

Рекомендации по ведению пациентов с миодистрофией Дюшенна

II-ое издание
МОСКВА 2018

Содержание

1

- Введение (4)
- Диагностика (9)
- Нейромышечные аспекты (10)
- Реабилитационные аспекты (12)
- Эндокринные аспекты (16)
- Гастроэнтерологические и нутриционные аспекты (18)
- Выводы (20)
- Группа авторов • Декларация интересов • Благодарности (21)
- Список литературы (24)

2

- Введение (30)
- Респираторные (пульмонологические) аспекты (30)
- Кардиологические аспекты (34)
- Остеологические аспекты (36)
- Ортопедические и хирургические аспекты (40)
- Выводы (43)
- Группа авторов • Заявление об отсутствии заинтересованности • Благодарности (45)
- Список литературы (46)

3

- Введение (52)
- Первичная и неотложная помощь (53)
- Психосоциальная поддержка (55)
- Преимственность медицинской помощи (58)
- Выводы (61)
- Группа авторов • информация о конфликте интересов • Благодарности (61)
- Список литературы (62)



ЧАСТЬ 1

Диагностика и ведение пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

Диагноз, а также нейромышечные, реабилитационные, эндокринные, гастроэнтерологические и нутриционные аспекты ведения пациентов

Диагностика и ведение пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, часть 1: диагноз, а также нейромышечные, реабилитационные, эндокринные, гастроэнтерологические и нутриционные аспекты ведения пациентов

Дэвид Бирнкрафт (David J Birnkrant), Катарине Бушби (Katharine Bushby), Карла Банн (Carla M Bann), Сьюзан Эпкон (Susan D Arkon), Энджела Блеквелл (Angela Blackwell), Дэвид Брамбай (David Brumbaugh), Лора Кейс (Laura E Case), Паула Клеменс (Paula R Clemens), Стася Хаджийаннакус (Stasia Hadjiyannakis), Шри Пандя (Shree Pandya), Натали Стрэт (Natalie Street), Джин Томеско (Jean Tomezsko), Кэтрин Вагнер (Kathryn R Wagner), Линн Вард (Leanne M Ward), Дэвид Вебер (David R Weber), для рабочей группы по вопросам ухода за больными с МДД (DMD Care Considerations Working Group)*

После публикации комплексного обзора лечения мышечной дистрофии Дюшенна (МДД) в 2010 году произошло дальнейшее развитие междисциплинарного подхода по лечению этого тяжелого, прогрессирующего нейромышечного заболевания. Вместе с увеличением продолжительности жизни, произошел сдвиг в сторону более выжидательных диагностических и терапевтических стратегий при возобновлении пристального внимания к качеству жизни пациентов. В 2014 году координационный комитет экспертов в различных направлениях медицины принял решение обновить комплексный обзор по ведению МДД за 2010 год с целью улучшения качества оказания медицинской помощи. Цель нового обзора – удовлетворение потребностей пациентов с улучшенным прогнозом, предоставление рекомендаций по достижениям в области обследований и вмешательств, а также рассмотрение значения появившихся генетических и молекулярных методов лечения МДД. Данный комитет выявил 11 тем, подлежащих включению в это обновление, восемь из которых уже были рассмотрены в оригинальном (2010) обзоре лечения. Три новые темы – это роль первичного звена и ведение неотложных состояний, эндокринные аспекты ведения, а также преемственность лечения на различных этапах жизни пациента. В части 1 данного обновления, состоящего из трех частей, мы представляем комплексный обзор вопросов диагностики МДД, а также нейромышечных, реабилитационных, эндокринных (рост, половое созревание и надпочечниковая недостаточность) и гастроэнтерологических (включая нутриционные аспекты и дисфагию) аспектов ведения пациента.

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) представляет собой сцепленное с X-хромосомой рецессивное нейромышечное заболевание, вызываемое мутациями в гене дистрофина, которые приводят к отсутствию или недостаточности функционально активного дистрофина, белка цитоскелета, который обеспечивает прочность, стабильность и функциональность миофибрилл. Как сообщается, распространенность МДД составляет 15-9 случаев на 100 000 родившихся живыми мальчиков в США и 19-5 случаев на 100 000 родившихся живыми мальчиков в Великобритании¹⁻³. У лиц с МДД возникают прогрессирующие повреждение и дегенеративные изменения мышц, приводящие к мышечной слабости, связанным с ними задержкам развития двигательной функции, утрате способности к ходьбе, нарушению дыхания и кардиомиопатии. Несмотря на то что клиническое течение поражения скелетных мышц и сердца может быть разным, летальный исход обычно возникает в результате нарушения функции сердца или дыхания.^{4,5} Данная работа представляет собой **часть 1** обновления комплексного обзора лечения МДД за 2010 год (в трех частях),⁶⁻⁸ который получил поддержку со стороны Центров по контролю и профилактике заболеваний США (US Centers for Disease Control and Prevention; CDC) при участии сети TREAT-NMD лечения нейромышечных заболеваний, Ассоциации мышечной дистрофии (Muscular Dystrophy

Association), а также Родительского проекта мышечной дистрофии (Parent Project Muscular Dystrophy).

Решение об обновлении данного обзора лечения основывается на нескольких важных разработках. Во-первых, при использовании междисциплинарного подхода произошло улучшение выживаемости пациентов с МДД, и продолжается развитие диагностических и терапевтических подходов в соответствующих субспециальностях.⁹⁻¹² При значительном улучшении прогноза во многих субспециальностях произошел сдвиг в сторону более выжидательных диагностических и терапевтических стратегий, направленных на профилактику, раннее выявление и лечение предсказуемых и потенциально модифицируемых осложнений болезни.

Во-вторых, в связи с увеличением возраста дожития пациентов с МДД всё большее внимание обращено к качеству жизни и к психо-социальным аспектам ведения пациентов. Более того, в настоящее время имеется срочная потребность в координации и непрерывности ведения пациентов при переходе от детского возраста к взрослому. В-третьих, данное обновление необходимо вследствие увеличения опыта применения существующих вариантов лечения, а также ожидаемых генетических и молекулярных вариантов лечения МДД.¹³ В частности, для оценки новых вариантов лечения необходимо получение информации об эффективности, побочных эффектах и ограничениях применения глюкокортикоидов,^{14,15} а также о клинически значимых и надежных биомаркерах и показателях для оценки.

Опубликовано онлайн 23 января 2018 года [http://ck.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](http://ck.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
См. онлайн-версию / обзор [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5) и [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30026-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30026-7)

* Члены перечислены в конце данной статьи
Отделение педиатрии, медицинский центр MetroHealth, Университет Кейс Вестерн Резерв, г. Кливленд, штат Огайо, США (проф. D J Birnkrant, MD); центр исследований мышечной дистрофии им. Джона Уолтона, Институт генетической медицины, Ньюкаслский университет, г. Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания (проф. K Bushby MD) RTI International, Треугольник науки, штат Северная Каролина, США (С M Bann PhD, A Blackwell MPH); отделение реабилитации, Детская больница Сизтла, г. Сизтл, штат Вашингтон, США (проф. S D Arkon MD); Секция детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии, Детская больница Колорадо, Аврора, штат Колорадо, США (D Brumbaugh MD); врач отделения лечебной физкультуры, кафедра ортопедии, Университет Дьюка, медицинский факультет, г. Дарем, штат Северная Каролина, США (L E Case DPT); Кафедра неврологии, Университет Питтсбурга, Медицинская школа, и неврологическая служба, Медицинский центр службы по делам ветеранов, Питтсбург, штат Пенсильвания, США

Стратегия поиска и критерии отбора

Мы провели поиск по базам данных Medline, Embase, Web of Science и Кохрановской библиотеке статей, опубликованных в рецензируемых журналах на английском языке за период с 1 января 2006 года по 30 сентября 2013 года для восьми исходных тем, и с 1 января 1990 года по 30 сентября 2013 года для трех новых тем. Поиск литературных источников был произведен с использованием ключевых терминов поиска «Дюшенн(а)» или «мышечная дистрофия», или обоих, в сочетании с одним из 626 терминов поиска (приложение). При поиске литературы, после устранения дубликатов, было выявлено 1215 статей. Для дальнейшей работы были исключены обзоры, мета-анализы, серии случаев, описания отдельных клинических случаев, экспериментальные исследования на животных и статьи о не связанных с темой обзора заболеваниях, либо посвященные только мышечной дистрофии Беккера. Из 672 оставшихся статей координационный комитет рассмотрел 430 статей, который были потенциально важны для обновления комплексного обзора лечения. Затем члены координационного комитета классифицировали каждую статью по следующим

критериям: (1) согласуются с существующим комплексным обзором лечения; (2) противоречат существующему комплексному обзору лечения; (3) требуют обновления комплексного обзора лечения; или (4) представляют многообещающие исследования. Выявленные статьи, которые требовали обновления обзора, были использованы для создания клинических сценариев в соответствии с методом определения пригодности, разработанным корпорацией РЭНД – Калифорнийским университетом в Лос-Анджелесе (RAND Corporation-University of California Los Angeles). Во время подготовки данного материала эксперты в соответствующей области также проводили непрерывное обновление ссылок на источники с помощью компании RTI International. Перед публикацией был проведен обновленный поиск литературы с поиском статей, опубликованных за период с 1 октября 2013 года по 31 июля 2017 года, при котором было выявлено 880 статей. Руководители комитета рассмотрели 115 статей, потенциально относящихся к лечению, и, при необходимости, произвели обновление ссылок и текста.

(проф. PR Clemens MD); Отделение эндокринологии и метаболизма, Детская больница Восточного Онтарио, и Университет Оттавы, Оттава, Онтарио, Канада (S Hadjiyannakis MD, LM Ward MD); Медицинская и стоматологическая школа, Рочестерский университет, Рочестер, штат Нью-Йорк, США (S Pandya DPT); Группа по редким заболеваниям и исходам в отношении здоровья, Национальный центр врожденных дефектов и нарушений развития, Центры по контролю и профилактике заболеваний, штат Джорджия, США (N Street MS); Консультация по медицинскому питанию при Медиа ЛЛС, а также Детская больница Филадельфии,

В части 1 данного обзора мы охватываем следующие темы: диагностика, нейромышечные аспекты ведения пациентов, реабилитационные аспекты ведения пациентов, эндокринные аспекты ведения пациентов (включая рост, половое созревание и надпочечниковую недостаточность) и гастроэнтерологические (включая нутриционные аспекты и дисфагию) аспекты ведения пациента. Части 2 и 3 данного обзора описывают комплексный обзор других областей, включая расширенный раздел, посвященный психо-социальному ведению пациента, а также новые разделы, посвященные роли первичного звена, ведению неотложных состояний, а также преемственности лечения на протяжении всей жизни пациента. На Рис. 1 представлены методы исследований и вмешательства по всем областям, данные сгруппированы по стадиям заболевания пациента с МДД.

Методы

В 2014 году исходя из собственных клинических представлений и опыта члены координационного комитета Рабочей группы по комплексному обзору лечения МДД (DMD Care Considerations Working Group (CCWG) steering committee) выявили 11 тем, которые должны быть включены в данное обновление комплексного обзора лечения МДД за 2010 год.⁶

Восемь из этих тем уже были рассмотрены в оригинальном обзоре лечения: (1) диагностика, (2) нейромышечные аспекты ведения пациентов, (3) реабилитационные аспекты ведения пациентов, (4) гастроэнтерологические

и нутриционные аспекты ведения пациентов, (5) респираторные аспекты ведения пациентов, (6) кардиологические аспекты ведения пациентов, (7) ортопедические и хирургические аспекты ведения пациентов и (8) психо-социальные аспекты ведения пациентов. Три темы являются новыми: (9) роль первичного звена и ведение неотложных состояний, (10) эндокринные аспекты ведения пациентов (включая рост, половое созревание, надпочечниковую недостаточность и здоровье костной ткани), а также (11) преемственность лечения на протяжении всей жизни пациента.

