

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Vaikų, sergančių Duišeno raumenų distrofija, kvėpavimo funkcijos pažeidimų diagnostika ir gydymas

Diagnosis and Treatment of Respiratory Dysfunction of Children with Duchenne Muscular Dystrophy

Studentė:

Estera Pociūtė, VI kursas, 14 grupė

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Darbo vadovė:

doc. dr. Sigita Petraitienė

Klinikos vadovas:

prof. Augustina Jankauskienė

2022m.

Studento elektroninio pašto adresas: estera.pociute@mf.stud.vu.lt

TURINYS	
SANTRAUKA	2
SUMMARY	2
SANTRUMPOS	3
ĮVADAS	4
LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAI	5
LITERATŪROS APŽVALGA	5
DIUŠENO RAUMENŲ DISTROFIJOS DIAGNOSTIKA	5
DIUŠENO RAUMENŲ DISTROFIJOS GENETINIAI TIPAI	7
KVĖPAVIMO SISTEMOS ILGALAIKIO STEBĖJIMO PRINCIPAI	8
KVĖPAVIMO SISTEMOS SUTRIKIMŲ DIAGNOSTIKA SERGANT DIUŠENO RAUMENŲ DISTROFIJA	9
PACIENTŲ PRIEŽIŪRA.....	12
VAIKŠTANČIŲ PACIENTŲ PRIEŽIŪRA	12
NEVAIKŠTANČIŲ PACIENTŲ PRIEŽIŪRA (ANKSTYVASIS ETAPAS)	12
NEVAIKŠTANČIŲ PACIENTŲ PRIEŽIŪRA (VĖLYVASIS ETAPAS)	13
DIUŠENO RAUMENŲ DISTROFIJOS GYDYMAS	14
KORTIKOSTEROIDAI	14
KITI VAISTAI, PATVIRTINTI DIUŠENO RAUMENŲ DISTROFIJOS GYDYMUI, ESANT SPECIFINĖMS GENO MUTACIJOMS	15
I KLINIKINIS ATVEJIS	16
II KLINIKIS ATVEJIS	21
KLINIKINIŲ ATVEJŲ APTARIMAS	24
IŠVADOS	24
LITERATŪROS SĄRAŠAS	26
PRIEDAI	30

SANTRAUKA

Diušeno raumenų distrofija – tai su X chromosoma susijęs paveldimas nervų ir raumenų sistemos sutrikimas, kurį lemia distrofino geno mutacijos. Šiame darbe pristatomi dviejų pacientų (14 metų 4 mėnesių ir 5 metų 5 mėnesių berniukų), sergančių Diušeno raumenų distrofija, klinikiniai atvejai, su jais susiję diagnostikos bei gydymo etapai. Palyginamos klinikinių požymių progresavimo ir gydymo galimybės, ligą sukėlus skirtingoms distrofino geno mutacijoms. Taip pat pateikiama literatūros apžvalga, kurioje nagrinėjama Diušeno raumenų distrofijos etiologija, genetinių tipų skirtumai bei jų klinika. Apžvelgiamos ligos diagnostikos galimybės, genetinio tyrimo svarba bei nustatytos geno mutacijos įtaka ligos eigai bei gydymo galimybėms. Pristatomos ligos sukeltų kvėpavimo takų sutrikimų diagnostikos galimybės, genetinio tyrimo svarba bei nustatytos geno mutacijos įtaka ligos eigai bei respiracinės sistemos blogėjimui, gydymo galimybėms, daugiausiai dėmesio skiriant kvėpavimo sistemai. Aptariami kvėpavimo sistemos ilgalaikės stebėsenos principai trimis skirtingomis ligos stadijomis – vaikštančių, nevaikštančių ankstyvo etapo bei nevaikštančių vėlyvo etapo pacientų. Pristatomos susirgimo gydymo perspektyvos. Ligos gydymas yra multidisciplininis, nukreiptas tiek į simptominių bei reabilitacinį ligos valdymą, tiek į komplikacijų gydymą, kortikosteroidų terapiją. Šiuo metu Diušeno raumenų distrofijos gydymo galimybės yra ganėtinai ribotos – etiologinis ligos gydymas yra taikomas tik esant tam tikroms genų mutacijoms. Likusiais atvejais vienintelė pagalba pacientui lieka simptominis ir reabilitacinis ligos gydymas, kurio tikslas – pailginti išgyvenamumą bei kiek įmanoma ilgiau išsaugoti paciento mobilumą bei gerą bendrą gyvenimo kokybę.

Raktažodžiai: Diušeno raumenų distrofija, gydymas, DRD genotipo – fenotipo koreliacija, kvėpavimo sistema, neinvazinė ventiliacija

SUMMARY

Duchenne muscular dystrophy is an X-linked inherited neuromuscular disorder caused by mutations in the dystrophin gene. This work presents clinical cases of two patients (boys aged 14 years 4 months and 5 years 5 months) with Duchenne muscular dystrophy and reviews diagnostic and therapeutic steps. The progression of the symptoms and treatment options for different mutations in the dystrophin gene are compared. Literature review is also presented, which addresses the aetiology of Duchenne muscular dystrophy, the differences between the genetic types and their clinical presentation. Here I present the diagnostic options, the importance of genetic testing and the impact of the identified

gene mutation on the course of the disease and treatment options. The diagnostic options for respiratory disorders caused by the disease, the importance of genetic testing and the impact of the identified gene mutation on the course of the disease and decline of the respiratory system function, as well as treatment options, while focusing mostly on the respiratory system are also discussed. The principles of long-term respiratory monitoring in three different stages of the disease - ambulatory, non-ambulatory early stage and non-ambulatory late stage patients are discussed. Perspectives on the multidisciplinary treatment, focusing on symptomatic and rehabilitative management of the disease, treatment of complications and corticosteroid therapy are presented. Currently, the treatment options for Duchenne muscular dystrophy are rather limited, with aetiological treatments only available for certain gene mutations. In the remaining cases, symptomatic and rehabilitative treatment is the only option, with the aim of prolonging survival and preserving the patient's mobility and overall quality of life as long as possible.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, treatment, DRD genotype-phenotype correlation, respiratory system, non-invasive ventilation

SANTRUMPOS

AHI – Apnėjų ir hipopnėjų indeksas, nustatomas polisomnografijos metu

AKS – Arterinis kraujo spaudimas

ALT – Alaninaminotransferazė

AST – Aspartataminotransferazė

BCG – Tuberkuliozės vakcina, Kalmeto-Gereno lazdelių vakcina

BRD – Bekerio raumenų distrofija

CRB – C reaktyvus baltymas

DNR – Deoksiribonukleorūgštis

DRD – Diušeno raumenų distrofija

FDA – Maisto ir vaistų administracija (angl. Food and Drug Administration)

FEV1 – Forsuotas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę

FEV1/FVC – Tifno indeksas

FEV1/VC – Genslerio rodiklis

FVC – Forsuota gyvybinė plaučių talpa (angl. forced vital capacity)

HgB – Hemoglobinas

iRNR – Informacinė ribonukleorūgštis

JAV – Jungtinės Amerikos valstijos

KFK – Kreatinfosfokinazė

MEF50 – Maksimalus iškvėpimo srovės greitis

MKS – maksimalus kosulio srovės greitis

MLPA – Dauginė liguojamųjų zondų amplifikacija

O₂ – Deguonis

PEF – Iškvėpimo srovės greitis

pH – Vandenilio potencialas

SARS-CoV-2 – Sunkus ūminis respiracinis sindromas koronavirusas 2 (angl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

SpO₂ – Kraujo įsotinimas deguonimi, nustatytas pulsoksimetru

ŠSD – Širdies susitraukimų dažnis

VC – Gyvybinė plaučių talpa (angl. vital capacity)

VUL SK – Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikos

ĮVADAS

Diušeno raumenų distrofija (DRD) - tai su X chromosoma susijęs paveldimas nervų ir raumenų sistemos sutrikimas, kurį lemia distrofino geno mutacijos. Šiai ligai būdingas progresuojantis raumenų silpnumas ir išsekimas dėl distrofino baltymo trūkumo, kuris sukelia skeleto ir širdies raumenų degeneraciją. (1) Lyginant su kitomis raumenų distrofijomis, DRD yra dažniausia bei sunkiausios eigos raumenų distrofija. Ja serga 1 iš 3800-6300 gimusių berniukų. (2) Šį susirgimą sukelia pokyčiai distrofino baltymą koduojančiame gene. Be distrofino raumenys negali tinkamai atlikti savo funkcijos. Kiek švelnesnės, Bekerio raumenų distrofijos metu, distrofinas yra gaminamas, tačiau jis gaminamas pakitęs arba jo yra per mažai. Diušeno raumenų distrofijos metu – distrofinas yra visiškai pakeičiamas arba jo išvis neprodukuojama. Kadangi distrofino genas yra randamas X chromosomoje, šis susirgimas dažniausiai paveikia vyrus, moterys įprastai yra nešiotojos. Tačiau pasitaiko atvejų, kai moterims taip pat gali pasireikšti įvairūs fiziniai simptomai, tuomet jos vadinamos „manifestuojančiomis nešiotojomis“. (3) Pagrindinis šios ligos simptomas – sulėtėjęs raumenų vystymasis, esamų raumenų nykimas bei silpnimas. Gimę vaikai atrodo visiškai sveiki, tačiau jų kreatinfosfokinazės (KFK) kiekis kraujo serume būna padidėjęs. Dažniausiai ligos požymiai tampa pastebimi prieš penktuosius

gyvenimo metus, nors pirmieji požymiai pastebimi jau 1-3 metų amžiuje: vėluoja vaiko judesių raida, vaikščioti pradeda maždaug 18 mėnesių amžiaus, eina pirštų galais, blauzdos atrodo hipertrofiškos, tačiau tokios nėra (taip atrodo dėl raumens audinio degeneracijos, regeneracijos bei fibrozės. (1 priedas) Taip pat stebimas simetriškas proksimalinių raumenų silpnumas, ypač po fizinio krūvio, raumenų skausmai. Pacientui sunku bėgti, lipti laiptais, ryškėja stuburo lordozė, eisena tampa kryptuoji. Pasireiškia Gowers (Gowers) fenomenas – manevras, kurio metu pacientai stengiasi padėti rankomis ištiesti sulenktus kelius, vėliau lyg „užlipti“ savo šlaunimis. (2 priedas) Taip pat gali pasireikšti ir piktybinė hipertermija, kardiomiopatija, vėluoti kalbos raida, kitos kognityvinės funkcijos. Plaučių funkcijos dėl kvėpavimo raumenų silpnumo ir krūtinės ląstos deformacijos (kifoskoliozės) sumažėjimas bei dažnos kvėpavimo takų infekcijos predisponuoja lėtinį kvėpavimo funkcijos sutrikimą arba nepakankamumą. Taip pat gali padidėti alanino aminotransferazės (ALT) ir aspartato aminotransferazės (AST) kiekiai plazmoje, KFK kiekis padidėja 50-100 kartų. (1)

LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAI

Straipsniai ir kita literatūra apie vaikų, sergančių Diušeno raumenų distrofija, kvėpavimo funkcijos pažeidimų diagnostiką ir gydymą, buvo ieškoti pasitelkiant PubMed bei UpToDate duomenų bazes. Naudoti raktažodžiai: Duchenne muscular dystrophy, treatment of Duchenne muscular dystrophy, genotype-phenotype correlation in Duchenne muscular dystrophy, Duchenne muscular dystrophy and the respiratory system, non-invasive ventilation. Paieška vykdyta pirmenybę teikiant paskutiniųjų 5 metų straipsniams ir knygoms.

