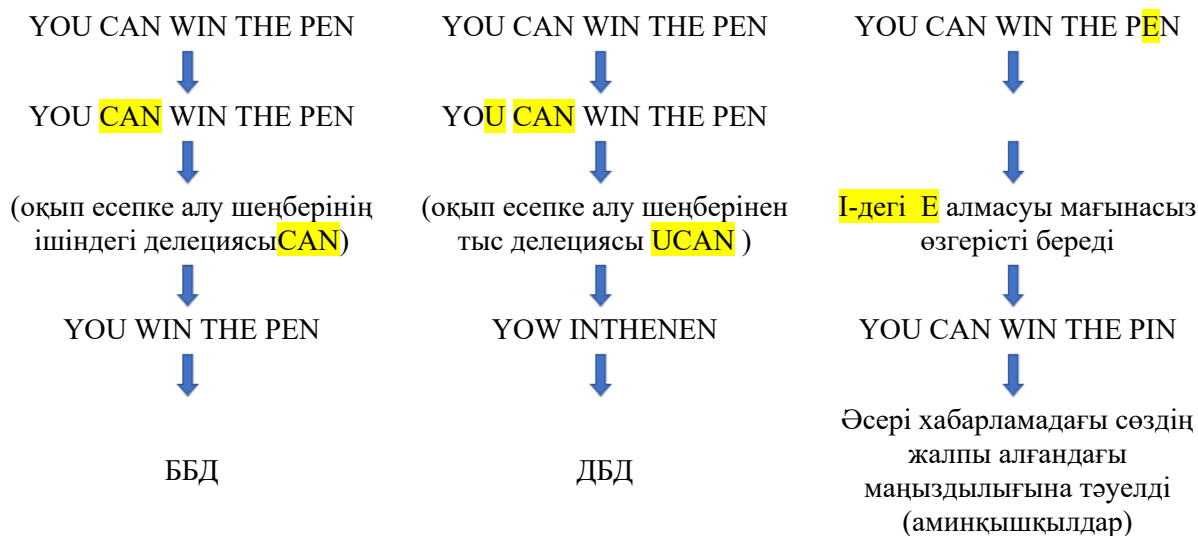
14.1-кесте. ДБД мен ББД негізгі клиникалық белгілері

| | |
|-----------------------------------|--|
| Клиникалық белгілері | Алғашқы 5 жылдағы манифестация Қимыл-қозғалыс функциясы дамуының тежелуі Бұлшықттың үдемелі проксимальді әлсіздігі Ахилл сіңірінің контрактурасы, ол аяқ башпайларымен жүруге алып келеді Маймаңдап жүру, бел бөлігінің лордозы Жүгіру, секіру, қарғу кезіндегі қиындықтар Еденнен көтерілген кездегі (Говерс маневрі) қиындықтар Баспалдақпен көтерілген кездегі қиындықтар Жіліншік гипертрофиясы Егер түйілулер болса, ДБД емес, ББД болғаны |
| Қимыл-қозғалысқа қабілеттілік тер | 12 жасқа жақындағанда жоғалады — ДБД 16 жатан кейін сақталады— ББД |
| Креатинкиназа | Әдетте қатты жоғарылайды (нормадан 10-50 есе көп) Туылған кезде жоғары болады |
| Қатарлас белгілері | Кардиомиопатия (жасөспірімдік кезеңнің соңындағы ДБД кезінде инварианттық; ББД кезінде ауытқымалы) Интеллект бұзылуы (ДБД кезінде 30%, ББД кезінде сирек) |
| Патология | Клиникалық ауырлығын патология (некроз, регенерация, фиброз, талшықтар өлшемінің кеңінен өзгеруі) бойынша бағалау мүмкін емес Бөлінген талшықтар ДБД кезінде әдетте, дистрофин болмайды Дистрофин әдетте болады, бірақ ББД кезінде аздаған шектеулерді қоспағанда, нормадан ауткиды Дистрофинмен астасқан барлық ақуыздар деңгейінің төмендеуі |

Мутациялар типтерінің таралуы

2/3 мутация — бұл делеция (ПТР немесе MLPA),
1/3 нүктелік мутация (WES, ИГХ),
өте шағын үлесі — дупликация (ПТЦР немесе MLPA).

14.2 схема. Мутациялар туындауының ықтимал механизмі



ДБД тасымалдаушы әйелдерде әдетте, ауру симптомдары жоқ, бірақ кейде, балтыр бұлшықетінің ұлғаюы (көбінесе біржақты) немесе бұлшықет құрысулары сияқты болар-болмас белгілер көрініс береді; немесе кейбіреулерде ер балалардағы ДБД кезіндегі ауырлық дәрежесіндей, бұлшықеттің айқын әлсіздігі байқалуы мүмкін.

Клиникалық және субклиникалық көріністердің өзгергіштігі Лайонның мутацияланған немесе қалыпты X хромосомасы болуы мүмкін әр жасушадағы бір X хромосомасының кездейсоқ инактивациясы туралы гипотезасымен түсіндірілуі мүмкін.

Алайда, кейбір тасымалдаушыларда дистрофин мутациясының әке жағынан берілетіне де дәлелдер бар

ДБД емдеудің терапевтік тәсілдері

1. Орынбасушы гендік терапия
2. Терминациялайтын кодондарды үзіліссіз оқу
3. Экзонды өткізіп жіберу
4. Басқалары (бұлшықет талшықтарының регенерациясын стимуляциялау, талшықты гипертрофияны стимуляциялау және фиброзды шектеу)

Қорытынды

Бұлшықеттердің биопсиясы диагностика үдерісінде жүйке-бұлшықет ауруларына шалдыққан пациенттердің жай-күйін бағалауда маңызды рөл атқарады. Патогендік генетикалық ақауды дәл диагностикалау және анықтау пациенттерге дұрыс күтім жасауға және жаңа жағдайлардың алдын алу үшін отбасына тиісті генетикалық кеңес беруге мүмкіндік береді. Бұдан өзге, бұлшықет патологиясы мақсатты емдеу әдістерін әзірлеуге және оларды қолдануға ықпал етеді.