Рекомендации в данном обновлении не являются доказательными в абсолютном смысле. Как это характерно для редких заболеваний, завершено небольшое количество крупномасштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ) МДД, за исключением исследований применения кортикостероидов.¹⁶ Поэтому, как и в случае обзора за 2010 год,⁶⁷ рекомендации были разработаны по методу опроса группы экспертов о возможности и необходимости конкретных обследований и вмешательств с использованием клинических сценариев.¹⁷ Целью этого метода была объективизация мнения эксперта, а также составление рекомендаций, отражающих истинные взгляды и устоявшуюся практику экспертного комитета, основанные на их интерпретации и применении существующей научной литературы. Используя этот подход, мы смогли создать комплекс ключевых мер по ведению пациентов с МДД; в рекомендации включены только те обследования и вмешательства, которые были расценены и как целесообразные, и как необходимые.

Рис. 1. Комплексное лечение лиц

Лечение пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна осуществляется междисциплинарной группой медицинских работников; ведущим клиническим специалистом является специалист по нейромышечным заболеваниям. Этот рису-

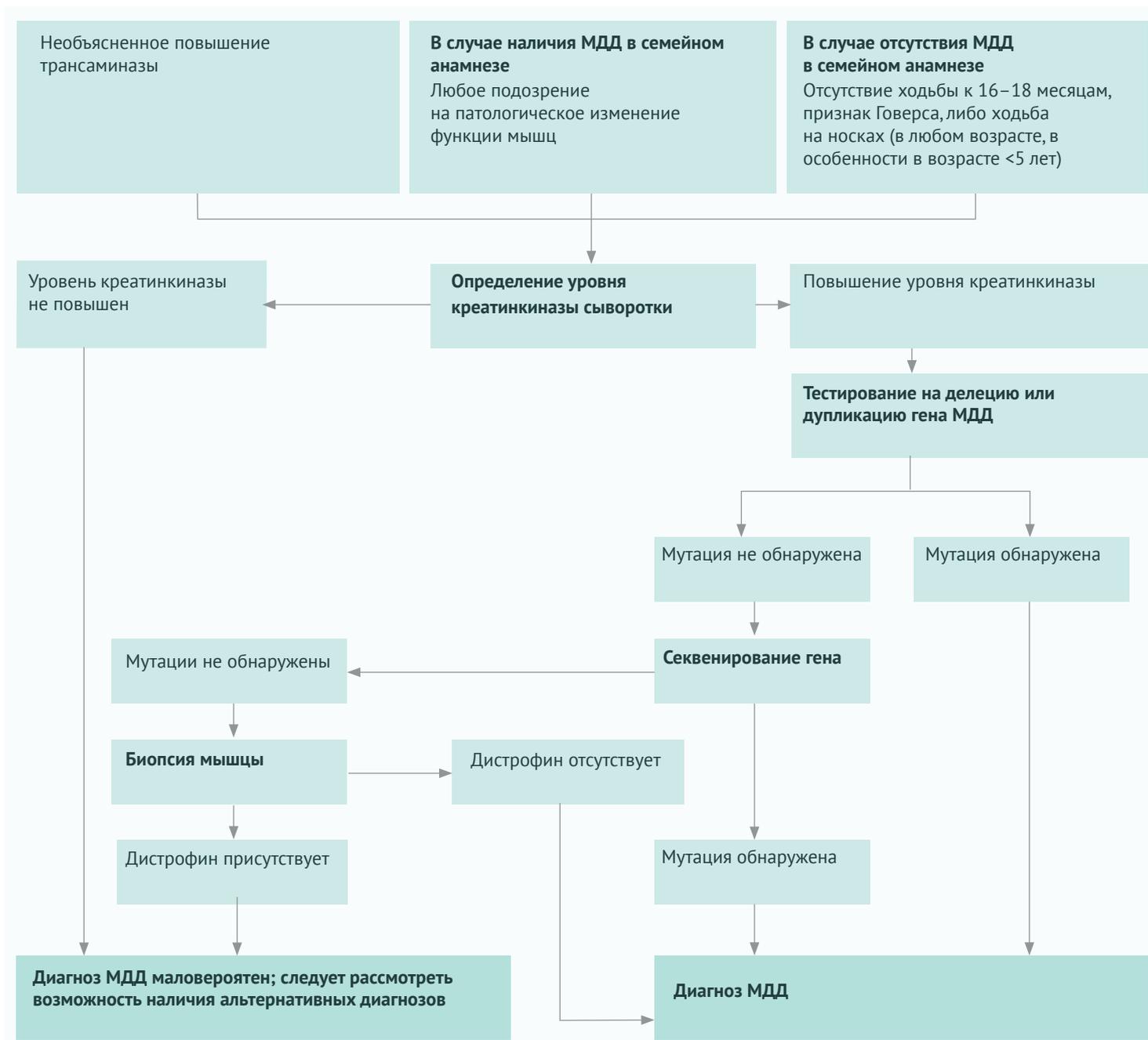
АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ	СТАДИЯ 1: На момент установления диагноза	СТАДИЯ 2: Ранняя амбулаторная (ходячая)
НЕЙРОМЫШЕЧНЫЕ	<p>Ведение в междисциплинарной клинике; рекомендации по новым вариантам лечения; предоставление пациенту и семье поддержки, образовательной помощи и генетическое консультирование</p> <p>Контроль соблюдения плана иммунизации</p> <p>Обсуждение применения глюкокортикоидов</p> <p>Направление женщин-носительниц мутантного гена к кардиологу</p>	<p>Оценка функциональных возможностей, силы и диапазона движений по меньшей мере каждые 6 месяцев с целью установления стадии заболевания</p> <p>Начало и контроль применения глюкокортикоидов</p>
РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ	<p>Проведение комплексного междисциплинарного обследования, включая стандартизованные обследования, по меньшей мере каждые 6 месяцев</p> <p>Проведение непосредственного лечения физическими терапевтами и эрготерапевтами, а также логопедами исходя из результатов обследований и индивидуальных потребностей пациента</p> <p>Помощь в предотвращении контрактуры или деформации, перетренированности и падений; способствование экономии усилий и подходящего уровня интенсивности упражнений или активности; предоставление ортезов, оборудования и поддержки обучения</p>	
ЭНДОКРИННЫЕ	<p>Измерение роста в положении стоя каждые 6 месяцев</p> <p>Оценка роста в положении не стоя каждые 6 месяцев</p>	<p>Оценка статуса полового созревания каждые 6 месяцев начиная с возраста 9 лет</p> <p>Предоставление образовательно-информационной помощи семье и рецептов на «стрессовую» дозу стероида, в случае применения глюкокортикоидов</p>
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ И НУТРИЦИОННЫЕ	<p>Включить обследование официально сертифицированным диетологом-нутрициологом во время визитов в клинику (каждые 6 месяцев); внедрять стратегии предотвращения ожирения; проводить мониторинг на предмет избыточной и недостаточной массы тела, в особенности во время критически важных периодов переходного возраста</p> <p>Производить ежегодные определения уровня 25-гидрокси Витамина D в сыворотке и потребления кальция</p>	<p>Оценивать нарушение функции глотания, наличие запоров, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также гастропареза каждые 6 месяцев</p>
РЕСПИРАТОРНЫЕ	<p>Проконтролировать своевременность иммунизаций: пневмококковыми вакцинами и ежегодно – инактивированной противогриппозной вакциной</p>	<p>Проводить обучение проведению спирометрии и исследованиям сна при необходимости (низкий риск проблем)</p>
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ	<p>Консультация кардиолога; обследование с использованием электрокардиографии и эхокардиографии* или МРТ сердца*</p>	<p>Ежегодная оценка функции сердца; начало применения ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина к возрасту 10 лет</p>
АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, СВЯЗАННЫЕ СО ЗДОРОВЬЕМ КОСТНОЙ ТКАНИ		<p>Обследование в виде рентгенографии позвоночника в боковой проекции (пациенты, получающие лечение глюкокортикоидами: каждые 1–2 года; пациенты, не получающие лечение глюкокортикоидами: каждые 2–3 года)</p> <p>В случае ранних признаков склонности к переломам направлять к специалисту в области здоровья костной ткани (перелом позвонка степени I по Genant или выше либо первый перелом длинной кости)</p>
ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ	<p>Оценивать объем движений не реже чем каждые 6 месяцев</p> <p>При необходимости направление на ортопедическую операцию (требуется редко)</p>	<p>Ежегодный мониторинг наличия сколиоза</p> <p>Направить на операцию на стопе и ахилловом сухожилии для улучшения походки в отдельных ситуациях</p>
ПСИХО-СОЦИАЛЬНЫЕ	<p>При каждом визите в клинику оценивать психическое здоровье пациента и семьи и предоставлять непрерывную поддержку</p> <p>Проводить нейропсихологические обследования / вмешательства в случае проблем, связанных с обучением, эмоциональных и поведенческих проблем</p>	<p>Оценить образовательные потребности и доступные ресурсы (индивидуализированная образовательная программа, план 504); оценить потребность в поддержке в получении профессионально-технического образования у взрослых</p> <p>Способствовать соответствующей возрасту самостоятельности и социальному развитию</p>
ПЕРЕХОДНЫЕ ПЕРИОДЫ	<p>В оптимистическом ключе проводить дискуссии о будущем, об ожидаемой жизни во взрослом периоде</p>	<p>Поощрять постановку целей и ожидания от будущего во взрослой жизни; оценить готовность к переводу под наблюдение на следующем этапе оказания лечебной помощи (к возрасту 12 лет)</p>

с мышечной дистрофией Дюшенна

нок включает обследования и вмешательства для всех стадий заболевания и тем, охватываемых данным трехчастным обзором. * Эхокардиограмма у пациентов в возрасте 6 лет или моложе, МРТ сердца у пациентов в возрасте старше 6 лет.

СТАДИЯ 3: Поздняя амбулаторная (ходячая)	СТАДИЯ 4: Ранняя не амбулаторная (неходячая)	СТАДИЯ 5: Поздняя не амбулаторная (неходячая)
Ведение в междисциплинарной клинике; рекомендации по новым вариантам лечения; предоставление пациенту и семье поддержки, образовательной помощи и генетическое консультирование		
Оценка функциональных возможностей, силы и диапазона движений по меньшей мере каждые 6 месяцев с целью установления стадии заболевания		
Начало и контроль применения глюкокортикоидов		Помощь в планировании паллиативного лечения в терминальной стадии
Проведение комплексного междисциплинарного обследования, включая стандартизованные обследования, по меньшей мере каждые 6 месяцев		
Проведение непосредственного лечения физическими терапевтами и эрготерапевтами, а также логопедами исходя из результатов обследований и индивидуальных потребностей пациента		
Продолжение всех предшествующих мер; предоставление устройств, обеспечивающих мобильность, устройств для сидения, стояния с поддержкой, а также технических средств реабилитации; защита интересов в получении финансовой помощи, обеспечения равных прав доступа, участия в общественной жизни и самореализации во взрослой жизни		
Оценка статуса полового созревания каждые 6 месяцев начиная с возраста 9 лет		
Предоставление образовательно-информационной помощи семье и рецептов на «стрессовую» дозу стероида, в случае применения глюкокортикоидов		
Включить обследование официально сертифицированным диетологом-нутрициологом во время визитов в клинику (каждые 6 месяцев); внедрять стратегии предотвращения ожирения; проводить мониторинг на предмет избыточной и недостаточной массы тела, в особенности во время критически важных периодов переходного возраста		
Производить ежегодные определения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке и потребления кальция		
Оценивать нарушение функции глотания, наличие запоров, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также гастропареза каждые 6 месяцев		
Начать ежегодное обсуждение вопроса о гастростомии в рамках обычного процесса лечения		
Проводить обучение проведению спирометрии и исследованиям сна при необходимости (низкий риск проблем)	Проводить оценку дыхательной функции по меньшей мере каждые 6 месяцев	
Проконтролировать своевременность иммунизаций: пневмококковыми вакцинами и ежегодно – инактивированной противогриппозной вакциной		
Начать проводить рекрутирования объема легких		
Приступить к использованию вспомогательного кашля и ночной вентиляции легких		
Добавить дневную вентиляцию легких		
По меньшей мере ежегодная оценка функции сердца, при наличии симптомов или патологических изменений результатов визуализационных исследований – чаще; мониторинг патологических изменений ритма		
При ухудшении функции используются стандартные вмешательства по лечению сердечной недостаточности		
Обследование в виде рентгенографии позвоночника в боковой проекции (пациенты, получающие лечение глюкокортикоидами: каждые 1–2 года; пациенты, не получающие лечение глюкокортикоидами: каждые 2–3 года)		
В случае ранних признаков склонности к переломам направлять к специалисту в области здоровья костной ткани (перелом позвонка степени I по Genant или выше либо первый перелом длинной кости)		
Оценивать объем движений не реже чем каждые 6 месяцев		
Ежегодный мониторинг наличия сколиоза		
Мониторинг наличия сколиоза каждые 6 месяцев		
Направить на операцию на стопе и ахилловом сухожилии для улучшения походки в отдельных ситуациях	Рассмотреть возможность вмешательства для позиционирования стопы в случае позиционирования на кресле-коляске; в определенных ситуациях начать вмешательство с проведением заднего спондилодеза	
При каждом визите в клинику оценивать психическое здоровье пациента и семьи и предоставлять непрерывную поддержку		
Проводить нейропсихологические обследования / вмешательства в случае проблем, связанных с обучением, эмоциональных и поведенческих проблем		
Оценить образовательные потребности и доступные ресурсы (индивидуализированная образовательная программа, план 504); оценить потребность в поддержке в получении профессионально-технического образования у взрослых		
Способствовать соответствующей возрасту самостоятельности и социальному развитию		
Начать планирование на переходный период по вопросам лечения, образования, трудоустройства и взрослой жизни (к возрасту 13–14 лет); отслеживать динамику по меньшей мере ежегодно; включать в списки координаторов лечения или социальных работников для предоставления им руководства и возможности наблюдения		
Предоставлять поддержку в переходных периодах, давать предупреждающие рекомендации, касающиеся изменений состояния здоровья		