LITERATŪROS APŽVALGA

DIUŠENO RAUMENŲ DISTROFIJOS DIAGNOSTIKA

Įtarus Diušeno raumenų distrofiją atliekami diagnostiką patvirtinantys tyrimai. Pagrindinis jų – genetinis tyrimas. Įprastai atliekami ir kraujo tyrimai (kreatinfosfokinazės lygis kraujyje, kepenų fermentų rodikliai), patvirtinimui gali būti atliekama ir raumens biopsija.

Kraujo tyrimai

Ankstyvoje diagnostikos proceso stadijoje gydytojai dažnai skiria atlikti kraujo tyrimą – kreatinfosfokinazės (fermentas, kuris yra išskiriamas pažeisto raumens) lygio kraujyje nustatymą. Kai kraujo mėginyje nustatomas padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis, tai paprastai reiškia, kad raumenys

suyra dėl kokio nors patologinio proceso, pavyzdžiui, raumenų distrofijos ar uždegimo. Labai didelis KFK kiekis rodo, kad tikėtina silpnumo priežastis yra patys raumenys (o ne juos kontroliuojantys nervai), nors jis tiksliai nenurodo, kokio tipo raumenų sutrikimas gali pasireikšti. Didelis KFK kiekis gali būti nustatytas prieš pasireiškiant simptomams, net naujagimiams, sergantiems DRD. Iki 2 metų amžiaus KFK lygis pasiekia maksimumą (10-20 kartų viršija viršutinę ribinę vertę), vėliau palaipsniui mažėja 25% per metus ir galiausiai grįžta į normalų lygį. (4)

Taip pat, pastebėtas ryšys tarp Diušeno raumenų distrofijos bei padidėjusių kepenų fermentų rodiklių (alanininės transaminazės ir asparagininės transaminazės). Diušeno raumenų distrofijos diagnozė turėtų būti apsvarstyta esant padidėjusiems kepenų fermentų rodikliams prieš planuojant kepenų biopsiją. (5)

Genetiniai tyrimai

Genetinius tyrimus yra būtina atlikti kiekvienam pacientui. Skirtingi genetinių tyrimų tipai gali suteikti specifinės ir detalesnės informacijos apie DNR pokyčius (genetines mutacijas). Diagnozė patvirtinama, jei nustatoma DRD geno mutacija. (4) Kadangi delecijos ir duplikacijos yra randamos 70% pacientų, genetinis tyrimas pirmiausia nukreipiamas į didelių delecijos ir (arba) duplikacijos mutacijų paiešką. (6) Jei pirminė genetinė analizė neigiamą, toliau analizuojamos mažos ir mikrolelecijos/duplikacijos genų mutacijos. (4)

Genetinių tyrimų tipai:

- Dauginė liguojamųjų zondų amplifikacija (MLPA): patikimiausias testas, identifikuojantis kuris būtent egzonas yra įtrauktas į deleciją ar duplikaciją.
- Sangerio sekos sekvenavimas: tyrimas, atliekamas neradus viso egzono delecijų ar duplikacijų MLPA metodu. (6) Šis tyrimas gali nustatyti kitas mutacijas nei delecijos ar duplikacijos (tai yra, taškinės mutacijos ir mažąsias duplikacijas/insercijas). (4)

Raumenų biopsija

Norėdamas gauti daugiau informacijos, gydytojas gali paskirti atlikti raumenų biopsiją, t. y. chirurginiu būdu paimti nedidelį paciento raumens mėginį. Tačiau šiais laikais raumenų biopsijos retai prireikia, nes beveik visiems pacientams diagnozė nustatoma atlikus genetinius tyrimus. (4)

DIUŠENO RAUMENŲ DISTROFIJOS GENETINIAI TIPAI

Distrofinopatijos – tai su X chromosoma susijusių raumenų distrofijų spektras. Jas sukelia mutacijos (dažniausiai delecijos) distrofino gene, esančiame trumpajame X chromosomos petyje Xp21 pozicijoje, koduojančiame distrofino baltymą.(7) Be distrofino raumenys negali funkcionuoti ar patys tinkamai regeneruoti. Šios mutacijos gali būti perduodamos vaikui iš tėvų arba atsirasti spontaniškai bet kurio nėštumo metu. (8) Labiausiai paveikianti pacientų gyvenimo kokybę bei trukmę – Diušeno raumenų distrofija, kuri kyla dėl mutacijų, dėl kurių nebegaminamas distrofinas. Pagrindinis fenotipas lemiantis veiksnys yra „skaitymo rėmelių“ taisyklė, tai yra mutacijos, dėl kurių atsiranda iRNR su pažeistu skaitymo rėmeliu.

Pagal tai, ar mutacija įvyksta rėmelyje, ar už jo ribų, jos skiriamos į Diušeno bei Beckerio. Beckerio raumenų distrofiją sukelia mutacija rėmelio viduje distrofino gene. Diušeno raumenų distrofiją sukelia mutacijos distrofino gene už rėmelio ribų. Šios mutacijos yra skirstomos į tris grupes: delecijas (~68%, dažniausias variantas), duplikacijas bei stop (nonsense) mutacijas.

Manoma, kad ankstyvesnis kvėpavimo funkcijos blogėjimas yra susijęs su ankstesniu motorinės funkcijos praradimu. (7) Nors gerai žinoma, kad judėjimo funkcijos sutrikimas atsiranda anksčiau nei kvėpavimo nepakankamumas, forsutos gyvybinės talpos (FVC) sumažėjimas įvyksta anksčiau nei judėjimo funkcijos sutrikimas. Įdomu tai, kad amžius, kai prarandama galimybė judėti, gerai koreliuoja su FVC mažėjimo greičiu. Skiriant pacientus į tuos, kurie prarado galimybę judėti iki 8 metų, nuo 8 iki 11 metų ir po 11 metų, įrodyta, kad tų pacientų, kurie prarado galimybę judėti iki 8 metų, FVC mažėjo greičiau nei bet kurios kitos grupės. Grupėje, kuri prarado galimybę judėti po 11 metų, FVC mažėjo lėčiau nei bet kurioje kitoje grupėje. (9) Atliktame tyrime, kurio metu buvo bendradarbiaujama su Tarptautiniu neuromuskulinių tyrimų konsorciumu, pastebėta, jog pacientų, sergančių DMD, FVC išliko stabilus iki 10 metų amžiaus, o paskui mažėjo pastoviu 6 % per metus greičiu iki 20 metų amžiaus (sulaukus šio amžiaus mažėjimas sulėtėjo). Jiems taip pat pavyko įrodyti stiprią koreliaciją tarp viršutinių galūnių funkcijos silpnėjimo pagal Brooke skalę ir FVC mažėjimo. (10) Pastebėta, kad esant 3-7 egzono ir 45 egzono delecijoms pacientai ilgiau išlaiko mobilumą nei esant kitom mutacijų subgrupėm. Švelnesnio fenotipo atsiradimas, teigiama, jog yra sukeltas endogeninio egzono praleidimo ir dėl to atsirandančio dalinio distrofino. Pastebėtas ryškus ryšys tarp genotipo bei klinikinio DRD progresavimo. Trys mutacijų subgrupės, pavyzdžiui, „nonsense mutacijų“, „3-7 egzono delecijos“ ir „delecijų, kurias galima praleisti 44 egzone“, klinikinė eiga buvo daug lengvesnė nei kitų subgrupių. (11)

KVĖPAVIMO SISTEMOS ILGALAIKIO STEBĖJIMO PRINCIPAI

Sergant Diušeno raumenų distrofija anksčiau ar vėliau atsiranda kvėpavimo sistemos sutrikimai. Tie sutrikimai priklauso nuo pačios ligos stadijos, jos eigos. Tokiems ligoniams mažėja kvėpavime dalyvaujančių raumenų tonusas. Dėl silpnėjančių krūtinės ląstos raumenų – mažėja kosulio jėga, blogėja plaučių drenažinė funkcija. Taip pat trinka rijimas, vaikams augant sulėtėja normalus plaučių vystymasis. Dėl šių priežasčių ima vystytis kvėpavimo takų ligų komplikacijos bei funkcijos sutrikimas. Tai yra viena svarbiausių sergamumo ir mirtingumo priežasčių Diušeno raumenų distrofija sergančiųjų pacientų. Šios komplikacijos – kvėpavimo raumenų nuovargis, kvėpavimo takų užsikimšimas gleivėmis, atelektazių formavimasis, komplikotos ir dažnos pneumonijos bei galiausiai išsivystantis lėtinis kvėpavimo nepakankamumas. Komplikacijų negydant, pacientams gresia sunkus dusulys, ilgas hospitalizavimas dėl atelektazės arba pneumonijos ar net mirtis dėl kvėpavimo sustojimo ar kvėpavimo takų sukeltos širdies aritmijos. (12) Įprastai, sergant Diušeno raumenų distrofija kvėpavimo ar atsikosėjimo problemų nestebima tol, kol pacientai dar gali vaikščioti. Su amžiumi kosėjime dalyvaujantys raumenys ima silpnėti, didėja plaučių infekcijų rizika dėl neefektyvaus kosulio. Vėliau kvėpavimo raumenys taip pat gali susilpnėti, išsivysto kvėpavimo sutrikimai miego metu. Dažniausiai pacientų plaučių funkcijos pablogėjimas yra siejamas su centrine ir/ar obstrukcine miego apnėja. (13) Svarbu atkreipti dėmesį į galvos skausmus ar rytinį nuovargį, sunkumus ryte atsibusti, negebėjimą susikaupti, kadangi tai gali būti požymis, jog progresuoja miego apnėja ir derėtų atlikti miego tyrimus (polisomnografiją). (6) Taip pat plaučių funkcijos blogėjimas siejamas su naktine hiperkapnine hipoventiliacija. Naktinės hiperkapninės hipoventiliacijos atpažinimas yra itin svarbus gydymui, turint omenyje, jog šio sutrikimo gydymas namuose mechanine ventiliacija pristabdo kvėpavimo nepakankamumo dienos metu progresavimą, o tai teigiamai veikia pacientų gyvenimo kokybę bei ilgina jų išgyvenamumą. Deja, kol kas tikslių gairių, kuomet reiktų pradėti mechaninę ventiliaciją, nėra. Klinikinė praktika rodo, jog per anksti pradėtas gydymas gali lemti prastą pacientų gydymo režimo laikymąsi, o pradėjus per vėlai – sparčiai vystysis sisteminės komplikacijos. (13)

Ūminis kvėpavimo nepakankamumas dėl ūminės kvėpavimo takų infekcijos yra dažniausia skubios hospitalizacijos priežastis, o lėtinis kvėpavimo nepakankamumas – dažna mirties priežastis. Dėl šių priežasčių, tinkama Diušeno raumenų distrofija sergančiųjų pacientų kvėpavimo sistemos stebėseną yra itin svarbi.