Бұл салыстырмалы түрде қарапайым емшара, бірақ жүргізілуі және нәтижелерін интерпретациялау арнайы дайындықты талап етеді. Бұлшықет патологиясы ауыр және өмірге қауіп төндіретін аурулардың сирек кездесетін жағдайларын басқарумен айналысатын ауқымды клиникалық тәжірибесі бар балалар мен кейбір ересектер невропатологтарын әрқашан қызықтырды және бұл көбінесе отбасылық / генетикалық жағдайлар болды. Тиісті күтімді қамтамасыз ету үшін невропатолог дененің белгілі бір зақымдалған бөлігінен алынған бұлшықеттің кішкене бөлігін зерттеуді қоса, пациенттің жағдайын жан-жақты бағалауға тырысады. Кешенді талдауға тек, маманда клиникалық, зертханалық, визуализациялық және генетикалық зерттеулерді қоса алғанда, пациенттің жағдайы туралы толық ақпарат болған жағдайда ғана мүмкіндік болады. Жалпы бейінді зертханалық диагностика мамандары пациенттерді клиникалық бағалауға қатыспайды және әдетте, бұлшықет патологиясы бойынша дайындықтан өтпейді. Дәл осы себепті, көптеген елдерде бұлшықет ауруларына қатысты диагностикалық алшақтық бар.

Сондықтан, осы ауруларды диагностикалау жүйесін құрудың алғашқы қадамдарын жасау үшін осы саладағы кейбір ерекшеліктер мен тәжірибелерді ескеру қажет. Ең алдымен, бұлшықет үлгілерін дайындау формалинмен емес, мұздату арқылы бекіту, тасымалдау және жібітудің алдын алу шараларын (арнайы электрмен жабдықтау жүйесі, тоңазытқыш) қолдану сияқты ережелерді сақтауды талап етеді.

Жүйке-бұлшықет ауруының негізгі патологиялық белгілерін түсіну үшін біз нейрогендік және миопатиялық зерттеулердің кейбір шешуші тұстарын білуіміз қажет.

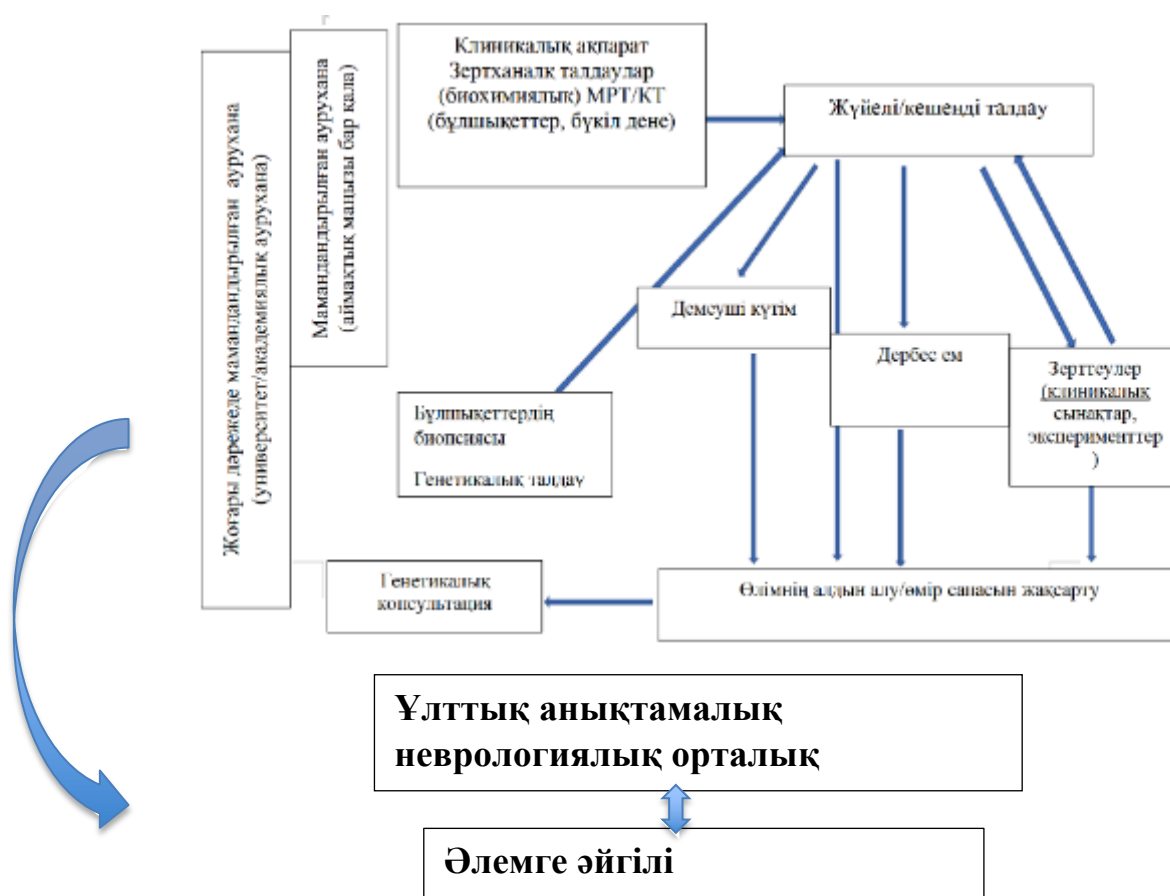
Бұлшықет биопсиясының нейрогендік зерттеулерінің нәтижелері: топтық атрофия және талшық түрі бойынша топтастыру. Бұл деректер нейрогендік бұзылыс жағдайын көрсету кезінде көрсетіледі. Миопатия белгілері: некроз және регенерация, миофибрилалық өзгерістер (мысалы, ядролар), ядролық өзгерістер, қосындылар (мысалы, цитоплазмалық денелер, малиндік емес денешіктер), 1 типті талшықтардың атрофиясы және 1 типті талшықтардың басым болуы. Бұл деректердің барлығы тиісті жағдай ұсынылған кезде сипатталады.

Көптеген жағдайларды сипаттауға мүмкіндік беретін бояудың бірнеше негізгі түрлері бар. Гематоксилинмен және эозинмен бояуды,

Гомори бойынша трихроммен модификацияланған бояуды, қалпына келтірілген никотинамид адениндинуклеотид-тетразолий редуктазасын (NADH-TR), сукцинатдегидрогеназаны (СДГ), оксидаза цитохромын (СОХ), миозин-Атфазаны және негізгі бояулар жүргізілгеннен кейін нәтижелерді нақтылауға мүмкіндік беретін кейбір қосымша әдістерді қамтитын бояудың негізгі түрлері және фенотиптің анықтамалары (мысалы, фосфорилаза, сілтілі фосфатаза, спецификалық емес эстераза, ацетилхолинэстераза және басқалар). Бұдан өзге, кейбір жағдайларда, кейбір миодистрофияларда қабыну миопатиясының болуын күткен кезде, иммуногистохимиялық зерттеу деректерін ескеру қажет. Жалпы, сирек кездесетін жүйке-бұлшықет ауруларын бағалау үшін бізге арнайы жабдық, техника және жақсы дайындалған және ынталы қызметкерлер немесе диагностикалық жүйе қажет.