КОГДА СЛЕДУЕТ ЗАПОДОЗРИТЬ НАЛИЧИЕ МДД



НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ РАННИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ У ПАЦИЕНТОВ С МДД

Двигательные

- Патологическое изменение походки
- Псевдогипертрофия голени
- Неспособность прыгать
- Снижение выносливости
- Ухудшение контроля положения головы при побуждении сесть
- Затруднения при подъеме по лестнице
- Уплотнение стопы
- Частые падения или неуклюжесть
- Признак Говерса при подъеме с пола
- Задержка развития крупной моторики
- Гипотонус
- Неспособность поспевать за сверстниками
- Утрата двигательных навыков
- Мышечная боль или крампи
- Ходьба на носках
- Затруднения при беге или преодолении подъема

Недвигательные

- Поведенческие проблемы
- Задержка развития когнитивной функции
- Невозможность развития или плохой набор массы тела
- Проблемы с обучением и вниманием
- Задержка речевого развития или затруднения артикуляции

Филадельфия, штат Пенсильвания, США (J Tomezsko PhD); Центр генетических мышечных заболеваний, Институт Кеннеди Кригера и Медицинская школа Джона Хопкинса, г. Балтимор, штат Мэриленд, США (Проф К R Wagner MD); и Отделение эндокринологии и диабета, Детская больница Голисано Университет Рочестера, Медицинский центр, Рочестер, штат Нью-Йорк, США (D R Weber MD) Корреспонденцию направлять: Проф David J Birnkrant, Department of Pediatrics, MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH 44109, USA dbirnkrant@metrohealth.org

Дополнительную информацию о сети TREAT-NMD см. <http://www.treat-nmd.eu/>

Дополнительную информацию об Ассоциации мышечной дистрофии см. <https://www.mda.org/> Дополнительную информацию о Родительском проекте мышечной дистрофии см. <http://www.parentprojectmd.org/> Приложение см. онлайн

Был проведен тщательный обзор литературы с целью выявления статей, относящихся к ведению МДД в области каждой темы, с добавлением ключевых слов для новых тем (см. Стратегия поиска и критерии отбора). Координационный комитет отобрал статьи, содержащие информацию, которая может потребовать обновления комплексного обзора лечения, проведенного в 2010 году. Затем были разработаны клинические сценарии, основанные на содержании этой статьи. Для каждой из 11 областей тем был собран комитет экспертов. При помощи метода определения пригодности, разработанного корпорацией РЭНД – Калифорнийским университетом в Лос-Анджелесе (RAND Corporation-University of California Los Angeles; RAM),⁶¹⁷ эти комитеты установили, какие обследования и вмешательства наиболее пригодны и необходимы в различных клинических сценариях. Для этого процесса RAM, указанные комитеты провели два раунда заседаний по установлению пригодности с последующими одним или двумя раундами по необходимости. Для указанных далее разделов требовались не все этапы двустадийного процесса оценки RAM либо из-за отсутствия новой литературы, появившейся после разработки комплексного обзора лечения за 2010 год, либо из-за достижения непосредственного неанонимного согласия между членами комитета по поводу пригодности и необходимости вмешательства: диагностика, нейромышечные аспекты ведения пациентов, респираторные аспекты ведения пациентов, кардиологические аспекты ведения пациентов, ортопедические и хирургические аспекты ведения пациентов, а также психо-социальные аспекты ведения пациентов. Кроме того, указанный метод RAM не был расценен как применимый для двух новых разделов: роль первичного звена и ведение неотложных состояний, а также преемственность лечения на протяжении всей жизни пациента. Комитеты по этим разделам достигли консенсуса в ходе обсуждений без предварительной оценки клинических сценариев.

Диагностика

Достижение своевременности и точности диагностики МДД является критически важным аспектом лечения. Методика диагностирования МДД с 2010 года существенно не изменилась (Рис. 2).⁶ Процесс диагностирования обычно начинается в раннем детском возрасте после выявления признаков и симптомов, позволяющих заподозрить заболевание, таких как слабость, неуклюжесть, признак Говерса, затруднение при подъеме по лестнице или ходьба на носках. Своевременное направление к специалисту по нейромышечным заболеваниям, исходным материалом для работы которого является заключение генетика, может помочь избежать задержки при установлении диагноза.¹⁸ Реже возможность наличия этого диагноза начинают рассматривать при изуче-

нии причин задержки развития¹⁹ или повышения концентрации ферментов в сыворотке, таких как АЛТ, АСТ, ЛДГ или креатинкиназа. Иногда повышение уровней АЛТ, АСТ или ЛДГ приводит к ошибочному поиску печеночной дисфункции, замедляя установление диагноза МДД.

Поскольку приблизительно 70 % лиц с МДД имеют одно-экзонную или мульти-экзонную делецию либо дупликацию в гене дистрофина, обследование с поиском делеции и дупликации гена дистрофина обычно является первым обследованием. Обследование лучше проводить при помощи мультиплексной амплификации лигированных зондов (multiplex ligation-dependent probe amplification; MLPA)²⁰ или сравнительной геномной гибридизации массива,²¹ поскольку использование мультиплексной ПЦР позволяет выявлять только делеции.

Идентификация мутации в виде делеции или дупликации при помощи MLPA или сравнительной геномной гибридизации массива может указать на то, сохраняет ли данная мутация рамку считывания или разрушает ее. При отрицательном результате тестирования на делецию или дупликацию следует провести секвенирование гена для скрининга остальных типов мутаций, которые приводят к МДД (приблизительно 25 %–30 %).²² К этим мутациям относятся точечные мутации (нонсенс или миссенс), мелкие делеции и мелкие дупликации или вставки, которые могут быть выявлены при помощи секвенирования нового поколения.^{23–25} Наконец, если генетическое тестирование не подтверждает клинический диагноз МДД, следует изучить образец, полученный при биопсии мышцы, на наличие белка дистрофина путем иммуногистохимического окрашивания срезов замороженной ткани либо путем вестерн-блоттинга экстракта белков мышечной ткани.

Женщины-носительницы

Членам семьи лица с МДД рекомендуется пройти генетическое консультирование для выявления лиц, подверженных риску носительства. Тестирование на носительство рекомендовано женщинам-родственницам мальчика или мужчины с генетически подтвержденным наличием МДД. Если этот родственник является ребенком, следует соблюдать этические рекомендации по генетическому тестированию детей Американской медицинской ассоциации (American Medical Association).²⁶ После выявления носительства женщины имеют несколько вариантов выбора в отношении репродуктивной функции, включая предимплантационную генетическую диагностику или пренатальное генетическое тестирование путем получения образца ворсины хориона или амниотической жидкости. Женщины-носительницы также нуждаются в медицинском обследовании и последующем наблюдении, как это описано в разделе, посвященном кардиологическим аспектам ведения пациентов в части 2 настоящего обзора.

Рис. 2. Диагностика мышечной дистрофии Дюшенна

Описанные ранние признаки и симптомы МДД основаны на работе Ciafaloni с соавторами.¹⁸ МДД – мышечная дистрофия Дюшенна.

Скрининг новорожденных

Возможность скрининга новорожденных на наличие МДД была впервые показана в середине 1970-х годов²⁷ путем измерения уровня креатинкиназы в высушенных пробах крови. Недавно появилось сообщение о двухуровневой системе скрининга новорожденных,² в которой образцы, в которых выявлена повышенная концентрация креатинкиназы, в дальнейшем исследуются на мутации гена дистрофина. Исследования скрининга новорожденных на МДД проводились в нескольких странах, однако большинство из них были прекращены,^{2,28} и МДД в настоящее время не включена в Рекомендованную стандартную панель скрининга (Recommended Uniform Screening Panel),²⁹ которая ограничивается преимуществами нарушениями, проявляющимися в периоде новорожденности и для которых раннее лечение продемонстрировало улучшение исхода. Однако в результате поддержки заинтересованных кругов, а также вследствие того, что появляющиеся новые варианты лечения МДД могут быть наиболее эффективными в случае их применения до развития симптомов, интерес к скринингу новорожденных на МДД вернулся.^{30,31}

Нейромышечные аспекты ведения пациентов

После установления диагноза специалист по нейромышечным заболеваниям будет являться ведущим клиническим специалистом, несущим общую ответственность за лечение конкретного пациента с МДД и играющим различные роли и несущим различные обязанности на протяжении всей жизни этого пациента (**Панель 1**).

Специалист по нейромышечным заболеваниям обладает уникальной квалификацией, необходимой для помощи пациентам и их семьями в рамках все более сложного и технологичного процесса диагностики и лечения МДД.

Оценки

Единообразные и устойчивые методы оценки нейромышечной функции, проводимые обученными практикующими врачами, являются основой ведения МДД. Исследования, описанные в комплексном обзоре 2010 года, сохраняют актуальность, и клиникам следует использовать тот комплекс обследований, которые для них приемлемы и клинически оправданы. Члены междисциплинарной группы должны работать совместно, чтобы оптимизировать согласованность действий и избежать ненужного дублирования обследований. Предлагаемые обследования показаны в приложении и обсуждаются в разделе реабилитационных аспектов ведения пациентов. Новейшие исследования показали ценность минимальных клинически значимых различий, прогностическую ценность стандартизованных функциональных исследований, а также диапазон оптимальных ответов на лечение, подтверждая важность стандартизованных функциональных оценок на протяжении всей жизни пациента.³²⁻³⁵ Кроме того, новые инструменты оценки помогают организовывать ведение более взрослых, не-

Панель 1. Роли и обязанности специалиста по нейромышечным заболеваниям при лечении пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

- Оценка и описание динамики развития уникального для каждого пациента течения заболевания с использованием валидированных инструментов, направленных на определение ожидаемого у данного пациента клинического течения и на предоставление рекомендаций о прогнозе и потенциальных осложнениях
- Использование информации, полученной при обследованиях, для выбора терапевтических вмешательств, которые определяют индивидуальный план лечения, разработанный с целью достижения соответствия конкретным потребностям и целям каждого пациента и семьи, оптимизации исходов и качества жизни, определяемых конкретным пациентом и его семьей
- Привлечение клинических специалистов, которые способны провести назначенные обследования, вмешательства и выполнить план лечения, в идеале – в контексте специально созданной, междисциплинарной клиники по лечению МДД, которая руководится, управляется и координируется специалистом по нейромышечным заболеваниям; помощь в лечении женщин-носительниц, включая кардиологическое обследование
- Медицинский консультант первой линии для пациентов и их семей во время определения и пересмотра ими индивидуальных целей лечения, помогающий им персонализировать личный анализ соотношения риска и пользы терапевтических вмешательств, включая:
 - Технологические вмешательства в рамках респираторных и кардиологических аспектов ведения пациентов
 - Хирургические и нехирургические вмешательства, такие как спондилдез, лечение контрактур и предоставление приспособлений
 - Фармакологические вмешательства, такие как глюкокортикоидная терапия, появляющиеся новые варианты лечения, а также участие пациента в научных клинических исследованиях новых разрабатываемых препаратов
- Защита интересов пациентов в части оказания высококачественного лечения МДД в лечебных заведениях и в их социальной среде, разрешение таких вопросов, как преимущество лечения у педиатров и взрослых врачей, а также предоставление стационарного лечения с целью обеспечения уникальных медицинских, физических и психологических потребностей пациентов
- Помощь пациентам и их семьям в планировании паллиативного лечения в терминальной стадии таким образом, чтобы оно сохраняло комфорт, достоинство и качество жизни, определяемые индивидуально каждым конкретным пациентом и его семьей

амбулаторных пациентов, иллюстрируя важность клинического наблюдения в течение всей жизни.