KVĖPAVIMO SISTEMOS SUTRIKIMŲ DIAGNOSTIKA SERGANT DIUŠENO RAUMENŲ DISTROFIJA

Kosulio efektyvumo vertinimas

Kosulys – tai sudėtinga reakcija, kurią sukelia įvairūs dirgikliai, stimuliuojantys kosulio receptorius. Šie receptoriai yra jautrūs įvairiems dirgikliams (prisilietimui, temperatūrai, kenksmingoms dujoms ir dūmams). Dirgikliui suaktyvinius receptorius, aferentinė informacija klajokliu nervu pasiekia kosulio centrą ir sužadina centrinį kosulio refleksą. Motorinis atsakas per diafragminio nervo motoneuronus perduodamas diafragmai, krūtinės ir pilvo sienos kvėpavimo raumenims, o per klajoklį nervą – gerkloms.

Mechaninį refleksą sudaro trys fazės: įkvėpimo, susitraukimo ir iškvėpimo fazė. Įkvėpimo fazės metu pacientas įkvepia 60-90% visos plaučių talpos. Susitraukimo fazės metu ~0.2 sekunde užsiveria gerklos bei virš jų esančios balso klostės, pradeda susitraukinėti iškvėpiamieji krūtinės ląstos ir pilvo raumenys. Iškvėpimo fazės metu per 20-40 ms atsidaro gerklos ir susidaro stiprus oro srautas, galintis išstumti kvėpavimo takuose esantį sekretą bei įstrigusius svetimkūnius. Tai nutrūksta, kai slėgis kvėpavimo takuose nukrinta iki atmosferos slėgio. Viso šio proceso veiksmingumas priklauso nuo gleivių sudėties ir klampumo. Sergančiųjų DMD asmenų sekrecijos sudėtis ir kiekis paprastai būna normalūs. Tačiau kosulio veiksmingumas įkvėpimo ir iškvėpimo fazėse dėl raumenų silpnumo būna paveikiamas. Sergančiųjų DMD įkvėpimo fazė dažniausiai sutrinka dėl diafragmos silpnumo, o tai neleidžia pasiekti didelio plaučių tūrio, tačiau susitraukimo fazė paprastai būna nepakenkta. Visgi, šios ligos atveju labiausiai pažeidžiama iškvėpimo fazė (nusilpę pilvo raumenys nepajėgia sukurti maksimalios jėgos). (14)

Kosulio efektyvumą galima vertinti matuojant maksimalų kosulio srovės greitį (MKS). Suaugusiųjų ir vyresnių nei 12 metų paauglių MKS <270 l/min rodo, jog kosulys nepakankamai efektyvus, todėl yra dažnesnė infekcijų rizika. MKS esant <160 l/min – kosulys neefektyvus, sekretas kaupiasi apatiniuose kvėpavimo takuose. Tokiu atveju būtina kasdien naudoti kosulio asistentą du kartus dienoje, o paūmėjimo atveju – didinti iki 4 kartų per dieną. Ekvivalentūs dydžiai jaunesniems vaikams nėra apskaičiuoti, todėl rekomenduojama tyrimą atlikti tik vaikams nuo 12 metų amžiaus, ypač pacientams nustojus vaikščioti. (15)

Spirometrija

Atliekant spirometriją vertinami šie duomenys: gyvybinė plaučių talpa (VC), forsuota gyvybinė plaučių talpa, forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV1), maksimalus iškvėpimo srovės greitis (PEF), Tifno rodiklis (FEV1/FVC), Genslerio rodiklis (FEV1/VC).

Dabartinėse rekomendacijose rekomenduojama atlikti spirometriją, nes jos metu yra vertinamas FVC, kuris turi prognostinę reikšmę išgyvenamumui ir suteikia daug naudos sprendžiant dėl gydymo.

(16) FVC buvo naudojamas kaip pagrindinis kvėpavimo išėičių rodiklis naujausiuose DMD farmakoterapijos intervenciniuose tyrimuose. Taip pat pastebėta, jog 20% ar didesnis FVC skirtumas tarp matuojamo gulimoje bei sėdimoje padėtyje rodo diafragmos silpnumą ir galimą naktinę hipoventiliaciją. (10) Neseniai parengtame dokumente, kurį parėmė Ligų kontrolės centrai, turimi plaučių funkcijos duomenys, kuriais vadovaujamasi gydant, buvo sujungti su ekspertų nuomone.

Bendros rekomendacijos:

- FVC < 60 % - aktyvinti kvėpavimo pratimus, kad būtų palaikoma geresnė kvėpavimo funkcija.
- FVC < 50 % - pradėti kvėpavimo takų terapiją su „asistentu“ (kosulio asistentas, pratimai su Ambu kauke ir panašiai), spręsti dėl naktinės neinvazinės ventiliacijos miego metu. (9)

Kitas duomuo, į kurį būtina atkreipti dėmesį atliekant spirometriją – gyvybinė plaučių talpa (VC) paprastai matuojama stovimoje arba sėdimoje padėtyje, kad gravitacija padėtų diafragmai nusileisti. Matuojant gyvybinę talpą gulint, ji būna mažesnė, ypač asmenims, kurių diafragma yra nusilpusi, todėl manoma, kad gyvybinė talpa gulint gali būti naudinga stebint ligos progresavimą. (15)

Iškvėpimo srovės greitis (PEF) jau seniai naudojamas kaip ligos sunkumo rodiklis sergant obstrukcinėmis plaučių ligomis, tačiau, kadangi PEF matuojamas maksimaliomis pastangomis, jis taip pat gali būti naudojamas kvėpavimo raumenų jėgai įvertinti. Nors literatūroje pateikiami skirtingi duomenys, vieno tyrimo duomenimis, FVC buvo stabilus nuo 6 iki 10 metų amžiaus, o PEF šiame amžiaus tarpsnyje mažėjo. Šis pastebėjimas rodo, kad sergant DMD iškvėpimo raumenų silpnumas gali pasireikšti anksčiau nei įkvėpimo raumenų silpnumas. (10)

Deja, spirometrijos atlikimas turi apribojimų. Norint atlikti šį tyrimą, būtinas paciento bendradarbiavimas, dėl to šio tyrimo neįmanoma atlikti ankstyvoje vaikystėje. Suaugusiems šis tyrimas gali tapti sudėtingu dėl nuovargio. Šiuo metu, šį tyrimą rekomenduojama atlikti pacientams nuo 6 metų. (14) Vaikų plaučių funkcijos vertėms prognozuoti paprastai naudojamas ūgis ir amžius. Esant skoliozei, ūgio matavimas gali būti nepatikimas. Tokiu atveju gali būti taikomi kiti kūno matavimai, kuriuos atliekant pacientui nereikia stovėti. Tokiais atvejais kaip pakaitinis ūgio matas gali būti

naudojamas rankos arba alkūnkaulio ilgio matas. Alkūnkaulio ilgį gali būti lengviau išmatuoti pacientams, turintiems didelių deformacijų ar kontraktūrų. (13)

Kraujo dujų tyrimai

Vaikų kraujo dujų tyrimai paprastai atliekami naudojant kapiliarinio kraujo mėginius. Rezultatai gali būti neteisingi, jei mėginiai imami iš prastai perfunduotų audinių arba dėl su procedūra susijusios hiperventiliacijos, todėl būtina imti kraują iš šiltos galūnės, kuri negali būti stipriai spaudžiama, kraujas privalo tekėti laisvai, dideliais lašais. Dienos hiperkapnija rodo hipoventiliaciją budrumo metu. Vaikams, kuriems stebima dienos hiperkapnija, taip pat būna naktinė hipoventiliacija. Dienos kapiliarinio kraujo dujų mėginys, kuriame nustatytas padidėjęs bikarbonato kiekis plazmoje, gali rodyti, kad yra naktinė hiperkapnija. (15)

Polisomnografija

Šis tyrimas gali būti skiriamas kaip rutinio ištyrimo dalis sulaukus tam tikro amžiaus arba esant pakitusiems plaučių funkcijos tyrimams. Polisomnografija apima miego stebėseną nepertraukiamai atliekant elektroencefalogramą, elektromiogramą bei elektrookulogramą, taip pat stebint širdies bei kvėpavimo funkciją (elektrokardiograma, kvėpavimo pastangos – krūtinės ir pilvo judesiai, galūnių judesiai, kvėpavimo srautas, pulsoksimetrija, kapnometrija). Polisomnografijai verinti naudojamas apnėjos ir hipopnėjos indeksas (AHI) – skalė, pagal kurią galima nustatyti, ar pacientas turi miego sutrikimą, vadinamą apnėja bei jo sunkumą. Polisomnografija padeda įvertinti miego struktūrą, jo kokybę, patologinius įvykius miego metu. Taip pat leidžia nustatyti ventiliacijos parametrus. (15)

Oksimetrija

Tai paprasčiausias tyrimas, kurį pacientui galima atlikti tiek ligoninėje, tiek namuose. Oksimetriją galima atlikti bet kokio amžiaus pacientams. Laikomasi nuomonės, kad kliniškai reikšminga hipoventiliacija dėl raumenų silpnumo yra mažai tikėtina, jei nėra desaturacijos, mažesnės nei 93 % bei pacientui esant besimptomiam. (15)

Oksikapnometrija

Nešiojamieji prietaisai, kuriais galima atlikti transkutaninį anglies dioksido matavimą, leidžia paprastai atlikti deguonies ir anglies dioksido stebėseną miego metu. Ilgalaikės deguonies desaturacijos

ir ilgalaikės hiperkapnijos laikotarpiai aktyvaus miego metu rodo hipoventiliaciją, todėl tyrimą tikslinga atlikti pacientų hipoventiliacijos monitoravimui. (17)

Poligrafija

Atliekant šį tyrimą, nakties metu registruojama oksimetrija, kapnometrija, širdies susitraukimų dažnis, kvėpavimo judesiai bei oro srautas. Poligrafija yra lengviau atliekama bei įvertinama nei polisomnografija, tikslesnė už oksimetriją bei kapnometriją. Jos metu galima įvertinti apnėjos epizodus, tačiau negalima nustatyti miego struktūros, tai yra, nežinoma, kada įvyksta patologiniai miego įvykiai.(15)

PACIENTŲ PRIEŽIŪRA

Pacientų priežiūra yra skirstoma į pagalbą vaikštantiesiems bei nevaikštantiesiems pacientams (ankstyvasis bei vėlyvasis etapai).