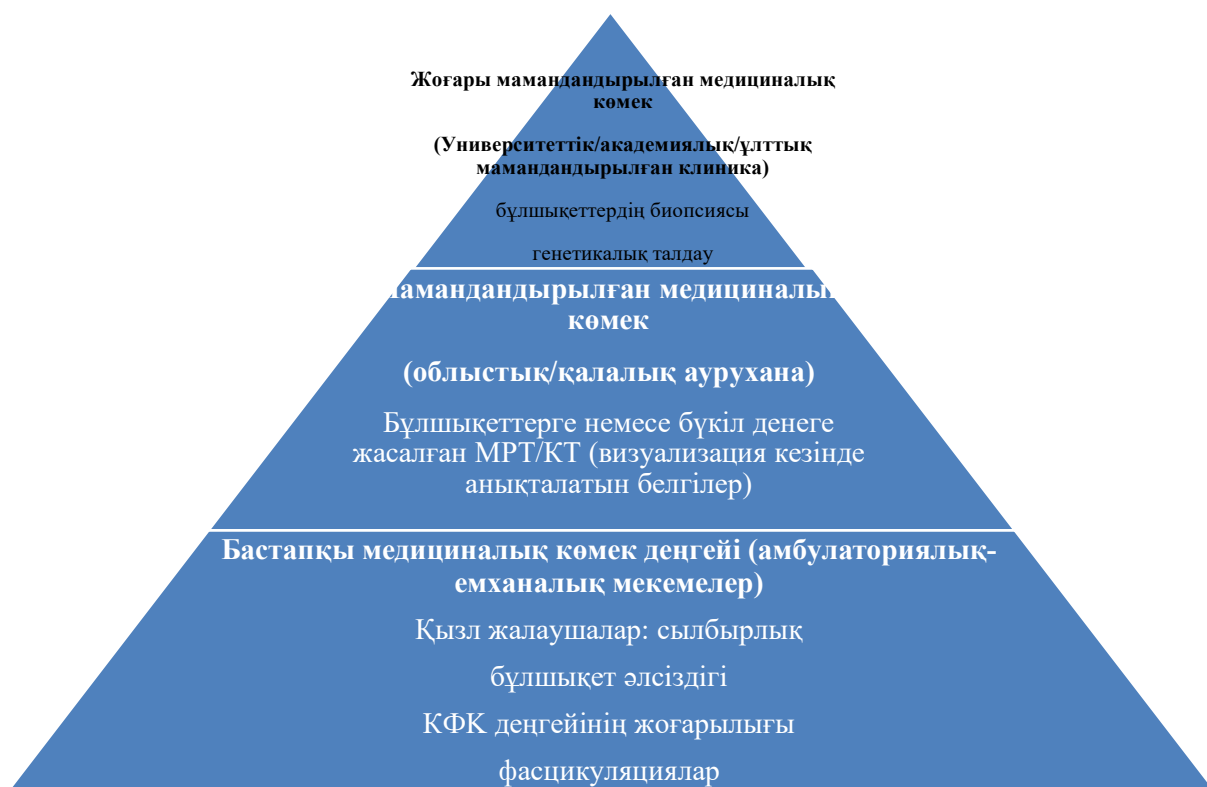
Жүйке-бұлшықет ауруларын (және басқа да сирек кездесетін неврологиялық ауруларды) емдеудің схемалық көрінісі: шешім қабылдауға ғылыми негізделген тәсіл.

14.3 схема.



Диагностикалық жүйе медициналық қызмет көрсету жүйесін орталықтандыруға және ғылыми-зерттеу және клиникалық мекемелерді біріктіруге негізделуі тиіс. Мұндай тәсілді жүзеге асыру сирек кездесетін неврологиялық аурулар, оның ішінде жүйке-бұлшықет аурулары бойынша Ұлттық мамандандырылған орталық ретінде жұмыс істейтін ірі орталық ауруханада орналасқан университет немесе ғылыми-зерттеу мекемесі негізінде мүмкін болады.

14.4 схема. Медициналық көмектің диагностикалық стандарты



Ұлттық мамандандырылған орталықтың (университет/академиялық аурухана) қолдауымен барлық мекемелерді орталықтандыру барлық ресурстарды (адами, техникалық және қаржылық) шоғырландыруға және сирек кездесетін неврологиялық/жүйке-бұлшықет аурулары үшін жоғары мамандандырылған тұрақты диагностикалық жүйені әзірлеуге және денсаулық сақтау жүйесі үшін өмірге қауіп төндіретін аурулардың ауыртпалығын азайтуға мүмкіндік береді.

**Нақты ауруларды қарастырған кезде дәрігерлерді алаңдатуы тиіс
клиникалық белгілердің кестесі**

| Клиникалық белгісі/Орын алған симптом | Ескерілуі тиіс ауру/гендегі мутация |
|---|--|
| Бұлшықет әлсіздігінсіз гипотония | ОЖЖ-мен немесе жүйке-бұлшықет жүйесінен тыс қиындықтар |
| Бұлшықет әлсіздігімен гипотония | Туа біткен миопатиялар немесе туа біткен дистрофиялар; ЖБА |
| Проксимальді әлсіздік | Көптеген миопатиялар, дистрофиялар және ЖБА кезінде кездеседі |
| Дистальді әлсіздік | Невропатиялар; дистальді миопатиялар; миофибриллалық миопатиялар; миотониялық дистрофия; қабыну миопатиялары (IBM) |
| Жауырын-перинеальді/жауырын-иық аймағының әлсіздігі | Тет-иық-жауырын миопатиясы; ламинин А/С Эмери-Дрейфустің бұлшықет дистрофиясы; FHL1, MYH7 |
| Асимметриялық әлсіздік | ANO5, бет-иық-жауырын миопатиясы, IBM |
| Бас салбырауы синдромын қоса, мойын әлсіздігі | Туа біткен миопатиялар; "бас салбырауы синдромы", А/С ламинині мутациясымен жағдайларды қоса; миастения гравис; эндокриндік бұзылулар |
| Тыныс мүшелерінің бастапқы зақымдануы | Бірнеше ауру, бірақ қышқыл мальтаза тапшылығын; ядролық миопатияны, SEPN1, SMARD1, HMERF ескеру керек |
| Аяқ-қолдардың аксиальді > әлсіздігі | А/С ламині мутацияларымен EDMD ядролық миопатиялар; кейбір миофибриллалық миопатиялар |
| Сколиоз | Ядролық миопатиялар; Ульрихтің туа біткен бұлшықет дистрофиясы; кешеуілдеген сатыдағы дистрофиялар |
| Птоз және/немесе офтальмоплегия | 1 типті миотониялық дистрофия; митохондриялық миопатиялар; миастениялық синдромдар; туа біткен миопатиялар, мысалы, центроядерные миопатиялар, RYR1-мен байланысты миопатиялар, TPM2-мен байланысты миопатиялар; окулофарингеальді дистрофия; миозин 2a- |