Вмешательства

Физическая терапия, описанная в разделе, посвященном реабилитационным аспектам ведения пациентов, а также терапия глюкокортикоидами, остаются фундаментом в лечении МДД, и их следует продолжать и после утраты способности к ходьбе. На **Рис. 3** показано начало применения и использование глюкокортикоидов.³⁶ Были продемонстрированы положительные эффекты продолжительной терапии глюкокортикоидом, включая утрату способности к ходьбе в более позднем возрасте, сохранение функции верхних конечностей и дыхания, а также возможность избежать необходимости в оперативном лечении сколиоза.³⁷ Не-



Рис. 3. Комплексный обзор лечения для начала применения глюкокортикоида (стероида) и их использования у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

АКТГ – адренкортикотропный гормон; КРЛ – кортикотропин-релизинг-гормон; ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ось).

давние исследования подтвердили положительные эффекты начала применения глюкокортикоидов у более молодых детей, до наступления значимого ухудшения физического состояния;^{38, 39} продолжающееся исследование (ClinicalTrials.gov идентификационный номер NCT02167217) применения препарата в выходные дни у мальчиков моложе 30 месяцев вскоре принесет новые дополнительные важные результаты. Хотя положительные эффекты глюкокортикоидной терапии хорошо установлены, сохраняются сомнения в вопросах того, какие из глюкокортикоидов лучше и в каких дозах.⁴⁰ Эти сомнения повышают риск недостаточно или избыточно интенсивного лечения, что может повлиять на результаты исследований инновационных вариантов лечения. Крупномасштабные исследования естественного течения заболевания и когортные исследования подтверждают увеличение срока сохранения способности к ходьбе в среднем от 10,0 лет у лиц, получавших лечение кортикостероидами на протяжении менее чем 1 года, до 11,2 лет у лиц, получавших преднизон ежедневно и до 13,9 лет у лиц, получавших ежедневно дефлазакорт.⁴¹ В немногочисленных исследованиях была показана эффективность применения доз преднизолона только по выходным дням, равная эффективности ежедневного применения.^{41,42} В двойном слепом РКИ фазы 3 было проведено сравнение дефлазакорта 0,9 мг/кг в сутки, дефлазакорта 1,2 мг/кг в сутки, преднизона 0,75 мг/кг в сутки и плацебо. Все группы лечения характеризовались улучшением мышечной силы в сравнении с плацебо, а применение дефлазакорта было связано с меньшим набором массы тела по сравнению с применением преднизона.¹⁴

Отношение положительного эффекта и риска применения дефлазакорта по сравнению с преднизолоном дополнительно изучается в продолжающемся двойном слепом исследовании.¹⁵

Новые варианты лечения

С момента публикации комплексного обзора лечения в 2010 году произошло существенное изменение спектра находящихся в разработке препаратов для лечения МДД, и полный перечень исследований вариантов лечения МДД постоянно меняется; актуальная информация доступна по адресу ClinicalTrials.gov и на платформе Международного реестра клинических исследований ВОЗ (WHO International Clinical Trials Registry Platform). МДД является редким заболеванием, и возрастающее количество клинических исследований МДД является проблемой с точки зрения небольшого количества пациентов, удовлетворяющих требованиям участия. Необходимость оптимизации набора пациентов, как ожидается, будет осуществляться благодаря инициативам, поддерживающим готовность к участию в исследованиях, таким как реестры пациентов, выявление клинически значимых показателей исхода, а также исследования естественного течения заболевания.

В августе 2014 года Европейская Комиссия выдала условное регистрационное удостоверение на применение препарата Аталурен на территории Европейского союза,

целевой популяцией которого являются приблизительно 11 % мальчиков с МДД, вызванной стоп-кодоном в гене дистрофина.^{43,44}

В сентябре 2016 года Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) одобрило, путем ускоренного получения разрешения, применение этеплирсена, целевой популяцией которого являются приблизительно 13 % мальчиков с мутацией в гене дистрофина, которая поддается коррекции путем «перескакивания» экзона 5145. Аталурен и Этеплирсен являются первыми препаратами из серии специфичных для конкретной мутации препаратов, которые получили одобрение регуляторных органов. Другие варианты лечения, направленные на восстановление биосинтеза дистрофина, находятся в стадии разработки, а некоторые проходят рассмотрение регуляторных органов или подошли близко к такому рассмотрению.¹³ FDA также выдало полное одобрение на дефлазакорт, что сделало его первым глюкокортикоидом, в инструкцию по применению которого специально включено применение при МДД.

Другие классы лекарственных препаратов, используемых в клинических исследованиях МДД, включают лекарственные препараты, мишенью которых являются миостатин, противовоспалительные и антиоксидантные молекулы, соединения, уменьшающие фиброз, лекарственные препараты, улучшающие вазодилатацию, лекарственные препараты, улучшающие митохондриальную функцию, а также лекарственные препараты, регулирующие утروفин.⁴⁶ Однако без результатов завершённых клинических исследований и одобрений регуляторных органов ни один из этих препаратов не может быть назначен лицам с МДД.

Реабилитационные аспекты ведения пациентов

МДД, в результате дефицита дистрофина, характеризуется хорошо известными типичными особенностями прогрессирующей мышечной дегенерации и слабости, компенсаторными изменениями положения тела, риском прогрессирующих контрактур и деформаций, а также утратой двигательных функций.⁶⁷ Улучшение ведения МДД привело к продлению срока способности к ходьбе,⁴⁷ снижению распространенности тяжелых контрактур и деформаций, включая сколиоз,³⁷ а также удлинению периода функциональной активности и участия во всех сферах жизни.^{47,48} Персонал, участвующий в реабилитации, включает врачей, физических терапевтов, эрготерапевтов, логопедов, ортезистов, а также поставщиков медицинского оборудования и техники. В Панели 2 и приложении представлен обзор предлагаемых обследований и вмешательств. Реабилитационные аспекты ведения пациентов требуют понимания патофизиологии МДД, патокинезиологии, естественного течения заболевания и прогрессирования заболевания; лица, осуществляющие ведение пациента, должны учитывать индивидуальные цели и образ жизни каждого пациента

В ClinicalTrials.gov см. <https://clinicaltrials.gov/>

В платформе Международного реестра клинических исследований ВОЗ (WHO International Clinical Trials Registry Platform) см. <http://apps.who.int/trialsearch/>

В Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (International Classification of Functioning, Disability and Health) см. <http://www.who.int/classifications/icf/en/>

с целью оптимизации качества жизни на всем ее протяжении.⁷ Обследование и упреждающее ведение должны проводиться по всем категориям Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ; International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF), начиная с диагностики и в последующем, с целью сведения к минимуму контрактур, деформаций, снижения функций, нарушения целостности кожи, болевого синдрома и нарушенного статуса кардиореспираторной системы.

Оценки

Оценка (эффективности) реабилитации включает показатели диапазона пассивных движений, растяжимости мышц, положения тела и симметричности, силы, функциональных способностей, качества жизни и участия во всех нормальных действиях повседневной жизни (Панель 2; приложение).^{7, 32–35, 49–59} Специализированная функциональная оценка включает анализ характерных особенностей движений и стандартизованные оценки, специфичные для МДД и других нейромышечных заболеваний.^{32, 33, 60} Оценка по Амбулаторной шкале Норс Стар (North Star Ambulatory Assessment; NSAA) и функциональные пробы, выполняемые на время, являются фундаментальными клиническими оценками функции во время амбулаторного периода и должны проводиться каждые 6 месяцев.^{32–35, 50, 54–56, 61} И NSAA, и функциональные пробы, выполняемые на время, обладают высокой достоверностью и надежностью, а также корреляцией между результатами различных тестов в динамике, минимальными значениями клинически важных различий и прогностической ценностью в отношении функциональных двигательных изменений, которые важны при отслеживании прогрессирования заболевания и при оценке новых и появляющихся вариантов терапии.^{32–35, 55, 56, 62} Выявление оптимальных диапазонов значений обследований улучшает их прогностическую ценность, как это было в случае теста 6-минутной ходьбы, для которого понимания взаимосвязей между возрастом, исходной дистанцией и генетическими факторами может обеспечить возможность для улучшения дизайна исследований и лечения, осуществляемого в клинике.^{35, 63–66}

Прогнозирование функциональных изменений в клинических условиях должно производиться с учетом возможностей пациента, и ограничений оценок, для проведения которых требуется физическое усилие. Кроме того, следует учитывать потенциальные взаимосвязи с мышечно-скелетными нарушениями, например, с контрактурами, а также с генетическими факторами.^{66, 67} Тесты, которые прогнозируют потенциальные изменения, могут использоваться для организации проактивного лечения например вмешательствами на уровне нарушения и будущими потребностями в оборудовании. В частности, до достижения возраста 7 лет возможно улучшение результатов теста 6-минутной ходьбы, а также функциональных тестов, выполняемых на время. В возрасте после 7 лет результаты теста 6-минутной ходьбы (менее чем 325 м), время до перехода в положение стоя (более чем 30 с),

время подъема на четыре ступеньки (более чем 8 с), время 10-минутной ходьбы или бега (более чем 10–12 с), а также средняя линеаризованная оценка NSAA (34 или меньше (исходная оценка девять)) были связаны с большим функциональным ухудшением ходьбы в течение последующих 12 месяцев.^{35, 68} Функциональная оценка включает оценку действий повседневной жизни, а также необходимость в адаптивном оборудовании или вспомогательной технике. Кроме того, для оценки качества жизни можно использовать разнообразные подходы.^{69, 72}

Использование системы стандартных тестов у новорожденных и детей младшего возраста с МДД является важным, учитывая возможности для ранней диагностики при скрининге новорожденных, а также появление вариантов лечения, которые наилучшим образом могут помочь в случае их максимально раннего применения. Шкала Bayley-III развития новорожденного и Шкалы умственного развития Гриффитса (Griffiths Mental Development Scales) измеряют скорость развития у ребенка; оба этих инструмента способны выявлять ранние стадии задержки развития у детей с МДД.^{49, 50, 73} NSAA, с изменениями, может использоваться для тестирования детей начиная уже с 3 лет.^{51, 74} Кинематика бедра во время ходьбы в возрасте 4–8 лет является клинически значимым показателем исхода.⁷⁵ Другие показатели, оценивающие функцию противодействия силе тяжести, которые при МДД считаются поисковыми, включают Шкалу моторного развития новорожденных Альберта (Alberta Infant Motor Scale), Расширенную шкалу моторной функции Хаммерсмиита (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded), а также Тест оценки больших моторных функций (Gross Motor Function Measure).^{49, 61, 76} Оценки (и вмешательства), касающиеся обучения, внимания и обработки сенсорной информации, должны начинаться в младшем возрасте.^{77, 78} У более старших лиц с МДД, утративших способность к ходьбе, Шкала оценки верхней конечности Брука (Brooke Upper Extremity Scale), Шкала классификации Еген (Egen Klassifikation scale), а также разгибание в локтевом суставе и сила захвата кисти показывают изменения в течение 1–2 лет,^{57, 79, 80} при этом в настоящее время тестирование включает достижимое рабочее пространство^{52, 81} и оценку функции верхней конечности (тест эффективности функционирования верхней конечности).^{51, 53, 58}

Рекомендуется общее использование одних и тех же функциональных параметров в каждой конкретной клинике с целью отслеживания изменений в динамике, с включением (по мере необходимости) новых вариантов обследований. Проведение оценки специалистами по реабилитации рекомендуется по меньшей мере каждые 4–6 месяцев в течение жизни, с более частыми оценками в случае клинических сомнений, изменения статуса или особых потребностей.