VAIKŠTANČIŲ PACIENTŲ PRIEŽIŪRA

Dažniau pacientams galimi lengvi kvėpavimo sistemos sutrikimai. Vaikų pulmonologo konsultacija reikalinga kartą per metus. Būtina įvertinti simptomus, fizinį vystymąsi, miego kokybę, atkreipti dėmesį į galimus rijimo sutrikimus. Spirometriją reikia atlikti kasmet nuo tada, kai pacientui yra 5-6 metai. Sergantysis turi įvaldyti spirometrijos atlikimo techniką. Forsuota gyvybinė plaučių talpa (FVC) – svarbiausias kvėpavimo funkcijos rodiklis, kurio kitimai turi būti stebimi ir registruojami, siekiant anksti pastebėti prastėjančius rezultatus ir sprendžiant dėl papildomų tyrimų ar pagalbos. Kaip jau minėjau, įprastai FVC didėja augant iki paciento nustoja vaikščioti. Nustojus vaikščioti pasiekama plato fazė, po kurios FVC ilgainiui ima blogėti. Kartais FVC prastėjimas gali būti ir be dusulio ir likti neatpažintas, todėl yra itin svarbu reguliariai atlikti šio rodiklio matavimus. Taip pat pastebėta, jog ankstyvas judėjimo praradimas yra siejamas su žemesniu ir anksti atsirandančiu FVC pikų bei spartesniu FVC mažėjimu nei lyginant su vėlesniu judėjimo praradimu. (18)

Asmenys, sergantys DRD, turėtų būti patikrinti, ar yra paskiepyti pneumokokine vakcina, jeigu ne – paskiepyti. Taip pat, kasmet turėtų būti skiepijami inaktyvuota gripo vakcina. (19, 20)

NEVAIKŠTANČIŲ PACIENTŲ PRIEŽIŪRA (ANKSTYVASIS ETAPAS)

Kvėpavimo intervencijos dažniausiai prireikia po to, kai prarandama galimybė judėti. Vaikų pulmonologo konsultacijos turėtų būti bent du kartus per metus, nes pradeda reikšmingai blogėti kvėpavimo funkcija, atsiranda kvėpavimo sutrikimai miego metu, krypta stuburas, gali padažnėti sergamumas apatinių kvėpavimo takų infekcijomis. Būtina atlikti FVC sėdimoje padėtyje (išreikštas tiek absoliučia verte, tiek procentais; prognozuojamas pagal rankos apimtį arba alkūnkaulio ilgį), maksimalų kosulio srovės greitį bei kraujo prisotinimą deguonimi pulsoksimetrijos metodu (SpO₂). Taip pat reikėtų matuoti ir anglies dioksido parcialinį slėgį kraujyje (matuoti taip pat du kartus per metus arba kiekvieną kartą, kai išmatuojamas SpO₂ lygis ar mažesnis nei 95%).

Gyvybinei talpai mažėjant, pacientų krūtinės ląsta tampa standi, nepaslanki ir taip ribojamas plaučių tūris. Norint išsaugoti plaučių paslankumą, rekomenduojami plaučių tūrį didinantys kvėpavimo pratimai, kai FVC yra 60% prognozuojamo arba mažesnis, naudojant Ambu kaukę, skirtą giliai pripūsti plaučius vieną ar du kartus per dieną. (21) Įrodyta, kad taikant plaučių tūrio įdarbinimą, metinis FVC mažėjimas sumažėjo nuo 4,5% iki 0,5% prognozuojamo per metus. (10)

Kai kuriems pacientams šio etapo metu gali prireikti operacijos, dėl progresuojančios skoliozės. Jei tokių pacientų kognityvinės funkcijos yra pakenktos ar jiems neįmanoma tinkamai atlikti plaučių funkcijos tyrimų, gali būti taikoma priešoperacinė polisomnografija. (22)

NEVAIKŠTANČIŲ PACIENTŲ PRIEŽIŪRA (VĖLYVASIS ETAPAS)

Progresuojant pagrindinės ligos simptomams, sunkėja kvėpavimo problemos. Pacientų kosulys tampa neefektyvus, susilpnėja pastangos kosėti, dėl to atsiranda atelektazės, pneumonijos, ventiliacijos-perfuzijos neatitikimo rizika. Vystosi lėtinis kvėpavimo nepakankamumas, ypač prisidėjus kvėpavimo takų infekcijoms. Itin svarbu padėti pacientui atsikosėti, ypač jei FVC yra mažesnis nei 50% prognozuojamo, kai didžiausias kosulio srautas yra mažesnis nei 270 l/min arba kai didžiausias iškvėpimo slėgis yra mažesnis nei 60cm H₂O. (22, 23)

Taikant atsikosėjimo pagalbą, rekomenduojama pacientams namuose turėti pulsoksimetrą bei matuoti SpO₂ kvėpavimo takų infekcijų metu. Jeigu SpO₂ yra mažesnis nei 95%, kvėpuojant kambario oru, reiktų pagalbinį atsikosėjimą taikyti dažniau. Taip pacientas būtų apsaugomas nuo kvėpavimo takų kimšimosi gleivėmis, atelektazių bei pneumonijos. Taip pat rekomenduojama laiku taikyti gydymą antibiotikais. Juos rekomenduojama skirti, jei yra bent trys iš penkių žemiau nurodytų požymių: karščiavimas, padidėjęs CRB ar leukocitų kiekis kraujyje, pakitęs skreplių pobūdis, nauji radiologiniai plaučių pokyčiai, hipoksemija ar respiracinio distreso požymiai. (24)

Vėlyvajame nevaikščiojimo etape DRD sergantiems pacientams reikalinga pagalbinė ventiliacija jų gyvenimo prailginimui. Ventiliacijos prietaisuose turėtų būti numatytas atsarginis kvėpavimo dažnis tam, kad būtų išvengta apnėjos. Indikacijos pagalbiniam kvėpavimui nakties metu būtų nuovargis, dusulys, rytinis ar nuolatinis galvos skausmas, dažni naktiniai pabudimai ar sunkus prabudimas, hipersomnolencija, sunkumai koncentruojant dėmesį, prabudimai su dusuliu ir tachikardija, dažni košmarai. (12) Tačiau kai kuriems pacientams tokie simptomai gali ir nepasireikšti, todėl naktinė pagalbinė ventiliacija turėtų būti pradėdama, jei FVC yra mažesnis nei 50% prognozuojamo arba kai didžiausia įkvėpimo slėgio absoliuti vertė yra mažesnė nei 60 cm H₂O.

Ar DRD sergantys pacientai turėtų būti ventiliuojami per tracheostomą ar neinvaziniu būdu yra prieštarai vertinamas klausimas. Klinikinė patirtis rodo, jog neinvazinė pagalbinė ventiliacija yra kiek pranašesnė (ypač dėl mažesnės komplikacijų tikimybės nei tracheostomos atveju) bei gali būti taikoma visą parą be perstojo. (22)

Vaikų pulmonologo konsultacijų poreikis priklauso nuo paciento būklės ir pritaikyto gydymo, tačiau rekomenduojama ne mažiau dviejų kartų per metus.

DIUŠENO RAUMENŲ DISTROFIJOS GYDYMAS

Diušeno raumenų distrofijos gydymas – multidisciplininis. Jis yra nukreiptas tiek į simptominių bei reabilitacinių ligos valdymą, tiek į komplikacijų gydymą, kortikosteroidų terapiją, genetikų konsultacijas. Gydymo tikslas – pailginti išgyvenamumą, kiek įmanoma ilgiau išsaugoti paciento mobilumą bei gerinti bendrą gyvenimo kokybę. Pastarųjų dviejų-trijų dešimtmečių pažanga ženkliai pagerino gydomų pacientų išgyvenamumo bei gyvenimo kokybės rodiklius. Pagrindinė gydymo taktika vis dar išlieka kortikosteroidai. (25) Taip pat, pastaruoju metu atsiranda vis daugiau naujų vaistų, kurie galėtų būti taikomi kaip Diušeno raumenų distrofijos gydymas esant tam tikroms mutacijoms.

KORTIKOSTEROIDAI

Tai gydymo standartas Diušeno raumenų distrofijai. Pagrindiniai gliukokortikoidai skiriami, sergant Diušeno raumenų distrofija – deflazakortas bei prednizolonas. Įrodyta, jog abu šie vaistai gerina raumenų jėgą bei lėtina ligos progresavimą. Gydymą gliukokortikoidais rekomenduojama pradėti dar vaikščiojimo stadijoje, prieš atsirandant ženkliam mobilumo pablogėjimui.

2017 metais Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) maisto ir vaistų administracija patvirtino deflazakortą kaip tinkamą Diušeno raumenų distrofijos gydymui vaistą pacientams nuo 5 metų.

Prednizolonas vis dar laikomas tinkamu vaistu, tačiau jo skyrimas laikomas gydymu ne pagal indikacijas. 2013 metais atliktos studijos metu buvo nustatyta, jog pacientų, gydytų deflazakortu, judėjimo praradimo dažnis buvo mažesnis lyginant su pacientais, gydomais prednizolonu. (26) Taip pat pastebėta, jog gydomų deflazakortu pacientų gyvenimo trukmė buvo ilgesnė. Nustatyta, jog efektyviausia šių vaistų dozė yra 0.75 mg/kg/d prednizolono bei 0.9 mg/kg/d deflazakorto. Žinoma, vaisto dozė turi būti koreguojama atsižvelgiant į gydymą, svorį, augimą, elgesį, lytinį brendimą, kaulų sveikatą bei nepageidaujamus poveikius. (27) Deflazakortas turi papildomų privalumų - pagerėjo raumenų jėga, padidėjo FVC ir sumažėjo svorio prieaugis, palyginti su prednizono 0,9 ir 1,2 mg/kg/d dozėmis. Ilgalais kortikosteroidų vartojimo poveikis yra raumenų funkcijos išsaugojimas 2-3 metus, tačiau raumenų funkcijos mažėjimo greitis reikšmingai nesikeičia. (9) Paskyrus gydymą gliukokortikoidais itin svarbu stebėti galimų nepageidaujamų reiškinių atsiradimą. Nepageidaujami poveikiai galėtų būti svorio priaugimas bei nutukimas; kušingoido požymiai; hirsutizmas; aknė; žemas ūgis; atsiliekanti lytinė branda; elgesio pokyčiai; antinksčių slopinimas; hipertenzija; gliukozės netoleravimas; gastritas; opaligė; katarakta; osteoporozė. Pastebėta, jog svorio prieaugis, hirsutizmas, kušingoidinė išvaizda, yra būdingesni vartojant prednizoloną, o kataraktos atsiradimas dažniau buvo siejamas su deflazakortu. (28)