| | |
|--|---|
| | мен байланысты миопатиялар |
| Бұлшықет ауыруы/құрысулар, әсіресе, дене жүктемесі кезінде | Спецификалық емес; ББД, кейбір LGMD; қабыну миопатиялары; метаболизмдік миопатиялар |
| Шаршау | Миастения синдромдары; метаболизмдік миопатиялар, мысалы, қышқыл мальтаза тапшылығы |
| Контрактуралар | |
| Шынтақ Ортаңғы саусақ бүккіштері Омыртқаның сіресуі Артрогрипоз | EDMD Бетлема миопатиясы А/С ламині; SEPN1 немесе FHL1 Туа біткен миопатиялар, туа біткен миастения |
| Туа біткен ортан жілік таюы | RYR1, COL6, 2 типті ЖБА |
| Дистальді буындардың гиперқозғалғыштығы | Спецификалық емес белгі, бірақ COL6 белгісі болуы мүмкін |
| Жүректің қатарлас зақымдануы | |
| Аритмия/өткізгіштік тің бұзылулары | EDMD; миотониялық дистрофия; митохондриялық миопатиялар |
| Кардиомиопатия | ДБД/ББД; бірнеше LGMD; метаболизмдік миопатиялар; миофибрилалық миопатиялар; амилоидоз |
| Орталық жүйке жүйесінің зақымдануы (едәуір сәйкестік, бірақ бәрібір төмендегі кейбір нұсқаларды қарастыру қажет) | |
| Эпилепсия | Зат алмасудың бұзылулары, туа біткен бұлшықет дистрофиялары |
| МРТ-да ақ заттың өзгерістері және/немесе құрылымдық өзгерістер | |
| Катаракталар | Миотониялық дистрофиялар; αВ- кристаллиндік миофибрилалық миопатия; кейбір туа біткен миопатиялар (мысалы, DNM2 немесе TPM3); сирек бұзылулар (мысалы, Вичи синдромы; Маринеско- Шегрен синдромы). |
| Естімей қалу | Митохондриялық миопатиялар; бет-иық- жауырын миопатиясы |
| Липодистрофия | А/С ламині немесе PTRF |
| Рабдомиолиз | ББД, RYR1, кейбір метаболизмдік бұзылулар |

| Креатинкиназа деңгейі | |
|---|--|
| Қалыпты немесе орташа жоғарылаған (нормадан 2-5 есе жоғары) | Туа біткен миопатиялар; А/С ламині мутацияларымен EDMD; нейрогендік бұзылулар; митохондриялық миопатиялар; қабынумен жүретін миопатиялар |
| Орташа жоғарылаған (нормадан 5-10 есе жоғары) | Көптеген миопатиялар мен дистрофиялар; қабынумен жүретін миопатиялар |
| Өте жоғары (нормадан 50 еседен артық жоғары) | ДБД/ББД; дисферлинопатия; кальцаинопатия; ANO5; кейде қабынумен жүретін миопатиялар кезінде |
| Қан сарысуындағы немесе ЖМС-дағы лактат деңгейінің жоғарылығы | Митохондриялық бұзылулар |
| Терідегі өзгерістер | |
| Бөртпе | Дерматомиозит |
| Фолликулярлық гиперкератоз, келоидтық түзілім | Коллаген VI функциясының бұзылулары |
| Ихтиоз | СНКВ, Дорфман-Чинарин синдромы |

Емделетін жүйке-бұлшықет аурулары

Гендік терапия

1. ЖБА

Олигонуклеотидтер

2. ДБД (қарсы терапия)
3. ЖБА (қарсы терапия)
4. Амилоидоз (РНҚ)

Орынбасушы ферменттік терапия

5. Помпе ауруы
6. Фабри ауруы

Нутритивтік қолдау

7. Карнитиннің бастапқы тапшылығы
8. Ацил-КоА дегидрогеназаның (MADD) көптеген тапшылығы
9. Браун-Виалетто-Ван Лере синдромы
10. Q коферментінің (CoQ) бастапқы тапшылығы
11. Тимидинкиназа 2 тапшылығы
12. Митохондриялық нейрогастроинтестинальді энцефаломиопатия (MNGIE)

Иммунномодуляция

13. Миозит
14. Миастения гравис

Нейробұлшықет синапстарындағы беріліс модуляциясы

15. Миастения гравис
16. Ламберт-Итонның миастениялық синдромы
17. Туа біткен миастениялық синдром

Пайдалы веб-сайттардың тізімі

Ұлттық медициналық кітапхана: PubMed

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Адамдағы фенотиптік маркерлердің онлайн-каталогы

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/etrez?db=omim>

Жүйке-бұлшықет аурулары, Бүкіләлемдік жүйке-бұлшықет аурулары қоғамының (WMS) ресми журналы

<http://www.nmd-journal.com>

Жүйке-бұлшықет ауруларымен байланысты гендер кестесі

<http://www.musclegenetable.fr>

Бүкіләлемдік жүйке-бұлшықет аурулары қоғамы

<http://www.worldmusclesociety.org>

Лейденнің бұлшықет дистрофиясы жөніндегі парақшалар

<http://www.dmd.nl/>

Жүйке-бұлшықет аурулары орталығы, Вашингтон Университетінің Медицина мектебі, Сент-Луис, Миссури

<http://neuromuscular.wustl.edu/>

Тұқым қуалайтын шеткері невропатиялар мутацияларының деректер базасы

<http://www.molgen.ua.ac.be/cmtmutations/>

Еуропаның жүйке-бұлшықет аурулары орталығы

<http://www.enmc.org>

Антиденелер бойынша ресурстар парақтары

<http://www.antibodyresource.com/>

<http://www.glennmorris.org.uk/mabs/WCIND.htm>

Даму зерттеулеріне арналған гибридтер банкі

<http://dshb.biology.uiowa.edu/>

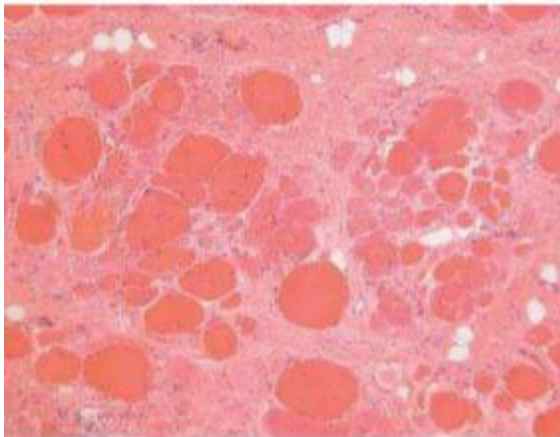
Mitomap. Адамның митохондриялық геномы бойынша деректер базасы