Вмешательства

Физическая терапия, эрготерапия, а также лечение у логопеда должны проводиться в амбулаторных (домашних) и школьных условиях, продолжаться во взрослом возрасте, а также усиливаться вариантами лечения, пре-

Панель 2. Оценка реабилитации и вмешательств на всех стадиях заболевания у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

ОЦЕНКА

Междисциплинарная реабилитационная оценка каждые 6 месяцев или чаще в случае сомнений, изменения состояния или наличия особых потребностей (приложение)

ВМЕШАТЕЛЬСТВО(А)

Непосредственное воздействие

Непосредственное воздействие, проводимое физическими терапевтами, эрготерапевтами, а также логопедами, приспособленное к индивидуальным потребностям, стадии заболевания, ответу на лечение и переносимости, предоставляется на протяжении всей жизни пациента

Предотвращение контрактур и деформаций

- Ежедневные профилактические растяжки на дому 4–6 раз в неделю; регулярная растяжка в области лодыжек, колен и бедер; растяжка запястий, рук и шеи в дальнейшем, если это показано по результатам обследования
- Растяжка структур, которые, наиболее вероятно, подвержены высокому риску контрактуры и деформации,* а также выявленных при оценке
- Ортезное вмешательство, шины, гипсование, позиционирование и оборудование:
 - ОГС для растяжения ночью – могут переноситься лучше, если их профилактическое использование начать в более молодом возрасте
 - ОГС для растяжения или позиционирования в течение дня во время неамбулаторных фаз
 - Шины на запястье или руку для растяжения длинных и запястных сгибателей / разгибателей пальцев – обычно во время неамбулаторных фаз
 - Этапное гипсование – во время амбулаторных или неамбулаторных фаз
 - Пассивные / моторизированные устройства поддержания пребывания в стоячем положении – когда пребывание в положении стоя с надежным удержанием равновесия начинает вызывать затруднения, если контрактуры не настолько тяжелые, чтобы предотвращать позиционирование или переносимость
 - ОКГС с заблокированными коленными суставами – вариант для поздней амбулаторной и неамбулаторной стадий
 - Индивидуализированное сиденье на креслах-колясках с ручным приводом и моторизированных (твердое сиденье, твердая спинка, направляющие для бедер, латеральная поддержка туловища, аддукторы и опора для головы)
 - Снабженные собственным источником питания компоненты моторизированных кресел-каталок (для наклона вперед, назад, подъема упоров для голеней, поддержки пребывания в положении стоя, а также регулировки высоты сиденья)

Физические упражнения и активность

Регулярная субмаксимальная аэробная активность или физические упражнения (например, плавание и езда на велосипеде) с посторонней помощью (при необходимости), избегание эксцентрических упражнений и упражнений с высоким сопротивлением, контроль во избежание перерастяжения, учет потребности в отдыхе и экономии усилий, а также предосторожности, касающиеся потенциального ослабления способности кардиореспираторной системы обеспечивать возможность выполнения физических упражнений, как и риск мышечного повреждения даже при хорошем клиническом функционировании

Профилактика и ведение падений и переломов

- Минимизация рисков падений во всех средах
- Поддержка со стороны физического терапевта ортопедических аспектов в рамках текущего ведения группой специалистов по переломам, а также обеспечение соответствующей реабилитации с целью поддержания функции ходьбы и (или) способности пребывать в положении стоя с поддержкой

Ведение аспектов, связанных с различиями в обучении, внимании и обработке сенсорной информации

Ведение в сотрудничестве с группой специалистов, основанное на выявлении сомнений и оценках

Вспомогательные технологии и адаптивное оборудование

Планирование и образование в отношении обследований, назначений, обучения и защиты интересов, касающихся получения финансирования

Участие в общественной жизни

Участие во всех сферах жизни поддерживается на всех стадиях

Профилактика и ведение болевого синдрома

Профилактика и всестороннее ведение болевого синдрома, в соответствии с потребностями, на протяжении всей жизни

ОГС – ортезы голеностопного сустава; ОКГС – ортезы коленного и голеностопного суставов. * Области, обычно подверженные риску контрактуры и деформации, включают сгибатели бедра, подошвенно-большеберцовые сухожилия, сухожилия, ограничивающие с боков подколенную ямку, подошвенные сгибатели, подошвенную фасцию, сгибатели локтя, пронаторы предплечья, длинные сгибатели и разгибатели запястья и пальцев, червеобразные мышцы и разгибатели шеи; изолированная суставная контрактура в положении сгибания тазобедренного сустава и коленного сустава, а также подошвенного сгибания, варусная деформация нижней конечности и верхней конечности, сгибание в локтевом суставе, сгибание или разгибание в лучезапястном суставе, а также в суставах пальцев; а также деформация позвоночного столба и стенки грудной клетки, включая сколиоз, чрезмерный кифоз и лордоз, а также снижение подвижности стенки грудной клетки.

доставляемого во время поступлений в стационар и на дому (Панель 2; приложение).

Цель поддержания растяжимости мышц и подвижности суставов – предотвращение или минимизация контрактур и деформации (Панель 2).

Невозможность движения в суставе в полном объеме, хроническое статическое позиционирование, неравенство мышечной силы мышц, окружающих сустав, а также фиброзные изменения в мышцах вызывают снижение мышечной растяжимости и контрактуры суставов.⁷ Ограниченные типичные дыхательные движения и фиброз межреберных мышц снижают подвижность стенки грудной клетки. Поддержание диапазона пассивных движений, растяжимости мышц, подвижности стенки грудной клетки и симметричности могут улучшить движение и позиционирование в пространстве, поддержать сохранение способности к ходьбе, предотвратить фиксированные контрактуры и деформации, оптимизировать функцию дыхания и сохранить целостность кожи.⁷ Мышечно-скелетные аспекты ведения пациента требуют усилий группы специалистов, вклад в работу которой вносят специалисты по нейромышечным заболеваниям, физические терапевты, эрготерапевты, врачи-реабилитологи, ортезисты и хирурги-ортопеды.

Предотвращение контрактур и деформаций требует ежедневного пассивного растяжения суставов, мышц и мягких тканей, подверженных риску развития скованности; поддержка движений путем снижения эффектов силы тяжести и оптимизации биомеханики, обеспечивающая более активные движения; методики мануальной терапии и продолжительного растяжения мягких тканей; а также оптимальное позиционирование, включая индивидуализированное использование шин, ортезические вмешательства, устройства для поддержания пациента в положении стоя, этапное гипсование, а также индивидуализированные сидения и компоненты с силовым приводом в устройствах обеспечения мобильности.⁷

⁸² Ежедневная профилактическая программа растяжек на дому⁸³ должна начинаться до утраты диапазонов пассивных движений и проводиться под руководством физических терапевтов и эрготерапевтов. Растягивание рекомендовано для областей, которые, как известно, подвержены риску перелома или деформации (см. Панель 2). Регулярные растягивания в голеностопном, локтевом и тазобедренном суставах должны начинаться вскоре после установления диагноза и продолжаться во взрослом возрасте. Растягивания в верхних конечностях особенно важны после утраты способности к ходьбе.⁷

В этом приложении представлено краткое изложение комплексного обзора лечения, касающегося различных вспомогательных устройств и устройств, улучшающих мобильность, включая голеностопные ортезы, колено-голеностопные ортезы, устройства, обеспечивающие пребывание в стоячем положении, а также устройства, улучшающие мобильность, с ручным и моторизованным приводом.⁷ Такие ортезы по-прежнему могут быть подходящим вариантом выбора в некоторых ситуациях, однако их следует рассматривать как лечебные, а не

функциональные инструменты, в большей мере дополняющие, а не замещающие мобильность с использованием моторизованных средств.^{84, 85} В настоящее время для поддержки возможности передвижения и нахождения в положении стоя (вертикализация) вместо коленно-голеностопных ортезов часто используются снабженные собственным источником питания моторизованные кресла-коляски, обеспечивающие как передвижение, так и поддержание пациента в положении стоя. Кроме того, технологические инновации – от простых устройств (например, приподнятые лотки для бедер и адаптивные трубочки для питья) до более технологичных (например, роботизированные устройства, bluetooth-возможности, которые обеспечивают удаленную активацию устройств, инфракрасные пульта контроля окружающего мира, смартфоны, планшеты, компьютеры и усовершенствованные возможности обеспечения доступа, такие как голосовая активация в доме) – способны оптимизировать жизнедеятельность.

Возможное адаптивное оборудование и перестройки дома включают подъемно-транспортное оборудование для пациента (лифты), обеспечивающее безопасное передвижение, пандусы, лестничные лифты, оборудование для купания и ванной комнаты либо перестройки, специальные постели и матрасы, а также модификации транспортных средств. Оптимизировать независимость и вовлеченность в жизнь общества могут помочь работники патронажной службы.

Специалисты по лечебной физкультуре назначают, контролируют выполнение и осуществляют руководство физическими упражнениями, которые могут предотвратить ненужный сидячий или неподвижный образ жизни, а также связанные с ним проблемы в виде социальной изоляции и избыточной массы тела, болевого синдрома. Тем не менее эффекты физических упражнений в отношении мышечной дегенерации при дистрофинопатиях, хотя полностью не изучены, могут включать повреждение, обусловленные чувствительностью мышечных структур к повреждениям, патологическими нарушениями обмена веществ, патологическими изменениями системы оксида азота, вносящими вклад в ишемию во время физических упражнений, а также снижением толерантности к физическим нагрузкам.^{7, 86-89} Следует избегать мышечной активности или физических упражнений с эксцентрическими нагрузками, а также физических нагрузок с высоким сопротивлением или силовых тренировок.^{7, 90} Рекомендуются субмаксимальные аэробные физические упражнения, особенно на ранних стадиях течения заболевания – с избеганием перетренированности и перегруженности и обеспечивающие достаточный отдых.⁷ Крайне рекомендуется плавание начиная с самой ранней амбулаторной стадии, которое часто удается продолжать во взрослом возрасте.⁷ В качестве субмаксимальной аэробной формы активности рекомендовалась езда на велосипеде,^{91, 92} а ассистированная езда на велосипеде и движения, осуществляемые с помощью роботизированных устройств (пассивно-активные тренажеры), могут использоваться и во взрослом возрасте.



Рис. 4. Оценки и вмешательства в случае нарушения роста и задержки полового созревания у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

Безопасная физическая активность может поддерживаться соответствующими адаптивным оборудованием и ассистивной технологией.

Болевой синдром должен оцениваться и преодолеваться у лиц всех возрастов.^{7,59,93} Вмешательства требуют всестороннего ведения группой специалистов, включая лечебную физкультуру, коррекцию позы, ортезное вмешательство и шинирование, кресло-каталку и вспомогательные устройства в постели, которые обеспечивают возможность независимого сдвига массы тела, изменение позы и облегчение сдавления, а также фармакологические подходы.

Боль в спине, в особенности на фоне лечения глюкокортикоидами, требует обследования на наличие переломов позвонков.⁷ Более подробная профилактика и лечение перелома представлено в **части 2** настоящего обзора.

Эндокринные аспекты ведения пациентов

Эндокринные осложнения МДД и их лечение включают нарушение роста, задержку полового созревания и надпочечниковую недостаточность. Целью эндокринологического лечения являются мониторинг роста и развития, выявление и диагностирование гормонального дефицита, предоставление, при наличии показаний, эндокринологической заместительной терапии и предотвращение жизнеопасных адреналовых кризов. Опубликовано небольшое количество относящихся к данной теме статей, отражающих мнение авторов,^{94,96} однако имеющиеся данные, касающиеся безопасности и эффективности

терапии гормоном роста и тестостероном у лиц с МДД, скудны. Обзор лечения, который соблюдается, основан на доказательствах и опыте применения, полученных при использовании этих препаратов при других заболеваниях, с изменениями, внесенными с целью адаптации к ситуации МДД (**Рис. 4**).