KITI VAISTAI, PATVIRTINTI DIUŠENO RAUMENŲ DISTROFIJOS GYDYMUI, ESANT SPECIFINĖMS GENO MUTACIJOMS

- Atalurenas (ataluren, Translarna) – vaistas, patvirtintas Europos vaistų agentūros 2014 metais. Atalurenas, anksčiau žinomas kaip PTC124, leidžia skaityti per anksti nutrauktus kodonus transkribuojant iRNR, o tai teoriškai suteikia galimybę išreikšti visiškai funkcionuojantį distrofino baltymą. Šis vaistas yra indikuotinas žmonėms, kurie turi „non-sense“ mutaciją. (29, 30)
- Eteplirsenas (EXONDYS 51, eteplirsen) – vaistas, patvirtintas JAV Maisto ir vaistų administracijos 2016 metais. Eteplirsenas hibridizuojasi su DRD 51 egzonu, todėl yra indikuotinas žmonėms, kurie turi genetines mutacijas, kurių metu gaminamas distrofinas gali būti pataisomas praleidžianti 51 egzoną (14% pacientų). (31, 32)
- Golodirsenas (Vyondys 53, golodirsen) – vaistas, patvirtintas JAV Maisto ir vaistų administracijos 2019 metais. Vyondys 53 skirtas Diušeno raumenų distrofija sergantiems pacientams, kuriems patvirtinta DRD geno 53 egzono praleidimo mutacija. Golodirseno tikslas yra palengvinti

sutrumpėjusio distrofino baltymo gamybą ir galiausiai sulėtinti ligos progresavimą. Lietuvoje šis vaistas šiuo metu taikomas nėra. (33)

- Viltolarsenas (Viltepso, viltolarsen) – vaistas, patvirtintas JAV Maisto ir vaistų administracijos 2020 metais. Viltepso skirtas Diušeno raumenų distrofija sergantiems pacientams, kuriems patvirtinta DRD geno 53 egzono praleidimo mutacija. Klinikinių tyrimu metu pastebėta, jog gydymas Viltolarsenu pagerino distrofino gamybą raumenų ląstelėse bei motorinių funkcijų testų rezultatus. Lietuvoje šiuo metu šis vaistas nėra taikomas. (34)

- Kasimersenas (Amondys 45, casimersen) – vaistas, patvirtintas JAV Maisto ir vaistų administracijos 2021 metais. Amondys 45 yra skirtas Diušeno raumenų distrofija sergantiems pacientams, kuriems patvirtinta DRD geno 45 egzono praleidimo mutacija. Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėta, jog gydant šiuo vaistu gerinama distrofino baltymo gamyba raumenų ląstelėse. Šiuo metu šis vaistas Lietuvoje DRD gydymui netaikomas. (35)

I KLINIKINIS ATVEJIS

Vilniaus universiteto Santaros klinikų Pediatrijos centre stebimas ir gydomas 2008 metų sausio mėnesį gimęs berniukas, sergantis Diušeno raumenų distrofija. Nuo 2011 metų berniukui nustatyta DRD geno subegzogeninė 17 nukleotido duplikacija 33 egzone, sukelianti rėmelio poslinkį. 2014 metais berniukui rekomenduotas gydymas Deflazakortu 0,6-0,7 mg/kg/d kas antrą dieną. Nuo 2015 metų rekomenduota keisti gydymo schemą 0,6-0,7 mg/kg/d skiriant kiekvieną dieną. Nuo 2015 metų birželio iki 2015 metų gruodžio berniukas gaudavo po 12 mg/d, nuo 2015 metų gruodžio iki 2016 metų kovo gaudavo po 15 mg/d. Mėnesį iki hospitalizacijos pacientas gaudavo tik 3 mg/d, pastebėta, jog pradėjo dažniau griuvinėti.

Nuo 2015 metų buvo nustatytas vitamino D trūkumas, tačiau vitaminą D vartoja nereguliariai. Tų pačių metų gruodį berniukas pradėjo dažnai skystai tuštintis, skūstis pilvo skausmu. 2016 metų vasario mėnesį tirtas gastroenterologų, nustatytas erozinis ezofagitas I laipsnio, paskirtas gydymas omeprazoliu, ranitidinu, pankreatinu. Vartojant vaistus tuštinimasis tapo normaliu, pilvo nebeskauda.

Berniukas III vaikas šeimoje. Vyriausiasis brolis miręs 1 metų amžiaus, galimai dėl gripo komplikacijų. Kitam vyresniajam broliui (gimęs 2003 metais) nustatyta raumenų distrofija, sesuo (gimusi 2014 metais) patvirtinta geno mutacijos nešioja, kita sesuo (gimusi 2015 metais) – netirta. Motina nustatyta geno mutacijos nešioja. Kitų raumenų distrofija sergančių asmenų šeimoje nėra.

2016-04

Berniukas atvyko planine tvarka gydymui ir ištyrimui. Skundžiasi apsunkintu judėjimu, nestabilia eisena (griuvinėja), ėjimu nuo pirštų, nuovargiu, fizinio vystymosi atsilikimu – ūgio ir svorio neaugimu. Pacientas sąmoningas, kontaktiškas. Menkas poodinis sluoksnis. Laikysena netaisyklinga, eina kiek atsilošęs, krypuodamas į šalis, pėdas statydamas ant pirštų, ypač kairiąją. Palatoje bei skyriuje su vaikais judrus, juda savarankiškai, tačiau kartais griūna. Atsitūpti ir atsistoti iš tupimos padėties gali tik daiktų pagalba. Laiptais lipa į viršų tik su pagalba. Raumenys hipotoniški, hipotrofiški galūnių ir liemens raumenys, abiejų kojų dvilypių raumenų hipertrofijos. Riboti čiurnų (labiau kairės) judesiai (dorzifleksija). Stovėdamas ant kulno pėdos nebepastato, pasyviai iki 90 laipsnių kampo dešinę pėdą galima atlenkti, kairė iki 90 laipsnių kampo pasyviai neatlenkiama. Sausgysliniai/antkauliniai refleksai rankose išgaunami, kojose labai vangūs. Jutimai nesutrikę. Raumenų jėga 3-4 balai. Iš gulimos padėties atsistoja tik daiktų pagalba, o iš sėdimos – rankų pagalba. Oda sausa.

Gretutinės ligos: vangioji kojų paraplegija, dalinė, lėtinė; Achilo sausgyslių sutrumpėjimas; erozinis ezofagitas I laipsnio; ūmus rinitas; latentinė tuberkuliozės infekcija (gydyta).

Šiais metais vaikų pulmonologo nekonsultuotas.

2016-11

Berniukas atvyko planine tvarka ištyrimui ir gydymui. Dinamikoje būklė nepakitusi, naujų skundų nuo 2016-04 mėnesio neatsirado. Vizitacijos metu oda sausa, nežymi dilbių ir blauzdų hipertrichozė.

Gretutinės ligos: vangioji kojų paraplegija, dalinė, lėtinė; Achilo sausgyslių sutrumpėjimas; vitamino D trūkumas; kairiojo skilvelio dilatacija; gastroezofaginio reflukso liga su ezofagitu; svorio trūkumas.

Vaikų pulmonologo konsultacija: Pacientas kvėpavimo takų ligomis serga retai. Skundų dėl kvėpavimo sistemos neturi. Plaučiuose alsavimas simetriškas, be karkalų. Spirometrijos, kvėpavimo dujų tyrimo rezultatai – normos ribose. Rekomenduojama kasmet skiepyti nuo gripo.

2017-04

Berniukas atvyko planine tvarka ištyrimui ir gydymui. Skundžiasi sunkumu judėti, eina ant pirštų galų dėl čiurnų kontraktūrų, ortopedinės priemonės (longetės) čiurnų kontraktūroms nepadedą, nutrina kojas, dėl to jų nenaudoja. Ilgiau pasėdėjęs skauda nugarą. Taip pat skundžiasi, jog pradėjo

dažniau sirgti kvėpavimo takų ligomis: gruodžio mėnesį užsikrėtė gripu, buvo skiepytas, persirgo lengvai; prieš mėnesį sirgo bronchitu, plaučių rentgenograma nedaryta, gydytas antibiotikais. Pastebėtas svorio neaugimas: po sirgimo bronchitu neteko apetito, nukrito svoris, dažnai tuštinasi. Atvykus laikysena netaisyklinga – stovi atsilošęs, juosmens hiperlordozė, pasistiebęs dėl čiurnų kontraktūrų. Eina pasistiebęs, krypuoja, dešinę koją suka į vidų. Raumenys hipotrofiškai difuziškai, pseudohipertrofija dvilypių raumenų abipus. Kojose šlaunų jėga fleksijos/ekstenzijos metu 4-5 balai, abdukcijos metu 3 balai, keliant koją – 1-2 balai. Pateliariniai refleksai neišgaunami abipus, Achilo refleksai išgaunami, simetriškai. Rankose proksimalinių raumenų jėga fleksijos/ekstenzijos metu 4 balai, keliant – 2 balai. Nugaros raumenys hipotrofiškai, stuburas deformuotas, galima Th-L skoliozė. Goverso simptomas teigiamas. Oda sausa, nežymi dilbių ir blauzdų hipertrichozė.

Gretutinės ligos: vangioji kojų paraplegija, dalinė, lėtinė; Achilo sausgyslių sutrumpėjimas; kardiomiopatija sergant Diušeno raumenų distrofija; lėtinis širdies veiklos nepakankamumas, funkcinė klasė I-II; gastroezofaginio reflukso liga; virškinamojo trakto disfunkcija; svorio trūkumas.

Šiais metais vaikų pulmonologo nekonsultuotas.

2018-02

Berniukas atvyko planine tvarka ištyrimui ir gydymui. Dinamikoje būklė stabili, naujų skundų pacientas neišsako. Išlieka sausa oda, nežymi dilbių ir blauzdų hipertrichozė.

Gretutinės ligos: vangioji kojų paraplegija, dalinė, lėtinė; Achilo sausgyslių sutrumpėjimas; kardiomiopatija sergant Diušeno raumenų distrofija; lėtinis širdies veiklos nepakankamumas, funkcinė klasė I-II; mažas ūgis.

Vaikų pulmonologo konsultacija: Pacientas kvėpavimo takų ligomis serga retai. Skundų dėl kvėpavimo sistemos neturi. Objektyvai – pulsas 110 k/min, SpO₂ 96%, kvėpavimo dažnis 24 k/min. Plaučiuose alsavimas simetriškas, be karkalų. Spirometrija sėdint – PEF 91%, FEV1 101%, FVC 85%. Spirometrija gulint – PEF 86%, FEV1 98%, FVC 84%. Kraujo dujų rodikliai normos ribose. Atsigulus kvėpavimo funkcijos rodiklių kliniškai reikšmingo sumažėjimo nėra, diafragmos funkcija pakankama. Neinvazinė plaučių ventiliacija dienos metu nėra rekomenduojama. Rekomendacijos: skiepyti nuo gripo kasmet; atlikti polisomnografiją dėl galimos naktinės hipoventiliacijos; kapiliarinio kraujo pH anksti ryte.

2018-10

Berniukas atvyko planine tvarka ištyrimui ir gydymui. Dinamikoje būklė stabili, naujų skundų pacientas neišsako. Oda sausa, nežymi dilbių ir blauzdų hipertrichozė. Sausgysliniai refleksai rankose išgaunami silpni, kojose – girnelės neišgaunami, o Achilo silpni. Patologinių refleksų nestebima.