<http://www.mitomap.org/>

Тестке арналған сұрақтар

1. Помпе ауруының себебі?
+ a. Қышқыл мальтаза тапшылығы
b. Миофосфорилаза тапшылығы
c. Фосфофруктокиназа тапшылығы
d. Тармақтағыш ферменттің тапшылығы
e. Дистрофин тапшылығы

2. 7 жасар балада қимыл-қозғалысының дамуы теелген, ол жүруге қиналады. Әлсіздік көбінесе проксимальді бұлшықеттерінде көрініс береді. Балада кеуде қуысы мен иық бұлшықеттерінің, сондай-ақ, жауырынның қанат тәрізді бұлшықеттерінің әлсіздігі байқалады. Балтырлардың өлшемдері ұлғайған және консистенциясы "резеңке тәрізді". Ақыл-ой дамуының коэффициенті (IQ) төмен. Сарысудағы креатинкиназа деңгейі 13 240 ХБ/л құрайды. Бұлшықет биопсиясы алынды, ол төменде 1 суретте көрсетілген. Төменде келтірілген қай диагноз ықтималырақ?



- 1 сурет
- a. Беккердің бұлшықет дистрофиясы
 - +b. Дюшенн миодистрофиясы
 - c. Fascioscapulohumeral muscular dystrophy
 - d. Аяқ-бел бұлшықеттерінің дистрофиясы
 - e. Жұлын бұлшықеттерінің атрофиясы

3. X-хромосомамен байланысты рецессивті ауру, бұл кезде жасушаішілік ақуыз дистрофиннің бастапқы аномалиясымен үдемелі атрофия немесе бұлшықет талшықтарының дегенерациялық өзгерістері байқалады

- +a. Дюшеннің бұлшықет дистрофиясы:
- b. Миотониялық дистрофия
- c. Полимиозит
- d. Рабдомиелит

e. Туа біткен миотония

4. Жұлын бұлшықеттерінің атрофиясы бар (ЖБА) пациенттердегі патофизиология қандай?

- a. Жүйке-бұлшықет жалғамдарының блокадасы
- b. Шеткері жүйкелердің бұлшықет денервациясы
- c. Жұлынның артқы тармағы жасушаларының жоғалтылуы
- +d. Жұлынның алдыңғы тармағы жасушалары мен аралық нейрондарының жоғалуы
- e. Бұлшықет тінінің некрозы мен регенерациясы үдерісі

5. Жұлын бұлшықеттерінің атрофиясы кезіндегі қан сарысуындағы креатинфосфокиназа белсенділігінің деңгейі:

- a. Едәуір артқан
- b. Сәл жоғары
- c. Талданбайды
- d. Жоғары
- +e. Қалып шектерінде

6. Жұлын атрофиясы жағдайындағы электромиография кезінде жұлынның қимыл-қозғалыс нейронының зақымдануына тән белгі:

- +a. "Қоршау" түріндегі ырғақ
- b. Миопатиялық зақымдану ырғағы
- c. Импульс өткізу жылдамдығының 38 м/с азға төмендеуі
- d. Өзгермейді
- e. Көрсеткіштердің төмендеуінің дәлелдері

7. Бұлшықеттердің тұқым қуалайтын үдемелі дистрофиясы кезіндегі зақымданулардың орналасатын орындарын көрсетіңіз

- a. Ми қабығы
- b. Шеткері жүйке жүйесі
- c. Жұлынның алдыңғы тармақтары
- d. Жұлынның латералды шоғыры
- +e. Бұлшықет патологиясы

8. Бұлшықеттердің үдемелі дистрофиясының келесі түрлерінің қайсылары бастапқысы болып табылады?

- a. Шарко-Мари-Туттың нейрондық амиотрофиясы
- +b. Дюшенн миодистрофиясы
- c. Иммунитет түрті болған некроздайтын миопатия
- d. Жұлын бұлшықеттерінің атрофиясы 5q
- e. Миастения гравис

9. ЖБА бойынша Халықаралық консорциум жүйесіне сәйкес келесі критерийлермен сипатталатын, ЖБА қосалқы типін таңдаңыз: ауру манифестациясының жасы 6-18 ай, ең жоғары қимыл-қозғалыс функциялары — өздігінен отырады, кейбреулері сүйеніп жүреді, жүрмейді, 25 жасқа дейін өмір сүруі мүмкін:

- a. ЖБА 1 типі
- +b. ЖБА 2 типі
- c. ЖБА 3 типі
- d. ЖБА 4 типі
- e. Тыныс алу жеткіліксіздігімен ЖБА

10. Нусинерсеннің дозалану режимі қандай?

- +a. Емнің басында 4 дозасы: 0-14-28-63 күндері 12 мг/5 мл-ден интратекальді, содан соң 4 айда 1 рет.
- b. Бұлшықет ішіне бір рет 1,1*10-14 мкг/кг есебінен
- c. Күнделікті ішке келесі есеппен: 2 жасқа дейін— 0,2 мг/кг, 2 жастан бастап дене салмағы 20 кг аз болса — 0,25 мг/кг, 2 жастан бастап дене салмағы 20 кг көп болса — 5 мг
- d. Бұлшықет ішіне жылына 1 рет 1 мл
- e. Пероральді, күнделікті

11. Жұлын бұлшықеттері атрофиясының 5q негізгі себебі не?

- a. RMD геніндегі гемизиготалы мутация;
- b. TTN геніндегі гетерозиготалы мутация;
- +c. SMN1 генінің 7-8 экзондарының гомозиготалы делециясы
- d. FKTN геніндегі гомозиготалы мутация
- e. ASAH геніндегі мутация

12. Жұлын атрофиясының дистальді түрлері көбінесе төмендегідей тұқым қуалайды:

- a. X-хромосомамен байланысты, рецессивті
- b. X-хромосомамен байланысты, доминантты
- +c. Ауtosомалық-доминантты
- d. Ауtosомалық-рецессивті
- e. Кездейсоқ нүктелік мутация

13. Эрб миопатиясының бастапқы белгілері келесілерді қамтиды:

- a. Мойын бұлшықеттерінің әлсіздігі
- b. Қолдың дистальді бұлшықеттерінің әлсіздігі
- +c. Қол мен иық белдеуінің проксимальді бөліктеріндегі бұлшықет әлсіздігі

- d. Аяқтың дистальді бөліктерінің әлсіздігі
- e. Омыртқаның сіресуі

14. Балалардағы миопатия кезінде жүріс-тұрыс қалай өзгереді?