Рост

Нарушение роста у лиц с МДД встречается часто, а лечение глюкокортикоидами его усугубляет.^{39,97} Линейный рост следует оценивать каждые 6 месяцев вплоть до завершения пубертатного периода и достижения окончательного роста. У амбулаторных лиц наиболее подходящим показателем является рост в положении стоя. Рост следует регистрировать на диаграмме и отслеживать его изменения с помощью стандартизированной кривой роста. Кроме того, во время амбулаторной стадии должна начинаться регулярная оценка роста с измерением роста не в положении стоя, что позволяет проводить более точную оценку после того, как пациент утратит способность к ходьбе. Для оценки роста у неамбулаторных (неходячих) детей использовали размах рук, длину локтевой кости, длину большеберцовой кости, высоту расположения колена и сегментарное измерение длины тела в положении лежа на боку,⁹⁸ Однако ни один из этих показателей не был валидизирован в популяции пациентов с МДД, и все они требуют уточнения или наличия специализированного оборудования для оценки роста пациента. Мы предлагаем, чтобы каждое учреждение выбрало и использовало показатель, который наиболее практичен в конкретной клинической среде.

Снижение темпов роста, выявляемое по изменению в направлении сверху вниз перцентиля роста или по величине темпов скорости роста в год менее чем 4 см в год, соответствует нарушению линейного роста и указывает на необходимость направления к эндокринологу. Независимо от темпов роста направление на консультацию должны получить лица с ростом, ниже третьего перцентиля. Оценка нарушения линейного роста должна включать стандартные скрининговые тесты оценки эндокринологических гормональных показателей или других патологических изменений, связанных с недостаточным ростом. Немногочисленные данные демонстрируют безопасность и эффективность применения рекомбинантного гормона роста в популяции пациентов с МДД. В одном ретроспективном исследовании выявлен краткосрочный положительный на скорость роста; однако у некоторых мальчиков с МДД имелись побочные эффекты, такие как внутричерепная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе и прогрессирование сколиоза.⁹⁹

Ни в одном из опубликованных исследований по рекомбинантному гормону роста человека не проводилось наблюдение пациентов вплоть до достижения ими окончательного роста, и ни одно из исследований не было достаточно крупномасштабным, чтобы в нем можно было надежно установить, оказывает ли терапия рекомбинантным человеческим гормоном роста негативный эффект в отношении мышечной функции и не вызывает ли она других нежелательных эффектов. Кроме того, выдвигались теоретические сомнения о том, что высокий рост может оказывать неблагоприятное влияние на функцию мышц при МДД.^{100,101} До тех пор пока не будет получено больше доказательств, рутинное использование рекомбинантного гормона роста человека для пациентов с МДД и нарушением роста не рекомендуется. Вместо этого, решение о лечении рекомбинантным гормоном роста человека должно основываться на тщательном обсуждении потенциальных рисков и положительных эффектов терапии и, может быть рассмотрено у пациентов с МДД с низким ростом, низкими базальными показателями факторов роста и патологическими результатами пробы со стимуляцией гормона роста.

Половое созревание

Задержка полового созревания является потенциальным осложнением глюкокортикоидной терапии и может вызывать психологический стресс, нарушая качество жизни. Отсутствие полового развития к возрасту 14 лет требует срочного направления к эндокринологу. Для подтверждения гипогонадизма у пациентов с задержкой полового развития (при оценке полового статуса специалистом) следует провести гормональное дообследование с использованием методик, адаптированных в детской практике, с учетом стадий полового развития и соответствующих нормативов. Также следует рассмотреть возможность проведения рентгенографии левой кисти для установления костного возраста.

Заместительная терапия тестостероном рекомендуется для лечения подтвержденного гипогонадизма у па-

циентов в возрасте старше 14 лет (и костном возрасте, соответствующем 11-12 годам), и ее возможность можно рассматривать у мальчиков в возрасте старше 12 лет, получающих глюкокортикоиды с задержкой полового развития. Несмотря на отсутствие клинических исследований, специфически оценивающих использование тестостерона у мальчиков с МДД, он считается стандартом лечения патологической задержки полового развития в детской популяции и рекомендован для лечения глюкокортикоид-индуцированного гипогонадизма у взрослых мужчин.¹⁰² Потенциальные положительные эффекты тестостерона в отношении эмоционального и физического здоровья обычно превосходят потенциальные побочные эффекты, такие как изменения поведения, акне, запах от тела, быстрый скачкообразный рост и закрытие эпифизов. В недавно опубликованном ретроспективном обзоре выявлено, что тестостерон в целом хорошо переносится и воспринимается лицами с МДД и их семьями как полезный препарат.¹⁰³

С целью индукции начала полового созревания заместительную терапию тестостероном следует начинать с низкой дозы и постепенно повышать до заместительных доз, используемых у взрослых, на протяжении нескольких лет. Могут использоваться препараты для внутримышечного применения или топические препараты. У всех лиц следует тщательно контролировать концентрацию тестостерона. У лиц, получающих лечение препаратами тестостерона, следует уделить особое внимание оценке уровней липидов, гемоглобина, гематокрита и глюкозы крови. Развитие побочных эффектов от терапии (негативный эффект в отношении функционального статуса или функции сердца) указывает на необходимость прекращения терапии тестостероном или снижения дозы.

Надпочечниковая недостаточность

Надпочечниковая недостаточность вследствие подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГПН) оси является редким, но жизнеопасным состоянием, которое может развиваться в случае внезапного прекращения применения глюкокортикоидов вследствие заболевания или прекращения применения препарата.¹⁰⁴ Все лица, которым назначены глюкокортикоиды, должны быть проинформированы о признаках, симптомах и ведении адреналового криза и получить рецепты на гидрокортизон для внутримышечного введения в экстренных ситуациях на дому (50 мг для детей в возрасте <2 лет; 100 мг для взрослых или детей ≥2 лет). Также могут потребоваться стрессовые дозы гидрокортизона 50–100 мг/м² в сутки в ситуации тяжелого заболевания, большой травмы или операции лицам, принимающим более 12 мг/м² в сутки преднизона или дефлазакарта. Терапию глюкокортикоидами нельзя прекращать внезапно; вместо этого их дозу необходимо постепенно снижать на протяжении недель и месяцев, чтобы обеспечить возможность восстановления ГПН оси.¹⁰⁵ Подходящим подходом к постепенному снижению дозы глюкокортикоида (стероида) является Протокол стероидной терапии PJ Nicholoff (Рис. 3).³⁶

Гастроэнтерологические и нутриционные аспекты ведения пациентов

У лиц с МДД часто отмечаются изменения в состоянии питания и желудочно-кишечного тракта, включая увеличение или уменьшение массы тела, дисбаланс питательных веществ, нарушение баланса жидкости, снижение плотности костной ткани, нарушение функции глотания, а также контрактуры в области нижней челюсти.¹⁰⁶ Предрасполагающие факторы включают лечение глюкокортикоидами, снижение энергозатрат и неподвижность.¹⁰⁷ Эти нарушения питания могут оказать негативное влияние на дыхательную систему, скелетные мышцы и сердечно-сосудистую систему.

Целью лечебного питания является предотвращение формирования избыточной массы тела или ожирения, а также недостаточного питания путем регулярной оценки роста и массы тела. Задачей лечебного питания является обучение пациента принципам здоровой, сбалансированной диеты с оптимальным потреблением калорий, белка, жидкости и микронутриентов, в особенности кальция и витамина D.

Исследования, посвященные питанию при МДД с точки зрения доказательной медицины, отсутствуют. Рекомендации по питанию, применимые к МДД, таким образом, адаптированы в соответствии с рекомендациями для общей популяции. Группа специалистов, осуществляющая лечение, должна включать сертифицированного диетолога-нутрициолога с достаточным опытом, который должен наблюдать за пациентом с МДД при каждом визите, начиная с момента установления диагноза. В периоды, когда ожидается увеличение или уменьшение массы тела, будет требоваться более частое наблюдение диетологом-нутрициологом. Для лиц, подверженных риску формирования избыточной массы тела, следует проконсультироваться с физическим терапевтом по поводу разработки и проведения безопасных программ физических упражнений. При оценке лиц с подозрением на дисфагию должна назначаться консультация логопеда. Для ведения запоров, гастроэзофагеального рефлюкса и других вопросов, касающихся нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, а также при необходимости установки гастростомы, требуется консультация гастроэнтеролога. На **Рис. 5** представлен алгоритм оценки пи-

Подробнее об Американской академии педиатрии см. <https://www.aap.org/>

Подробнее см. в разделе, посвящённом состоянию костной ткани и лечению остеопороза в части 2 этого обзора.



Рис. 5. Оценка и план вмешательств для решения проблем с питанием, глотанием и нарушениями работы ЖКТ у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

тания, глотания, состояния желудочно-кишечного тракта и проведения необходимой коррекции выявленных нарушений.

Оценка нутритивного статуса и планирование

Во время каждого визита в клинику сертифицированный диетолог-нутрициолог должен оценивать нутритивный статус, отслеживать изменения массы тела и роста и составлять конкретный план питания. Физическое развитие пациента определяется по отношению массы тела к квадрату роста, или индексу массы тела (ИМТ), с последующей перцентильной оценкой в соответствии с возрастом. Если из-за невозможности измерения роста ИМТ подсчитать невозможно, следует использовать перцентили соответствия массы тела возрасту. У лиц с МДД состав тела изменен, поэтому использование стандартных диаграмм роста не является оптимальным.

Пациентам и членам их семей следует придерживаться здоровой, сбалансированной пищи в соответствии с дей-

ствующими Рекомендациями по правильному питанию для граждан США (Dietary Guidelines for Americans).¹⁰⁸

Следует сделать особый акцент на потреблении достаточного количества жидкости с целью предотвращения обезвоживания, которое повышает риск запоров и нарушение функции почек.¹⁰⁹ В Панели 3 предложен общий план ПИТАНИЯ для пациентов с МДД.¹¹⁰

Оценка состояния костной ткани требует ежегодного мониторингования уровня кальция, поступающего с пищей, и определения концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке. Согласно руководствам Национальной медицинской академии США (Institute of Medicine), если количество кальция, получаемого с пищей, меньше рекомендуемого для данного возраста или если уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке менее 30 нг/мл, следует обеспечить адекватное поступление кальция и витамина D с пищей и пищевыми добавками.¹¹⁴ Дополнительные подробности см. в разделе, посвященном состоянию костной ткани и лечению остеопороза в **части 2** этого обзора.

Панель 3. План питания

Этот общий нутриционный план, который создан по рекомендациям для здоровой в целом популяции и не является специфическим для пациентов с МДД, предоставляет метод оценки потребностей человека в калориях, белках, жидкости и микронутриентах на основе стандартных диетологических данных об их потреблении. Чтобы ежедневно обеспечивать организм необходимыми питательными веществами и при этом свести к минимуму риск хронических заболеваний, рацион взрослого человека должен состоять из углеводов (45–65 % общего количества калорий), жиров (20–35 %) и белков (10–35 %). Допустимые диапазоны для детей аналогичны таковым для взрослых, за исключением того, что новорожденным и детям младшего возраста требуется несколько большая доля жира в рационе питания.¹¹⁰

Общие потребности в калориях

Суммарная потребность в калориях основана на общих затратах энергии, которые равны расходу энергии в покое (resting energy expenditure; REE), умноженному на коэффициент физической активности.

Наиболее точный показатель REE можно получить при помощи непрямой калориметрии, однако у получающих лечение стероидами мальчиков с МДД (в возрасте 10–17 лет) REE также можно оценить по уравнению Шофилда в зависимости от массы тела (REE [килокалории] = [17-7 x масса тела в кг + 657] x 4-182/1000).¹¹¹ Вследствие снижения физической активности, которое сопровождается утратой способности к ходьбе, возможно существенное снижение потребности в калориях, и значение REE в фазе перед утратой способности к ходьбе может быть еще ниже этого значения REE.