Gretutinės ligos: vangioji kojų paraplegija, dalinė, lėtinė; Achilo sausgyslių sutrumpėjimas; kardiomiopatija sergant Diušeno raumenų distrofija; lėtinis širdies veiklos nepakankamumas, funkcinė klasė I-II; mažas ūgis.

Vaikų pulmonologo konsultacija šiais metais nevyko.

2019-04

Berniukas atvyko planine tvarka ištyrimui ir gydymui. Dinamikoje būklė nuo 2018 metų spalio mėnesio nepakitusi. Naujų skundų pacientas neišsako. Oda sausa, nežymi dilbių ir blauzdų hipertrichozė. Sausgysliniai refleksai rankose išgaunami silpni, kojose – girnelės neišgaunami, o Achilo silpni. Patologinių refleksų nestebima.

Gretutinės ligos: vangioji kojų paraplegija, dalinė, lėtinė; Achilo sausgyslių sutrumpėjimas; kardiomiopatija sergant Diušeno raumenų distrofija; kairiojo skilvelio nepakankamumas; mažas ūgis.

Vaikų pulmonologo konsultacija: Pacientas kvėpavimo takų ligomis serga retai. Skundų dėl kvėpavimo sistemos neturi. Plaučiuose alsavimas simetriškas, be karkalų. Spirometrijos, kvėpavimo dujų tyrimo rezultatai – normos ribose. Rekomenduojama kasmet skiepyti nuo gripo.

2019-10

Berniukas atvyko planine tvarka ištyrimui ir gydymui. Dinamikoje būklė nuo 2018 metų spalio mėnesio nepakitusi. Naujų skundų pacientas neišsako. Kaklo priekiniai limfmazgiai nedaug padidėję, kiek skausmingi palpuojant, kitur padidėjimas nečiuopiamas. Oda sausa.

Gretutinės ligos: vangioji kojų paraplegija, dalinė, lėtinė; Achilo sausgyslių sutrumpėjimas; kardiomiopatija sergant Diušeno raumenų distrofija; kairiojo skilvelio nepakankamumas; komplikauta katarakta; obstrukcinė miego apnėja, lengvo laipsnio; mažas ūgis.

Vaikų pulmonologo konsultacija šiais metais nevyko.

2021-05

Į vaikų neurologijos skyrių pacientas atvyko ištyrimui bei gydymui dėl kardiomiopatijos, judėjimo sunkumo (einant negali padėti pilnos pėdos, eina ant pirštų dėl čiurnų kontraktūrų), greito nuovargio. Daugiausiai juda vežimėlio pagalba.

Vizitacijos metu paciento veidas kušingoidinės formos, stebima ginekomastija abipus. Berniukas sąmoningas, kontaktiškas, vykdo paliepiamus. Cerebraliniai bulbariniai nervai – be patologijos. Pats atsisėda, apsiverčia ant pilvo/nugaros. Rankas pakelia aukščiau pečių juostos. Raumenys hipotrofiški difuziškai, blauzdų raumenys pseudohipertrofiški abipus. Nugaros raumenys hipotrofiški, stuburas deformuotas, galima Th-L skoliozė. Girnelių refleksai neigiami, rankų ir Achilo – teigiami. Patologinių refleksų nėra. Galūnių raumenų jėga simetriška: kojose 2 balai, rankose 2/3 balai. Kontraktūros pečių, klubo, kelių, pėdų sąnariuose. Berniukas juda vežimėlio pagalba, pastaruoju metu greitai pavargsta rankos, trumpėja nuvažiuojamas atstumas.

Gretutinės ligos: vangioji kojų paraplegija, dalinė, lėtinė; Achilo sausgyslių sutrumpėjimas; kardiomiopatija sergant Diušeno raumenų distrofija; kairiojo skilvelio nepakankamumas; komplikuota katarakta; obstrukcinės miego apnėjos sindromas; mažas ūgis; vitamino D stoka.

Vaikų pulmonologo konsultacija: Iki 2021 metų žymesnių kvėpavimo funkcijos sutrikimų nestebėta. Persirgo SARS-CoV-2 2020 metų gruodžio pabaigoje – sausio pradžioje, be kvėpavimo sistemos komplikacijų. Konsultacijos metu SpO₂ 98%, pulsas 80 k/min, kvėpavimo dažnis 18 k/min. Kraujo dujų tyrimas be pakeitimų. Konsultacijos metu atliktos spirometrijos metu FEV₁ 77%, FVC 65%, PEF 65%, FEV₁/FVC 111 (3 priedas). Polisomnografija: AHI 1.2. Vaiko kvėpavimo funkcija lyginant su ankstesniais tyrimais yra blogėjanti, tačiau šiuo metu pagalbinių kvėpavimo priemonių dar nereikia. Rekomenduojama reabilitacijos metu išmokus kvėpavimo pratimus tęsti namuose kiekvieną dieną. Vaikų pulmonologo konsultacija po 1 metų.

3 lentelė. Antropometriniai duomenys.

Data Duomuo	2016-04	2016-11	2017-04	2018-02	2018-10	2019-04	2019-10	2021-05
Ūgis (cm)	119.0	123.0	125.0	127.0	127.5	128.0	128.5	128
Svoris (kg)	18.2	19.0	19.0	21.6	22.5	22.5	25	25
KMI (kg/m ²)	12.85	12.56	12.16	13.39	13.84	13.74	15.14	15.26

4 lentelė. Laboratoriniai tyrimai

Tyrimas \ Data	2016-04	2016-11	2017-04	2018-02	2018-10	2019-04	2019-10	2021-05
Kreatinfosfokinazė KFK (U/l)	18336	11614	10021	9566	7948	5837	3986	4686
Alaninaminotransferazė ALT (U/l)	427.7	407.1	421.3	412.2	275.1	-	172.0	-
Aspartataminotransferazė AST (U/l)	358.8	306.0	191.8	227.0	177.4	-	104.0	-
Vitaminas D (25-OH) (nmol/l)	66.46	48.6	88.33	54.59	80.45	62.5	63.59	53.87

II KLINIKINIS ATVEJIS

Berniukas 5 metų 5 mėnesių (gimęs 2016 metų spalį) nuo 2020 metų stebimas VUL SK Pediatrijos centre. VUL SK 2018 metais berniukas tirtas vaikų neurologijos skyriuje dėl sutrikusios kalbos, pažinimo bei motorikos raidos, greito nuovargio fizinio krūvio metu. Nustatytas mišrus specifinis raidos sutrikimas, raumenų distrofija, splenomegalija bei anemija. 2020 metais Klinikinės genetikos centre nustatyta „nonsense“ mutacija DRD gene. Tų pačių metų gruodžio mėnesį skirtas gydymas Atalurenu. Mamos teigimu, pradėjus vartoti vaistą vaiko raumenų jėga sustiprėjo, didėja fizinis ištvermingumas: gali nueiti ilgesnius atstumus, mažiau pavargsta žaisdamas, išmoko šokinėti be atramos. Teigia, jog vaistą toleruoja gerai.

Berniukas pirmas vaikas šeimoje, gimė iš pirmo normalaus nėštumo, išnešiotas, 3512 gramų svorio, Apgar 9-10 balų. Po gimimo buvo sunkiai pažadinamas maitinimui, iš krūties žįsti išmoko 7-ą parą. Motinos pienu maitintas iki 3 metų. Šypsotis pradėjo 2 mėnesių, į žaislą pradėjo reaguoti 3 mėnesių. Pirmus prasmingus žodžius ištarė 1 metų 3 mėnesių. Nuo 6 mėnesių verčiasi nuo nugaros ant pilvo, sėdi pasodintas. Praleido šliaužimo bei ropojimo etapus, specifiskai judėjo sėdėdamas. Savarankiškai atsistojo 12 mėnesių, o atsistojo 1 metų 5 mėnesių. Vaikščioti prisilaikydamas pradėjo 1 metų 9 mėnesių, tačiau dažnai parkrisdavo.

Vaikas VUL SK Vaikų retų nervų ir raumenų ligų centre stebimas du kartus per metus, vaikų pulmonologo konsultuojamas vieną kartą metuose. Toliau pateikiama paciento ligos dinamika.

2020-10

Berniukas sąmoningas, kontaktiškas, aktyvus. Kalba neaiškiai, pavieniais žodžiais. Cerebraliniai bulbariniai nervai – prasižiojęs. Motorikos deficito, parezių nėra. Goverso simptomas neigiamas. Pateliariniai refleksai neišgaunami, Achilo sausgyslių refleksai teigiami. Raumenų tonusas žemesnis. Stebima nežymi blauzdų raumenų hipertrofija. Dubens organų funkciją kontroliuoja. Meninginiai simptomai neigiami.

2021-04

Berniukas sąmoningas, nekalba, tačiau kalbą supranta, užduotis vykdo selektyviai. Vaikšto bei gali šokinėti. Goverso simptomas neigiamas, sausgyslių refleksai teigiami, blauzdos hipertrofiškos, dubens organus kontroliuoja.

Kvėpavimo sistemos įvertinimas: kvėpavimo dažnis 20 k/min, SpO2 97% be papildomo O2. Mamos teigimu buvo skiepytas BCG ir pneumokoko vakcinomis bei kitais skiepais, tačiau BCG randelis nesusiformavęs. Taip pat teigia, jog naktimis knarkia, kvėpavimo sustojimo epizodų nebuvo. Dažnai valo, braukia nosį – „alerginis saliuotas“. Plaučiuose išklausomas simetriškas puerilinis alsavimas be karkalų. Kraujo dujos – normos ribose. 2020 metų spalio mėnesį nustatyta adenoidų ir tonzilių hipertrofija. Vaiko tėtis alergiškas dulkių erkėms, taip pat alergiška vaiko pusseserė.

2021-09

Berniukas sąmoningas, cerebraliniai bulbariniai nervai – be patologijos. Kalba neišlavėjusi – kalba pavieniais žodžiais, dviejų žodžių sakiniais. Berniukas vaikšto savarankiškai. Rankų jėga simetriška (5 balai), rankose sausgyslių refleksai simetriški. Kojų jėga visose raumenų grupėse normali (5 balai), kojose sausgyslių refleksai simetriški. Stebima blauzdų pseudohipertrofija. Goverso simptomas neigiamas. Dubens organų funkciją kontroliuoja. Smulkioji motorika neišlavėjusi. Patologiniai refleksai nestebimi. Pusiausvyra, ašinė bei galūnių koordinacija nesutrikusi. Stebima nežymi plokščiapėdystė.

2022-03

Berniukas sąmoningas, kontaktiškas. Kalba neišlavėjusi – kalba pavieniais žodžiais, 3 žodžių sakiniais. Užduotis vykdo nenoriai. Cerebraliniai bulbariniai nervai – be patologijos. Rankų, kojų jėga simetriška (5 balai). Sausgyslių refleksai tiek rankose, tiek kojose simetriški. Blauzdos hipertrofiškos.