- a. Спастикалық жүріс-тұрыс
- b. Атактілі жүріс-тұрыс
- +c. Қираландап жүру
- d. Степпаждық жүріс-тұрыс ("шекiп басу")
- e. Жүріс-тұрыс мәнерлі, әдеттен тыс

15. Аурудың клиникалық көрінісінде миодистрофияның болуы келесі ауруларға тән:

- a. Құрылымдық миопатиялар
- b. Арқатұс атрофиясы
- c. Тұқым қуалайтын невропатиялар
- +d. Бұлшықеттердің үдемелі дистрофиялары
- e. Миастения

16. Эмери-Дрейфустің үдемелі бұлшықет дистрофиясы үшін келесілер тән емес:

- a. Бұлшықет атрофиялары көбінесе үш басты және екі басты бұлшықеттерде, аяқтың, санның бел бұлшықеттерінде, және кіші жілік бұлшықеттерінде орналасады
- b. Бет, иық белдеуі бұлшықеттерінің және аяқтың алдыңғы бұлшықеттерінің атрофиясы
- c. Ағымы баяу үдейді
- d. Шынтақ буындарында бүккіш контрактуралардың болуы, ахилл сіңірінің артқа ығысуы, омыртқаның мойын бөлігінің сіресуі
- +e. Бұлшықет ауыруы

17. Жұлын бұлшықетінің 3 типті атрофиясы қай жаста көрініс береді:

- a. 6-18 айда
- b. 6 айға дейін
- +c. > 18 ай
- d. 30-40 жаста
- e. туылған кезде

18. X-хромосомамен байланысты миодистрофия келесілерді қамтымайды:

- a. Беккердің бұлшықет дистрофиясы
- +b. Эрб миодистрофиясы
- c. Дюшенн миодистрофиясы
- d. Лейден-Мебиус миодистрофиясы

е. Эмери-Дрейфус миодистрофиясы

19. Қандағы қандай ферменттер мөлшерінің жоғарылауы Дюшенн миодистрофиясына тән?

- a. Амилаза
- b. Лактатдегидрогеназа
- +c. КФК
- d. Қышқыл мальтаза тапшылығы
- e. АЛТ, АСТ

20. ЖБА бар, амбулаторлық емдеудегі пациенттерде қимыл-қозғалыс дағдыларын бағалау үшін қандай функционалдық шкала пайдаланылады?

- +a. CNOP INTEND шкаласы
- b. RULM шкаласы
- c. 6-минуттік жүріспен жүргізілетін тест
- d. Брук шкаласы
- f. Қимыл-қозғалыс функциясын (MFM) өлшеу шкаласы

21. Миастения гравис кезінде қандай антиденелер болады?

- a. HLA-B27
- b. Екі спиральді (табиғи) ДНҚ-ға антиденелер
- +c. Ацетилхолиндік рецепторға (AChR) антиденелер
- d. Смит антигеніне антиденелер
- e. HLA-DR

22. Миастения гравис бар пациенттерде қандай симптомның болуы күтілмейді?

- a. Бұлшықет әлсіздігі
- +b. Есте сақтаудың нашарлауы
- c. Птоз
- d. Сөйлеудегі қиындықтар
- e. Тыныс алу жеткіліксіздігі

23. Жүйке-бұлшықет аурулары келесілермен:

- a. Вегетативтік дисфункциямен
- b. Өкпенің фиброздайтын ауруымен
- c. Ұйқы кезіндегі обструкциялық апноэ синдромымен
- +d Жүрек блокадасымен
- e. Гастростазбен байланысты болуы мүмкін

24. Жүйке-бұлшықет аурулары кезіндегі асқынулар келесілерді қамтиды:

- a. Гиперкалиемиа
- b. Гипотермия
- +c. Бұлшықеттердің сіресуі

- d. Алкалоз
 - e. Креатинфосфокиназа (КФК) концентрациясының төмендеуі
25. Миотониялық реакциялар:
- a. Әрдайым қатерлі гипертермиямен байланысты
 - b. Натрийдің ағып келуінің азаюынан болады
 - c. Сукцинилхолин түрткі болуы мүмкін
 - +d. Хлорид өткізгіштіктің төмендеуінен болуы мүмкін
 - e. Апиындардан туындауы мүмкін
26. Миотониялық реакцияларды емдеу келесілерді қмтуы мүмкін:
- +a. Түрткі болатын факторды емдеу
 - b. Дантролен
 - c. Аритмияға қарсы III класты дәрілер
 - d. Несептің алкилденуі
 - e. Ауырғанды басу
27. Дюшеннің бұлшықет дистрофиясы:
- +a. Бұл балаларда анағұррлым кең таралған жүйке-бұлшықет ауруы
 - b. Бұл аутосомалық-доминантты ауру
 - c. Бұл кезде кардиомиопатия жиі байқалады
 - d. Дистальді бұлшықеттер атрофияланады және әлсірейді
 - e. Деполяризациялайтын миорелаксанттарды қолдану қауіпсіз болып табылады
28. Туа біткен миотония:
- a. Бұл X-хромосомамен байланысты ауру
 - +b. Симптомдары натрий өзекшелері жұмысының бұзылуы нәтижесінде туындайды
 - c. Бұл кезде бұлшықеттердің кең таралған гипертрофиясы байқалады
 - d. Жансыздандырғыш дәріні жергілікті қолдану бұлшықет контрактураларының босаңсуына ықпал етуі мүмкін
 - e. It is a pre-junctional disorder.
29. Жүйке-бұлшықет берілісінің бұзылулары:
- +a. Барлығы дұрыс
 - b. Антибиотиктерді қабылдаған кезде нашарлап кетуі мүмкін.
 - c. Қатерлі жаңа түзілімдермен байланысты болуы мүмкін
 - d. Кураретәрізді (деполяризацияламайтын) дәрілерге сезімталдық танытуы мүмкін
 - e. Холинэстераза тежегіштерімен емдеуге болады.
30. Төменде атап келтірілген дәрілердің қайсылары жүйке-бұлшықет әлсіздігін КҮШЕЙТПЕЙДІ?
- a. Метилпреднизолон
 - b. Рокуроний
 - c. Аминогилкозидтер
 - +d. Цефалоспориндер
 - e. Барлығы дұрыс емес