Значения коэффициентов физической активности у мальчиков в возрасте 3–18 лет в зависимости от активности: сидячий образ жизни (1,00), малоактивный (1,13), активный (1,26) и очень активный (1,42).

Расчетное потребление энергии или калорий необходимо уменьшить в случае, если исходно назначенное количество

энергии или калорий не приводит к поддержанию массы тела или к снижению массы тела. Если целью является увеличение массы тела, расчетное потребление энергии или калорий необходимо увеличить.

Белки

Рекомендованная норма потребления белка различается у мальчиков и мужчин в зависимости от возраста: норма потребления с пищей 0,95 г/кг массы тела рекомендована для детей в возрасте 4–13 лет; 0,85 г/кг в сутки рекомендовано детям в возрасте 14–18 лет; и 0,80 г/кг в сутки рекомендовано мужчинам в возрасте 19 лет или старше.

Жидкость

Рекомендованное потребление жидкости (суммарно все напитки, включая питьевую воду) основано на массе тела или возрасте.

Согласно методу поддержания водного баланса Holliday-Segar¹¹², по весу рекомендуется потребление 100 мл/кг массы тела детям с массой тела 1–10 кг; 1000 мл + 50 мл на каждый килограмм сверх 10 кг детям с массой тела 10–20 кг; и 1500 мл + 20 мл на каждый килограмм сверх 20 кг для детей и взрослых лиц с массой тела более чем 20 кг.

Исходя из возраста значения суточного стандартного потребления жидкости с пищей составляют 1,2 л (приблизительно 5 чашек) для мальчиков и девочек в возрасте 4–8 лет; 1,8 л (приблизительно 8 чашек) для мальчиков в возрасте 9–13 лет; 2,6 л (приблизительно 11 чашек) для мальчиков в возрасте 14–18 лет; и 3,0 л (приблизительно 13 чашек) для мужчин в возрасте 19 лет или старше.

Микронутриенты

Следует соблюдать рекомендованную по возрасту норму потребления с пищей,¹¹³ Исключение составляет недостаточность витамина D, которая определяется как концентрация 25-гидроксивитамина D менее чем 30,0 нг/мл. В случае низкого поступления калорий необходимо применение поливитаминов или минеральных добавок.

Нутриционные риски, специфичные для МДД

Пациенты с МДД подвержены риску ожирения в детстве и юности, но по мере взросления повышается риск недостаточности ПИТАНИЯ, велика вероятность недоедания (приложение).^{115, 116} В раннем детстве на фоне терапии глюкокортикоидами повышается риск избыточной массы тела или ожирения вследствие повышения аппетита и потребления калорий, а также задержки натрия и жидкости. Утрата способности к ходьбе приводит к снижению активности, которое уменьшает потребность в калориях и повышает риск избыточной массы тела или ожирения.

Для преодоления этих рисков врач должен разработать план ПО ПИТАНИЮ, который включает рекомендации по калорийности пищи, количеству потребляемого белка, микронутриентов и жидкости (Панель 3). Потребность в калориях оценивается путем расчета расхода энергии в покое с коррекцией по уровню активности (Панель 3). Правильное питание, рекомендуемое Комитетом по питанию Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition) для предотвращения ожирения, должно соблюдаться всей семьей (приложение).¹¹⁷ Если у пациента избыточный вес, следует создать план по его коррекции, который будет направлен как на ИЗМЕНЕНИЯ диеты, так и на повышение физической активности.

Нарушение функции глотания (дисфагия) является распространенным и быстро прогрессирующим явлением у пациентов с МДД. Важна оценка дисфагии, которая должна проводиться регулярно.¹¹⁸ В ходе опроса следует обращать особое внимание на замечаемые пациентом нарушения глотания жидкости и твердой пищи, ощущение застревания пищи в горле ВО время приёма обычной пищи, а также влияние процесса приема пищи на качество жизни.¹¹⁹ Если пациент утвердительно отвечает на скрининговые вопросы, следует провести консультацию логопеда для более комплексной оценки, которая включает видеофлюороскопическое исследование акта глотания.¹²⁰

Непреднамеренная потеря массы тела происходит до и при появлении клинических симптомов дисфагии. В результате сложностей с приёмом пищи и прогрессирования заболевания, ИМТ и перцентили веса могут изменяться от показателей избыточной массы тела и ожирения до нормальных значений или недостаточного питания, а также истощения. Вопросы ухода, связанные со снижением риска недостаточной массы тела и недоедания в течение этого переходного периода, рассмотрены в приложении.

Обсуждение вопроса питания через гастростому, начатое предварительно и продолжающееся на разных стадиях, может обеспечить своевременное проведение вмешательства, как только появятся клинические показания. Семья и группа специалистов, осуществляющая ведение пациента, должны рассматривать установку гастростомы как необходимое и полезное вмешательство в случаях, когда прогрессирующая слабость препятствует самостоятельному приему пищи и глотанию. Показания

к установке гастростомы включают нарушения питания, которые не корректируются увеличением приема пищи через рот, диагностированную умеренную или тяжелую дисфагию, а также неспособность поддерживать адекватный водный баланс. Питание через гастростому приводит к стабилизации или к улучшению нутритивного статуса у пациентов с МДД с недостаточным питанием.¹²¹ Оценка положительных эффектов питания через гастростому должна обсуждаться в контексте рисков операции по её установке со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой систем и возможных анестезиологических осложнений.

Распространенные проблемы со стороны ЖКТ

Очень частым осложнением МДД является запор.¹²² Факторы риска включают снижение времени толстокишечного транзита, бездвиженность, слабость мышц брюшной стенки и обезвоживание (Панель 3). Может потребоваться ежедневное лечение осмотическими слабительными, такими как полиэтиленгликоль, гидроксид магния, или лактулоза. В случае возникновения калового завала могут помочь клизмы.

Факторы риска гастроэзофагеального рефлюкса при МДД включают нарушение моторики пищевода, удлинение времени опорожнения желудка, терапию глюкокортикоидами и сколиоз.¹²³ Лечение гастроэзофагеального рефлюкса состоит в подавлении секреции соляной кислоты в желудке при помощи антагонистов H₂ – гистаминовых рецепторов, таких как ранитидин, или ингибиторов протонной помпы, таких как лансопризол или омепразол. Положительные эффекты применения ингибиторов протонной помпы необходимо сопоставить с потенциальными рисками, включающими повышенную частоту возникновения внебольничной пневмонии, хронической болезни почек и переломов костей.^{124, 125} Диета включает частое дробное питание и рацион со сниженным содержанием жиров.

По мере прогрессирования слабости скелетных мышц у лиц с МДД возможно возникновение задержки опорожнения желудка (гастропареза),¹²³ что может привести к постпрандиальной боли в животе, тошноте, рвоте, быстрой насыщаемости и снижению аппетита. Время опорожнения желудка можно оценить с помощью радиоизотопного исследования. Варианты лечения включают изменение рациона питания, фармакотерапию и постпрандиальное питание через гастроеюнальный зонд.

Выводы и направления дальнейших исследований

В **части 1** данного трехчастного обновления комплексного обзора лечения МДД мы представили рекомендации по диагностике, а также нейромышечным, реабилитационным, эндокринным и гастроэнтерологическим аспектам ведения пациентов. Особо выделены новые аспекты лечения, которые включают рекомендации по ведению женщин-носительниц МДД; обзор новых молекулярных и генетических вариантов терапии; достижения в оценке

возможностей реабилитации и появление модифицированных, технологически более совершенных методов реабилитации; новые рекомендации по эндокринным нарушениям, возникающим во время роста, полового созревания, а также включающим недостаточность надпочечников; а также новые представления о прогнозировании и ведении специфических для МДД нутриционных осложнений, таких как ожирение в связи с лечением глюкокортикоидами или утратой способности к ходьбе, а также нарушения питания на поздних стадиях МДД.

Возможность скрининга новорожденных и ожидаемое появление генетических и молекулярных болезнь-модифицирующих вариантов лечения МДД означают, что в будущем все более важным станет более раннее начало лечения. Однако при принятии решений о внедрении скрининга новорожденных на МДД ключевым фактором станут оптимальные сроки начала новых вариантов лечения. Вероятно, клинически доступными станут неинвазивные методы пренатальной диагностики МДД, позволяющие как можно раньше определить МДД у плода женщины без отягощенного семейного анамнеза.¹²⁶

Становятся доступными новые варианты лечения, восстанавливающие биосинтез дистрофина, и ожидается появление еще большего количества таких вариантов; также появляется все больше данных о наилучших схемах лечения глюкокортикоидами у пациентов с МДД.¹⁵ В будущем понадобятся новые комплексные обзоры лечения, направленные на установление роли новых составляющих плана ведения МДД, в особенности в контексте доказанного положительного эффекта долгосрочной глюкокортикоидной терапии.

Когда будут доказаны безопасность и эффективность некоторых из этих новых вариантов лечения, лечение МДД можно будет персонализировать, выбирая наилучшую комбинацию вариантов лечения для каждой конкретной мутации каждого конкретного пациента. Что касается эндокринологических аспектов ведения, то необходимо проведение РКИ, направленных на лучшее выявление рисков и положительных эффектов терапии гормоном роста и тестостероном, а также на выявление наилучших показаний к их применению, сроков применения и схем дозирования.

Продолжается разработка улучшенных клинических и функциональных оценок реабилитационного ведения пациентов, с учетом того, что эти оценки будут применимы на протяжении всей жизни пациентов. По мере развития технологий, вероятно, оценка новых вариантов лечения все в большей мере будет производиться путем мониторинга активности в сочетании с количественным определением новых клинически значимых биомаркеров.¹²⁷ Робототехника и другие быстро развивающиеся достижения технологии помогут повысить независимость пациентов, увеличить их участие в общественной жизни и улучшить качество жизни. Появляющиеся новые варианты лечения, такие как препараты, восстанавливающие биосинтез дистрофина, могут улучшить переносимость и физических нагрузок и их безопасность. Вмешательства, проводимые физическими терапевтами, эрготерапевта-

ми, логопедами и ортезистами, в сочетании с новыми технологиями приведут к оптимизации мышечно-скелетных аспектов ведения пациентов и функционирования.¹²⁸

Наконец, в том, что касается аспектов питания и нарушения работы ЖКТ, необходимы исследования по определению расхода энергии в покое (измеряемого путем непрямой калориметрии) и общего потребления энергии (измеряемого методом с использованием воды, меченой двумя изотопами) с целью определения расхода энергии или потребностей в килокалориях у лиц с МДД. Специфические стратегии питания, такие как обогащенные белком или фруктозой продукты, либо добавки с аминокислотами с разветвленной цепью,¹²⁹ а также влияние нутритивного статуса на исход МДД (ожидаемая продолжительность жизни, функционирование и качество жизни) нуждаются в дальнейших исследованиях. Необходимы дополнительные исследования по разработке специфических для МДД диаграмм роста, а также точные методики по определению боди-композиции у пациентов с МДД. Для определения наиболее достижимых стратегий профилактики и ведения ожирения, включая фармакологические варианты, у мальчиков с МДД следует использовать уникальные детерминанты ожирения. Разработка безопасных и эффективных схем физической активности может положительным образом повлиять на нутритивный статус, мобильность и социальную вовлеченность пациентов с МДД на протяжении всей их жизни.

Группа авторов

DJB, KB, CMB, SDA, AB, DB, LEC, PRC, SH, SP, NS, JT, KRW, LMW и DRW внесли интеллектуальный вклад в разработку плана исследования, получение и интерпретацию данных, изучение литературы, написание обзора и принятие решения о публикации. DJB при помощи CMB и NS составил предварительный вариант, осуществил редактирование статьи и одобрил заключительную версию.