Vaikšto savarankiškai. Goverso simptomas neigiamas. Dubens organų funkciją kontroliuoja. Smulkioji motorika neišlavėjusi. Patologiniai refleksai nestebimi. Pusiausvyra bei koordinacija nesutrikusi. Stebima nežymi plokščiapėdystė.

Kvėpavimo sistemos įvertinimas: berniukas ruošiamas galimam ilgalaikiam gydymui steroidais. Dėl planuojamo gydymo atliktas Tuberkulino mėginys (Mantoux reakcija) – neigiama. Mamos teigimu – metų bėgyje aktyvus, lanko vaikų kolektyvą, sunkesnėmis ūminėmis kvėpavimo organų ligomis nesirgo. Rytinio kraujo dujos – norma. SpO₂ 98%. Auskultuojant plaučiuose – be pakitimų. Nakties miego metu apnėjos nestebimos. Spirometrijos dėl paciento amžiaus atlikti negalima.

Paciento raidos vertinimas DISC metodika (4 priedas) ir likusių testų rezultatai (5 priedas) pridedami prieduose.

1 lentelė. Antropometriniai duomenys.

Data Duomuo	2020-10	2021-04	2021-09	2022-03
Ūgis (cm)	102.0	105.5	107.0	110.0
Svoris (kg)	18.4	20.0	20.0	21.0
KMI (kg/m ²)	17.69	17.97	17.47	17.36

2 lentelė. Laboratoriniai tyrimai

Data Tyrimas	2020-10	2021-04	2021-09	2022-03
Kreatinfosfokinazė KFK (U/l)	6214	7100	6090	4765
Alaninaminotransferazė ALT (U/l)	133	142	129	144
Aspartataminotransferazė AST (U/l)	185	182	159	125
Hemoglobinas HgB (g/l)	120	115	113	120
Vitaminas D (25-OH) (nmol/l)	39.58	31.36	59.36	48.92

2022-04 gydytojų konsiliumo metu, įvertinus vaiko būklę (įskaitant ir kvėpavimo funkciją) ir jos teigiamą dinamiką pradėjus gydyti Atalurenu, gerai toleruojant vaistą ir nesant kontraindikacijų jo skyrimui, rekomenduojama tęsti gydymą Atalurenu.

KLINKINIŲ ATVEJŲ APTARIMAS

Šiame darbe pristatytų pacientų tėvų/globėjų sutikimai gauti.

Pristatytų atvejų esminis skirtumas – skirtingos geno mutacijos. Pacientui, kuriam diagnozuota subegzogeninė 17 nukleotido duplikacija 33 egzone, etiogeninis gydymas negalimas. Pacientui taikomas reabilitacinis gydymas, gydymas kortikosteroidais. Jo būklė blogėja. Antrajam pacientui diagnozuota „nonsense“ mutacija, galimas gydymas Atalurenu. Įvertinus testų, kurių metu buvo vertinama paciento raumenų veikla, rezultatus, pastebėta teigiama Diušeno raumenų distrofijos dinamika. Paciento ištvermingumas padidėjo, jam lengviau lipti laiptais, judėti. Būklė yra ganėtinai stabili. Deja, raidos progresavimo dinamika nepakankama. Lyginant abu pacientus, pirmojo būklė žymiai sparčiau blogėja nei antrojo. Žinoma, pacientų amžius skiriasi. Tačiau antrajam pacientui stebėjimo pradžioje buvo 8 metai, tik trejais metais daugiau, nei Atalureną gaunančiam pacientui yra dabar, o būklės skirtumas buvo ryškus – jis sunkiai stojosi iš tupimos padėties, judėjo nestabiliai. Ko gero, geriausiai judėjimo skirtumą iliustruotų tai, kad pirmasis pacientas 5 metų amžiaus laiptais geba lipti be aplinkinių pagalbos, kuomet būnant 8 metų amžiaus antrajam pacientui to padaryti nebebuvo įmanoma.

Šiuo metu abiejų pacientų kvėpavimo sistema yra kompensuota. Nei vienas iš jų nesiskundžia sunkumais kvėpuojant, neserga dažnomis kvėpavimo organų infekcinėmis ligomis, pakankamas kraujo prisotinimas deguonimi. Tačiau teigiant, kad ankstyvesnis kvėpavimo funkcijos blogėjimas yra susijęs su ankstesniu motorinės funkcijos praradimu, galima nuspėti, kad pirmajam pacientui kvėpavimo sistemos sutrikimai pasireikš žymiai anksčiau nei antrajam.

IŠVADOS

1. Šiame darbe apžvelgiamos Diušeno raumenų distrofija sergančių pacientų kvėpavimo sistemos sutrikimų diagnostikos ir gydymo galimybės bei aprašomi du pediatriškai pacientai su skirtingomis pagrindinės ligos gydymo galimybėmis, gydyti Vilniaus universiteto Santaros klinikose Vaikų neurologijos skyriuje.

2. Klinikinis kvėpavimo sistemos būklės vertinimas turėtų būti kiekvieno vaiko, sergančio Diušeno raumenų distrofija, gydytojo konsultacijos dalis. Itin svarbu, jog būtų atkreipiamas dėmesys į progresuojantį raumenų silpnumą, aspiraciją, kvėpavimo sutrikimų miego metu nustatymą, gebėjimą įveikti respiracines infekcijas. Kiekvienos vizitacijos metu visiems pacientams privaloma vertinti oksimetriją. Plaučių talpa turėtų būti matuojama visiems pacientams, sergantiems Diušeno raumenų

distrofija, kurie gali atlikti spirometriją (tai yra, vyresniems nei 6 metų). Vyresniems nei 12 metų vaikams reikėtų įvertinti sekreto klirensą efektyvumą, tam naudojant maksimalų kosulio srovės greitį. Žinoma, nepamiršti ir kvėpavimo sutrikimų miego metu vertinimo – tai padėtų nuspręsti dėl tolimesnio sutrikimų gydymo bei neinvazinės ventiliacijos poreikio pacientui.

3. Esant neefektyviam kosuliui būtina pacientą mokyti sustiprinto kosulio technikos. Taip pat rekomenduojama naudoti Ambu kaukę, skirtą giliai pripūsti plaučius oru. Vaikams, kuriems pasireiškia simptominė naktinė hipoventiliacija arba stebima dienos hiperkapnija, turėtų būti taikoma neinvazinė ventiliacija.

4. Tobulėjant etiologinio ligos gydymo galimybėms, itin svarbu tikslus mutacijos nustatymas. Esant specifinėms mutacijoms, galimas etiologinės ligos gydymas, kuris stabdo susirgimo progresavimą ir kartu sulėtina ne tik raumenų, bet ir kvėpavimo sistemos funkcijos blogėjimą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Falzarano M, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. *Molecules*. 2015 Oct 7;20(10):18168–84.
2. Landfeldt E, Thompson R, Sejersen T, McMillan HJ, Kirschner J, Lochmüller H. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020 Jul;35(7):643–53.
3. Flanigan KM. Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. *Neurologic Clinics*. 2014 Aug;32(3):671–88.
4. Diagnosis - Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) - Diseases [Internet]. Muscular Dystrophy Association. 2017 [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy/diagnosis>
5. Zhu Y, Zhang H, Sun Y, Li Y, Deng L, Wen X, et al. Serum Enzyme Profiles Differentiate Five Types of Muscular Dystrophy. *Disease Markers*. 2015;2015:1–7.
6. The Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy : A Guide for Families - March 2010 – https://www.cdmd.ucla.edu/files/view/neuromuscular-clinic/Family_Guide.pdf
7. Anwar S, He M, Lim KRQ, Maruyama R, Yokota T. A Genotype-Phenotype Correlation Study of Exon Skip-Equivalent In-Frame Deletions and Exon Skip-Amenable Out-of-Frame Deletions across the DMD Gene to Simulate the Effects of Exon-Skipping Therapies: A Meta-Analysis. *JPM*. 2021 Jan 14;11(1):46.
8. Muscular dystrophies - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice [Internet]. [cited 2021 Nov 20]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/969>
9. Mayer OH. Pulmonary function and clinical correlation in DMD. *Paediatr Respir Rev*. 2019 Apr;30:13–5.
10. Miller K, Mayer OH. Pulmonary function testing in patients with neuromuscular disease. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Apr;56(4):693–9.
11. Wang RT, Barthelemy F, Martin AS, Douine ED, Eskin A, Lucas A, et al. *DMD* genotype correlations from the Duchenne Registry: Endogenous exon skipping is a factor in prolonged ambulation for individuals with a defined mutation subtype. *Human Mutation*. 2018 Sep;39(9):1193–202.

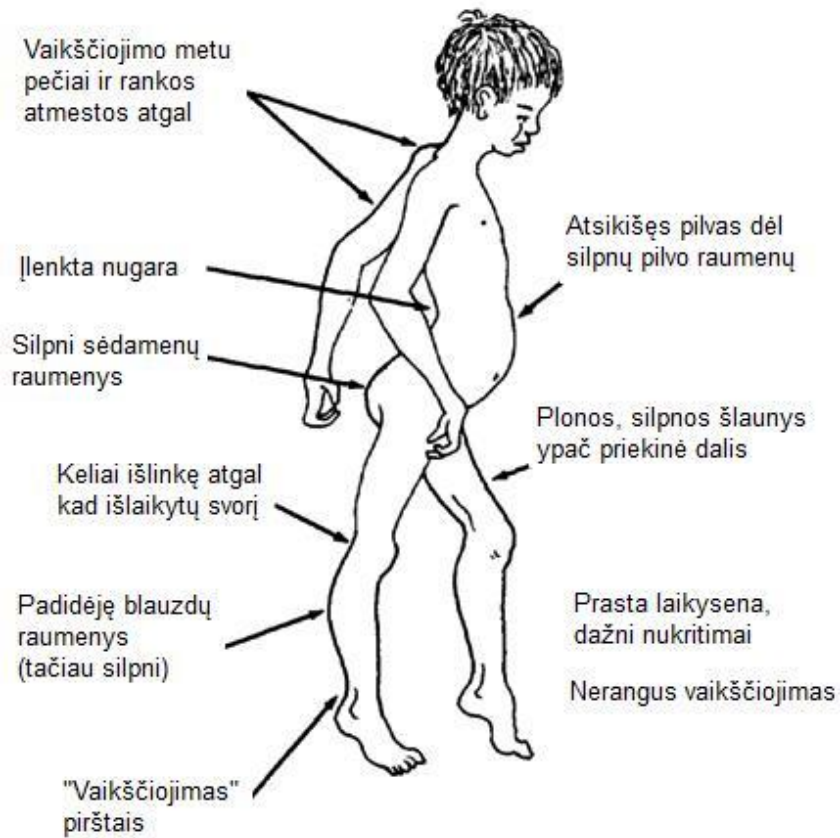
12. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet Neurology*. 2018 Apr;17(4):347–61.
13. Trucco F. Daytime predictors of nocturnal hypercapnic hypoventilation in children with neuromuscular disorders—The Holy Grail. *Pediatric Pulmonology*. 2022 Mar 23;ppul.25888.
14. Camela F, Gallucci M, Ricci G. Cough and airway clearance in Duchenne muscular dystrophy. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2019 Aug 1;31:35–9.
15. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012 Jul;67 Suppl 1:i1-40.
16. LoMauro A, Romei M, Gandossini S, Pascuzzo R, Vantini S, D’Angelo MG, et al. Evolution of respiratory function in Duchenne muscular dystrophy from childhood to adulthood. *Eur Respir J*. 2018 Feb;51(2):1701418.
17. Kirk VG, Batuyong ED, Bohn SG. Transcutaneous carbon dioxide monitoring and capnography during pediatric polysomnography. *Sleep*. 2006 Dec;29(12):1601–8.
18. Mayer OH, Finkel RS, Rummey C, Benton MJ, Glanzman AM, Flickinger J, et al. Characterization of pulmonary function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2015 May;50(5):487–94.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal vaccination: information for healthcare professionals. 2016. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/index.html>
20. Parent Project Muscular Dystrophy. Vaccination recommendations. 2015. http://www.parentprojectmd.org/site/PageServer?pagename=Care_area_vaccinations
21. Chiou M, Bach J, Jethani L, Gallagher M. Active lung volume recruitment to preserve vital capacity in Duchenne muscular dystrophy. *J Rehabil Med*. 2017;49(1):49–53.
22. Sheehan DW, Birnkrant DJ, Benditt JO, Eagle M, Finder JD, Kissel J, et al. Respiratory Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*. 2018 Oct;142(Suppl 2):S62–71.
23. LoMauro A, Romei M, D’Angelo MG, Aliverti A. Determinants of cough efficiency in Duchenne muscular dystrophy: Inefficient Cough in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Apr;49(4):357–65.