Анықтамалық әдебиеттер:

1. Lars Edström, Lars-Eric Thornell, Jaan Albo, Sven Landin / Myopathy with respiratory failure and typical myofibrillar lesions / [Тыныс алу жеткіліксіздігімен және типтік миофибрилалық зақымданулармен миопатия] / *Journal of the Neurological Sciences*, 1990, 96:211-228 211
2. Daniel Birchalla, Maja von der Hagenb, David Batesc Kate Bushbyb, Patrick F.Chinnery / Subclinical semitendinosus and obturator externus involvement defines an autosomal dominant myopathy with early respiratory failure / [Полутендиноздың және сыртқы бітегіштің субклиникалық зақымдануы бастапқы тыныс алу жеткіліксіздігімен ауtosомалық-доминантты миопатияны білдіреді] / *Neuromuscular Disorders*, 15 том, 9-10 шығарылымдары, қазан 2005, 595-600 беттер
3. G. Tasca, B. Udd / Hereditary myopathy with early respiratory failure (HMRF): Still rare / [Бастапқы тыныс алу жеткіліксіздігімен, тұқым қуалайтын миопатия (HMRF): бұрынғыша сирек] *Neuromuscular Disorders*, 28 (2018), 268-276 беттер
4. Hirofumi Komaki et al. / Inflammatory changes in infantile-onset LMNA-associated myopathy / [Сәбилердегі LMNA-мен байланысты миопатия кезіндегі қабыну өзгерістері] *Neuromuscular Disorders*, 21 (2011), 563-568 беттер
5. Camozzi D, Capanni C, Cenni V, Mattioli E, Columbaro Squarzoni S, et al. Diverse lamin-dependent mechanisms interact to control chromatin dynamics. Focus on laminopathies. [Хроматин динамикасын бақылауға арналған түрлі, ламинге тәуелді механизмдердің өзара әрекеттесуі. Ламинопатияларға баса назар аудару] *Nucleus*. 2014;5(5):427-40,
6. M. Jedrzejowska, A. Potulska-Chromik, M. Gos et al. / Floppy infant syndrome as a first manifestation of LMNA-related congenital muscular dystrophy / [LMNA-мен байланысты ту біткен бұлшықет дистрофиясының алғашқы көрінісі ретінде, сылбыр бала синдромы] / *European Journal of Paediatric Neurology*, 32 (2021), 115e121
7. Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bonnemann CG, Jeannet PY, Colomer J, Clarke NF, et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. [LMNA мутациялары de novo жағдайында бұлшықеттердің ту біткен дистрофиясының жаңа түрін тудырады] *AnnNeurol*. 2008;64(2):177-86.
8. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Becane HM, Hamouda EH, Merlini L, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. [A/C

ламинін кодтайтын гендегі мутациялар Эмери-Дрейфустің ауtosомалық-доминантты бұлшықет дистрофиясын тудырады] *Nature Genetics*. 1999;21(3):285-8.

9. Muchir A, Bonne G, van der Kooi AJ, van Meegen M, BaasF, Bolhuis PA, et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). [A/C ламиндерін кодтайтын гендегі, атриовентрикулярлық өткізгіштіктің бұзылуларымен, аяқ-белдің ауtosомалық-доминантты бұлшықет дистрофиясы кезіндегі мутацияларды идентификациялау (LGMD1B)] *Human Molecular Genetics*. 2000;9(9):1453-9. '

10. Mercuri et al., 2004, D'Amico et al., 2005, Hattori et al., 2011, Komaki et al., 2011, R. Ben Yaou et al., 2021

11. Jordi Díaz-Manera et al. / Muscle MRI in muscular dystrophies / *Acta Myologica* • 2015; XXXIV: 95-108 бет

12. Worman HJ, Bonne G. "Laminopathies": a wide spectrum of human diseases. ["Ламинопатиялар": адамдағы аурулардың ауқымды спектрі] *Experimental Cell Research*. 2007; 313 (10): 2121-3 Hirofumi Komaki et al. / Inflammatory changes in infantile-onset LMNA-associated myopathy / [Балалардағы LMNA-мен байланысты миопатия кезіндегі қабынумен жүретін өзгерістер] / *Neuromuscular Disorders*, 21 (2011), стр. 563-568

13. Moraitis E et al. / Infantile-onset LMNA-associated Muscular Dystrophy Mimicking Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathy / [LMNA генімен байланысты, балалық шақта манифестацияланатын, ювенильді идиопатиялық қабыну миопатиясын имитациялайтын бұлшықет дистрофиясы]. *The Journal of Rheumatology*, 2015;42:6; doi:10.3899/jrheum.14055

14. A. Atalaia et al. / Laminopathies' Treatments Systematic Review / [Ламинопатияларды емдеу әдістеріне жүйелі шолу] / *Journal of Neuromuscular Diseases*, 8 (2021), 419-439 беттер

15. Ashton C. et al. / Idiopathic inflammatory myopathies: a review / [Идиопатиялық қабыну миопатиялары: шолу] / *Internal Medicine Journal*, 51 (2021), 845-852 беттер

16. Jantima Tanboon, Akinori Uruha, Werner Stenzel and Ichizo Nishino / Where are we moving in the classification of idiopathic inflammatory myopathies? / [Идиопатиялық қабыну миопатияларын жіктеуде қайда жылжып келе жатырмыз?] / *Current Opinion in Neurology*, 33(5):590-603, қазан 2020

17. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W. Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224th ENMC International Workshop: clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort [Иммунитет

түрткі болған некроздайтын миопатиялар бойынша жұмыс тобы. ENMC 224-інші халықаралық семинары: иммунитет түрткі болған некроздайтын миопатиялардың клиникалық-серологиялық жіктемесі] Зандворт, Нидерланды, 14-16 қазан 2016 Neuromuscular Disorders 2018; 28:8799.

18. Suzuki S, Ohta M, Shimizu Y, et al. Antisignal recognition particle myopathy in the first decade of life. [0 жастан 10 жасқа дейінгі кезеңдегі, антисигналды танытын бөлшектердің миопатиясы] Pediatric Neurology 2011; 45:114116.

19. Liang WC, Uruha A, Suzuki S, et al. Pediatric necrotizing myopathy associated with anti3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies. [Балалардағы, 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазаға антиденелермен байланысты некроздайтын миопатия] Rheumatology (Oxford) 2017; 56:287293.