24. Sattar SBA, Sharma S. Bacterial Pneumonia [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2022 Mar 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513321/>
25. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy: Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health*. 2015 Aug;51(8):759–64.
26. Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, Hu F, Duong T, Arrieta A, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: Glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and othe: CINRG DMD Natural History Study. *Muscle Nerve*. 2013 Jul;48(1):55–67.
27. McDonald CM, Sajeev G, Yao Z, McDonnell E, Elfring G, Souza M, et al. Deflazacort vs prednisone treatment for Duchenne muscular dystrophy: A meta-analysis of disease progression rates in recent multicenter clinical trials. *Muscle Nerve*. 2020 Jan;61(1):26–35.
28. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013 Jun 1;84(6):698–705.
29. Sheikh O, Yokota T. Developing DMD therapeutics: a review of the effectiveness of small molecules, stop-codon readthrough, dystrophin gene replacement, and exon-skipping therapies. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2021 Feb 1;30(2):167–76.
30. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/translarna-epar-product-information_en.pdf
31. Lim KRQ, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Feb 28;11:533–45.
32. Sheikh O, Yokota T. Pharmacology and toxicology of eteplirsen and SRP-5051 for DMD exon 51 skipping: an update. *Arch Toxicol*. 2022 Jan;96(1):1–9. doi: 10.1007/s00204-021-03184-z. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34797383.
33. Frank DE, Schnell FJ, Akana C, El-Husayni SH, Desjardins CA, Morgan J, et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2020 May 26;94(21):e2270–82.

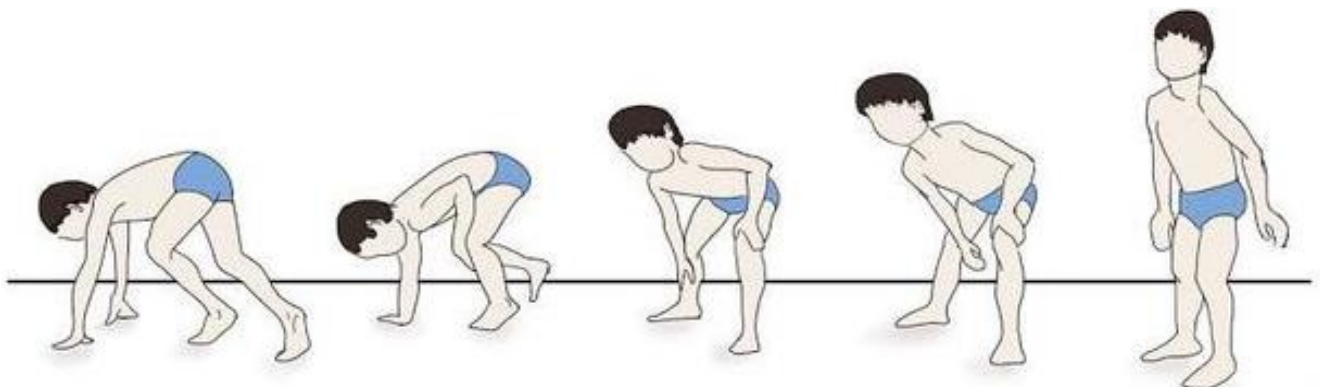
34. Roshmi RR, Yokota T. Pharmacological Profile of Viltolarsen for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: A Japanese Experience. Clin Pharmacol. 2021 Dec 16;13:235–42.
35. Shirley M. Casimersen: First Approval. Drugs. 2021 May;81(7):875–9.
36. Figure 2-11 Illustration of the posture of a children with Duchenne... [Internet]. ResearchGate. [cited 2022 Apr 27]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/11-Illustration-of-the-posture-of-a-children-with-Duchenne-muscular-dystrophy-during_fig11_338839008
37. Duchenne and Becker Muscular Dystrophy - MSK - Medbullets Step 1 [Internet]. [cited 2022 Apr 27]. Available from: <https://step1.medbullets.com/msk/110005/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy>
38. North Star Ambulatory Assessment [Internet]. Physiopedia. [cited 2022 Apr 3]. Available from: https://www.physio-pedia.com/North_Star_Ambulatory_Assessment

1. PRIEDAI

1 priedas. Diušeno raumenų distrofijos simptomai. (36)



2 priedas. Goverso (Gowers) simptomas. (37)



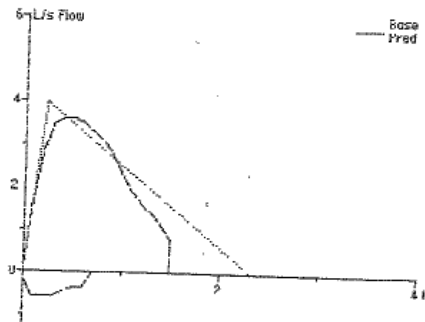
3 priedas. Pirmoji spirometrija.

FEV1 FVC PEF Var Quality Time: Date:
 Base 1.52 1.52 3.52 0% Abrupt end 09:48 21-05-05
 Base 1.45 1.45 3.22 -4% Abrupt end 09:48 21-05-05
 Base 1.37 1.37 3.52 -9% Abrupt end 09:48 21-05-05
 Variation is based on FEV1 + FVC

Best Spirometry Result:

	Base	%Pr	Min	Pred	Max	Post	%Pr	%Chg	
FEV1	1.52	77	1.60	1.97	2.34				L
FVC	1.52	65	1.85	2.33	2.81				L
PEF	3.52	66	2.98	3.99	5.08				L/S
FEV1/FVC	100	111	77	90	100				%
MEF75	3.56								L/S
MEF50	2.99	110	1.49	2.71	3.93				L/S
MEF25	1.56	125	0.58	1.24	1.91				L/S
MMEF	2.62	112	1.36	2.32	3.28				L/S
RVOLind	57.8	77	68.1	74.6	87.9				L
PET	0.9								S

Flow Volume Loop



4 priedas. Raidos vertinimas DISC metodika.

Data	2020-10 (51 mėnesio amžiaus)	2021-04 (57 mėnesių amžiaus)	2021-09 (62 mėnesių amžiaus)	2022-03 (68 mėnesių amžiaus)
Smulkioji motorika	Atitinka 25 mėnesių amžių	Atitinka 29 mėnesių amžių	Atitinka 30 mėnesių amžių	Atitinka 34 mėnesių amžių
Kalbos supratimas	Atitinka 18 mėnesių amžių	Atitinka 24 mėnesių amžių	Atitinka 28 mėnesių amžių	Atitinka 26 mėnesių amžių
Ekspresyvioji kalba	Atitinka 17 mėnesių amžių	Atitinka 17 mėnesių amžių	Atitinka 22 mėnesių amžių	Atitinka 21 mėnesių amžių
Stambioji motorika	Atitinka 25 mėnesių amžių	Atitinka 25 mėnesių amžių	Atitinka 25 mėnesių amžių	Neįvertinta, nes vaikas atsisakė atlikti užduotis
Girdimasis dėmesys ir atmintis	Atitinka 18 mėnesių amžių	Atitinka 17 mėnesių amžių	Atitinka 18 mėnesių amžių	Atitinka 19 mėnesių amžių
Regimasis dėmesys ir atmintis	Atitinka 25 mėnesių amžių	Atitinka 24 mėnesių amžių	Atitinka 21 mėnesių amžių	Atitinka 27 mėnesių amžių
Savarankiškumo įgūdžiai	Atitinka 29 mėnesių amžių	Atitinka 29 mėnesių amžių	Atitinka 30 mėnesių amžių	Atitinka 36 mėnesių amžių

Socialinė adaptacija	Atitinka 23 mėnesių amžių	Atitinka 23 mėnesių amžių	Atitinka 25 mėnesių amžių	Atitinka 23 mėnesių amžių
----------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------

5 priedas. Testų rezultatai.

Testas \ Data	2020-10	2021-04	2021-09	2022-03
Šiaurinės žvaigždės testas*	22/34	22/34	22/34	24/34
6 minučių ėjimo testas (m)	277	360	329 ** 380***	373 290 (2 testai)
Laikas, per kurį nueina (nubėga) 10 metrų (s)	6	5.2	5.1	4.52
Laikas, per kurį užlipa ir nulipa 4 laiptus (s)	30 (vykdė nenoriai)	Į viršų – 3.2 Į apačią – 5.2	Į viršų – 3.1 (pakaitiniu žingsniu, nesilaikydamas) Į apačią – 5.2 (pristatomuoju žingsniu, nesilaikydamas)	Į viršų – 3.24 (pakaitiniu žingsniu, nesilaikydamas) Į apačią – 5.12 (pristatomuoju žingsniu, nesilaikydamas)
Laikas, per kurį atsistoja iš gulimos padėties (s)	4	3.3	4.6	3.15

*Šiaurinės žvaigždės testas – tai 17 punktų vertinimo skalė, naudojama Diušeno raumenų distrofija (DMD) sergančių vaikų funkciniais motoriniais gebėjimams vertinti. Ji paprastai naudojama ligos progresavimui ir gydymo poveikiui stebėti. (38)

**Nevertinamas objektyviai, kadangi vaikas nekoncentravo dėmesio, nuolat kito ėjimo greitis, darytos trumpos pertraukos – sustojimai.

***Pakartojus palankiomis aplinkybėmis, esant motyvacijai, lauke, kartu su vaikais, be pagalbos.