20. S. Baig, J.J. Paik / Best Practice & Research Clinical Rheumatology / [Клиникалық ревматологиядағы үздік тәжірибелер мен зерттеулер], 34 (2020), 101484

21. Dubowitz V., Sewry C., Oldfors A. / Muscle biopsy / [Бұлшықет биопсиясы]. 4-інші басылымы., 2013

22. Kun Huang, Fang-Fang Bi / A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Congenital Myopathy / [Туа біткен миопатияның таралуына жүйелі шолу және мета-талдау] Frontiers in Neurology, 02 қараша 2021 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.761636>

23. Tubridy N, Fontaine B, Eymard B. Congenital myopathies and congenital muscular dystrophies. [Туа біткен миопатиялар және бұлшықеттің туа біткен дистрофиялары] Current Opinion in Neurology 2001; 14:575-82.

24. North KN, Wang CH, Clarke N, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. [Туа біткен миопатиялардың диагностикасына көзқарас] Neuromuscular Disorders 2014; 24:97-116

25. KRISTL G CLAEYS / Congenital myopathies: an update / [Туа біткен миопатиялар: жаңартылуы] / Developmental Medicine & Child Neurology 2020, 62:297-302

26. Masashi Aoki et al., In: GeneReviews® [Интернет]. Сиэтл (Вашингтон): Вашингтон университеті, Сиэтл; 1993-2022. 5 ақпан 2004 [2021 жылы 27 мамырда жаңартылған]

27. S. Ramdas және D. Beeson, Neuromuscular Disorders [Жүйке-бұлшықет аурулары] 31 (2021) 943-954 беттер

28. Michael Krieger, Andreas Roos, Claudia Stendel, Kristl G. Claeys, Fatma Mujgan Sonmez / SIL1 mutations and clinical spectrum in patients / [SIL1 мутациялары және пациенттердегі клиникалық спектрі] / Brain 2013: 136;3634-3644

29. Nishino I, et al. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2015; 86:385-392. doi:10.1136/jnnp-2013-307051
30. Nuria Carrillo et al. / *GNE Myopathy: Etiology, Diagnosis, and Therapeutic Challenges/Neurotherapeutics* / [Жатырдан тыс миопатия: этиологиясы, диагностикасы және терапевтік мәселелер] *Neurotherapeutics*, (2018) 15:900-914
31. Greenberg SA. / *Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis* [Жасушаішілік денелерді қамтыған миозит: клиникалық көрінісі және патогенезі] / *Nature Reviews Rheumatology*, мамыр 2019;15(5):257-272. doi: 10.1038/s41584-019-0186-x.
32. Vinojini Vivekanandam, Enrico Bugiardini, Ashirwad Merve, Matthew Parton, Jasper M Morrow, Michael G Hanna, Pedro M Machado / *Differential Diagnoses of Inclusion Body Myositis* [Жасушаішілік денелерді қамтыған миозиттің дифференциалды диагнозы] / *Neurologic Clinics*, тамыз 2020;38(3):697-710. doi: 10.1016/j.ncl.2020.03.014.
33. Malartre S et al / *MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies* / [идиопатиялық қабыну миопатиялары кезіндегі МРТ және бұлшықеттерді визуализациялау] *Brain Pathology*. 2021;31:e12954.
34. John P. Whitcher; Paul Riordan-Eva (2007-10-18). *Vaughan & Asbury's general ophthalmology* (17th ed.) [Воган мен Эсберидің жалпы офтальмология (17-нші басылым.)] McGraw-Hill Medical. 293 бет. ISBN 978-0071443142.
35. Fan, H.-C.; Lee, H.-F.; Yue, C.-T.; Chi, C.-S. *Clinical Characteristics of Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes*. [Митохондриялық энцефаломиопатияның, лактоацидоздың және, инсульт тәрізді көріністердің клиникалық сипаттамалары] *Life* 2021,
36. Daniele Orsucci et al., *Mitochondrial Syndromes Revisited* [Митохондриялық синдромдарды қайта қарау] / *Journal of Clinical Medicine*. 2021, 10, 1249.
37. 5th edition of *Muscle pathology for clinicians* written by Dr. Nonaka and Dr. Nishino, 2021 [Бұлшықет патологиялары клиницистер үшін, 5-інші басылымы]
38. Iizuka and Sakai's proposed mechanism of stroke-like episodes [Инсульт тәрізді көріністердің Иидзуко мен Сакай ұсынған механизмі], *Current Neurovascular Research* 2005;2:29-45
39. Maria Sofia Falzarano 1,*, Chiara Scotton 1 / *Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy* / [Дюшеннің бұлшықет дистрофиясы: диагностикасынан емдеуге дейін] / *Molecules* 2015, 20, 18168-18184; doi:10.3390/molecules201018168

40. Plasma Membrane Cytoskeleton of Muscle [Бұлшықеттердің плазма жарғақшасының цитоқаңқасы] / SIMON C. WATKINS,^{1*} MICHAEL J. CULLEN,² ERIC P. HOFFMAN,³ AND LYNN BILLINGTON¹ / MICROSCOPY RESEARCH AND TECHNIQUE 48:131-141 (2000)
41. Angelini C. LGMD. Identification, description and classification. [Идентификациясы, сипаттамасы және жіктемесі] Acta Myologica 2020;39:207-17. <https://doi.org/10.36185/2532-1900-024>
42. Underlying diseases in sporadic presentation of high creatine kinase levels [Креатинкиназа деңгейі жоғарылауының анда-санда көрініс беруі кезіндегі қатарлас аурулар] / Tomoko Lee a,*Clinica Chimica Acta, том 519, тамыз 2021, 198-203 беттер
43. M. Vainzof, L.S. Souza, J. Gurgel-Giannetti et al. / Sarcoglycanopathies: an update [Саркогликанопатиялар: жаңаруы] / Neuromuscular Disorders 31 (2021), 1021-1027 беттер
44. Mathis S, et al. Journal of Medical Genetics 2015;52:681-690. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103272
45. Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, Fletcher S, Wilton SD және Akkari PA (2019) ALS Genetics, Mechanisms and Therapeutics: Where Are We Now? [БАС генетикасы, механизмдері және терапия: біз қазір қайдамыз?] Frontiers Neuroscience. 13:1310.
46. Saposnik G, Di'az-Abo's P, Sa'nchezMene'ndez V, A'lvarez C, Terzaghi M, Maurino J, et al. (2022) Therapeutic decisions under uncertainty for spinal muscular atrophy: The DECISIONS-SMA study protocol [Жұлын бұлшықеттерінің атрофиясы кезіндегі белгісіздік жағдайларындағы терапевтік шешімдер: ЖБА зерттеу хаттамасы DECISIONS] PLoS ONE 17(2): e0264006.