Координационный комитет Рабочей группы по составлению комплексного обзора лечения (Care Considerations Working Group; CCWG) МДД

S D Аркоп, А К Олсон (Детская больница Сиэтла, Сиэтл, штат Вашингтон, США); J Bolen, A Herron, N Street (группа по редким заболеваниям и исходам в отношении здоровья, Национальный центр врожденных дефектов и нарушений развития, Центры по контролю и профилактике заболеваний, США, Атланта, штат Джорджия, США); D J Birnkrant (медицинский центр MetroHealth, Университет Кейс Вестерн Резерв, г. Кливленд, штат Огайо, США); D Brumbaugh, D Matthews (Детская больница Колорадо, Аврора, штат Колорадо, США); K Bushby (центр исследований мышечной дистрофии им. Джона Уолтона, Институт генетической медицины, Ньюкаслский университет, г. Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания); L E Case (врач отделения лечебной физкультуры, отделение ортопедии, медицинский факультет Университета Дьюка, г. Дарем, штат Северная Каролина, США); P R Clemens (Кафедра неврологии, Университет Питтсбургской медицинской школы, и неврологическая служба, Медицинский центр службы по делам ветеранов, г. Питтсбург, штат Пенсильвания, США); L Cripe, G Noritz (Национальная детская больница, Университет штата

Огайо, г. Колумбус, штат Огайо, США); V Swik (Ассоциация мышечной дистрофии, Чикаго, штат Иллинойс, США); P Furlong, A Kennedy, K Kinnett (Родительский проект мышечной дистрофии, г. Хаккенсак, штат Нью-Джерси, США); A Gulyas (Больничная система западного Мэриленда, г. Гаджерстаун, штат Мэриленд, США); S Hadjiyannakis, L M Ward (Отделение эндокринологии и метаболизма, Детская больница Восточного Онтарио и Университет Оттавы, Оттава, Онтарио, Канада); S Pandya (Рочестерский университет, г. Рочестер, штат Нью-Йорк, США); J Poysky (Бейлорский медицинский колледж, Хьюстон, штат Техас, США); J Scott (Бюро здоровья матери и ребенка, г. Роквиль, штат Мэриленд, США); J Tomezsko (Консультация по медицинскому питанию при Медиа ЛЛС, а также Детская больница Филадельфии, г. Филадельфия, штат Пенсильвания, США); K R Wagner (Институт Кеннеди Кригера и Медицинская школа Джона Хопкинса, г. Балтимор, штат Мэриленд, США).

Члены комитета Рабочей группы по составлению комплексного обзора лечения (Care Considerations Working Group; C CWG) МДД

Кардиологические аспекты ведения пациентов: L Cripe (председатель), N Kertesz, K Hor (Национальная детская больница, Университет штата Огайо, г. Колумбус, штат Огайо, США); A K Olson (сопредседатель; Детская больница Сэтла и Университет Вашингтонской Медицинской школы, г. Сизтл, штат Вашингтон, США); P Eghtesady (Детская больница Сент-Луиса, Медицинская школа Вашингтонского университета, Сент-Луис, штат Миссури, США); J Finder (Детская больница Питтсбурга, Университет Питтсбурга, Медицинская школа, г. Питтсбург, штат Пенсильвания, США); D P Judge (Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, штат Южная Каролина, США); K Kinnett (Родительский проект мышечной дистрофии, г. Хаккенсак, штат Нью-Джерси, США); E M McNally (Северно-западный Университет, Медицинская школа Фейнберг, г. Чикаго, штат Иллинойс, США); S Ramam (Университет штата Огайо, г. Колумбус, штат Огайо, США); W R Thompson (Больница Джона Хопкинса, г. Балтимор, штат Мэриленд, США); K R Wagner (Институт Кеннеди Кригер и Медицинская школа Джона Хопкинса, г. Балтимор, штат Мэриленд, США).

Диагностика: P R Clemens (председатель; Кафедра неврологии, Университет Питтсбурга, Медицинская школа, а также неврологическая служба, Медицинский центр службы по делам ветеранов, г. Питтсбург, штат Пенсильвания, США); A Ferlini (Университет Феррары, Феррара, Италия); L Morgenroth (Therapeutic Research in Neuromuscular Disorders Solutions, г. Кенсингтон, штат Мэриленд, США); J Scott (Бюро здоровья матери и ребенка, г. Роквиль, штат Мэриленд, США).

Эндокринные аспекты ведения и аспекты, связанные со здоровьем костной ткани: L M Ward (председатель), S Hadjiyannakis (сопредседатель; Отделение эндокринологии и метаболизма, Детская больница Восточного Онтарио и Университет Оттавы, Оттава, Онтарио, Канада); H McMillan (Детская больница Восточного Онтарио, Оттава, Онтарио, Канада); G Noritz (Национальная детская больница, Государственный университет штата Огайо, г. Колумбус, штат Огайо, США); D R Weber (Детская больница Голиано, Университет Рочестера, Медицинская и стоматологическая школа, г. Рочестер, штат Нью-Йорк, США).

Гастроэнтерологические и нутриционные аспекты ведения пациентов: J Tomezsko (председатель; Консультация по медицинскому питанию при Медиа ЛЛС, а также Детская больница Филадельфии

[вышел на пенсию с сохранением частичной занятости], г. Филадельфия, штат Пенсильвания, США); D Brumbaugh (сопредседатель), L Watne (Детская больница Колорадо, Аврора, штат Колорадо, США); F Gottrand (Больница Жанн де Фландр, Лилльский университет, CHRU Lille, Франция); A Gulyas (Больничная система западного Мэриленда, г. Гаджерстаун, штат Мэриленд, США); A Kaul (Медицинский центр Детской больницы Цинциннати, г. Цинциннати, штат Огайо, США); J Larson (Jacqueline Larson and Associates, Ньюпорт Бич, штат Калифорния, США).

Нейромышечные аспекты ведения: K R Wagner (председатель; Институт Кеннеди Кригер и Медицинская школа Джона Хопкинса, г. Балтимор, штат Мэриленд, США); K Bushby (сопредседатель; Центр исследования мышечной дистрофии Джона Уолтона, Институт генетической медицины, Ньюкаслский университет, г. Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания); D Biggar (Реабилитационная больница Голланд Блурвью Кидс, Торонто, Онтарио, Канада); R Finkel (Система детского здравоохранения Немурс, г. Орlando, штат Флорида, США); F Leigh (Массачусетская больница общего профиля и Гарвардская Медицинская школа, г. Кембридж, штат Массачусетс, США).

Ортопедические и хирургические аспекты ведения: S D Arkon (председатель; Отделение реабилитационной медицины, Детская больница Сизтла, г. Сизтл, штат Вашингтон, США); B A Almap (сопредседатель; Отделение хирургической ортопедии, Медицинский центр Университета Дьюка, г. Дарем, штат Северная Каролина, США); D J Birnkrant (Медицинский центр MetroHealth, Университет Кейс Вестерн Резерв,

Кливленд, штат Огайо, США); R Fitch (Система здравоохранения Университета Дьюка, г. Дарем, штат Северная Каролина, США); R Lark (Университет Дьюка, г. Дарем, штат Северная Каролина, США); W Mackenzie (Детская больница Немурс / Альфреда Ай Дюпона, г. Вилмингтон, штат Делавер, США); M D Sussman (Детская больница Шрайнера, г. Портленд, штат Орегон, США); N Weidner (Медицинский центр Детской больницы Цинциннати, г. Цинциннати, штат Огайо, США).

Роль первичного звена и ведение неотложных состояний: G Noritz (председатель; Национальная детская больница, Университет штата Огайо, г. Колумбус, штат Огайо, США); J Nagawa (сопредседатель; Детская больница UCSF Benioff, г. Окленд, штат Калифорния, США); S D Arkon (Отделение реабилитационной медицины, Детская больница Сизтла, г. Сизтл, штат Вашингтон, США); D J Birnkrant (Медицинский центр MetroHealth, Университет Кейс Вестерн Резерв, г. Кливленд, штат Огайо, США); K Kinnett (Родительский проект мышечной дистрофии, г. Хаккенсак, штат Нью-Джерси, США); F Racca (Общая больница Александрии, Александрия, Италия); E Vroom (Родительский проект Дюшенн, Нидерланды, г. Амстердам, Нидерланды).

Психо-социальные аспекты ведения пациентов: J Poysky (председатель; Бэйлорский медицинский колледж, г. Хьюстон, штат Техас, США); K Kinnett (сопредседатель), M Damiani (Родительский проект мышечной дистрофии, г. Хаккенсак, штат Нью-Джерси, США); M K Colvin (Массачусетская общая больница и Гарвардская медицинская школа, г. Бостон, штат Массачусетс, США); M Gibbons (Детская больница Колорадо, г. Аврора, штат Колорадо, США); J Hoskin (Университет Восточного Лондона, г. Лондон, Великобритания); S Moreland (Бэйлорский медицинский колледж, г. Хьюстон, штат Техас, США); C J Trout (Университет Айовы, г. Айова-сити, штат Айова, США); N Weidner (Медицинский

центр детской больницы Цинциннати, г. Цинциннати, штат Огайо, США).

Реабилитационные аспекты ведения пациентов: L E Case (председатель; врач отделения лечебной физкультуры, отделение ортопедии, Медицинская школа Университета Дьюка, г. Дарем, Штат Северная Каролина, США); S Pandya (сопредседатель; Рочестерский университет, г. Рочестер, штат Нью-Йорк, США); S D Аркоп (Отделение реабилитационной медицины, Детская больница Сиэтла, г. Сиэтл, штат Вашингтон, США); M Eagle (Ньюкаслский университет, г. Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания); A Gulyas (Больничная система Западного Мэриленда, г. Гаджерстаун, штат Мэриленд, США); L Juel (Система здравоохранения Университета Дьюка и Детская больница Леннокс Бейкер, г. Дарем, штат Северная Каролина, США); D Matthews (Детская больница Колорадо, г. Аврора, штат Колорадо, США); R A Newton (Система здравоохранения Университета Дьюка, г. Дарем, штат Северная Каролина, США), H F Posselt (Мышечная дистрофия – Квинсленд, Австралия).

Респираторные аспекты ведения пациентов: D J Birnkrant (председатель; Медицинский центр MetroHealth, Университет Кейс Вестерн Резерв, г. Кливленд, штат Огайо, США); D W Sheehan (сопредседатель; Детская больница Ойшей, Университет в Буффало, Государственный университет Нью-Йорка, г. Буффало, штат Нью-Йорк, США); J O Benditt (Университет Вашингтона, г. Сиэтл, штат Вашингтон, США); M Eagle (Ньюкаслский университет, г. Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания); J D Finder (Детская больница Питтсбурга, Университет Питтсбурга, Медицинская школа, г. Питтсбург, штат Пенсильвания, США); J T Kissel (Медицинский центр Университета штата Огайо, г. Колумбус, штат Огайо, США); R M Kravitz (Медицинская школа Университета Дьюка, г. Дарем, штат Северная Каролина, США); H Sawhney (Медицинский центр Детской больницы Цинциннати, г. Цинциннати, штат Огайо, США); R Shell (Национальная детская больница, Медицинский центр Университета Штата Огайо, г. Колумбус, штат Огайо, США); M D Sussman (Больница для детей Шрайнера, г. Портленд, штат Орегон, США); L F Wolfe (Северо-западный Университет, г. Чикаго, штат Иллинойс, США).

Преемственность лечения: C J Trout (председатель; Университет штата Айова, Айова-сити, штат Айова, США); A Kennedy (сопредседатель; Родительский проект мышечной дистрофии, г. Хаггенсак, штат Нью-Джерси, США); L E Case (врач отделения лечебной физкультуры, отделение ортопедии, Университет Дьюка, Медицинская школа, г. Дарем, штат Северная Каролина, США); P R Clemens (кафедра неврологии, Медицинская школа Питтсбургского университета, а также неврологическая служба Медицинского центра Управления по делам ветеранов, г. Питтсбург, штат Пенсильвания, США); G Noritz (Национальная детская больница, Университет штата Огайо, г. Колумбус, Огайо, США); M Ritzo (Детский национальный медицинский центр, г. Вашингтон, округ Колумбия, США); E Vroom (Родительский проект Дюшенн – Нидерланды, г. Амстердам, Нидерланды); K R Wagner (Институт Кеннеди Криген и Медицинская школа Джона Хопкинса, г. Балтимор, штат Мэриленд, США).

Декларация интересов

DJB являлся платным консультантом Hill-Rom Corporation и владельцем патентов США (8651107, 8844530 и 9795752)

на респираторные устройства, а также на связанные с ними международные патенты и заявки на патенты. KB являлась консультантом Solid Ventures, Catabasis, LGC Ltd, Bristol-Myers Squibb, PTC therapeutics, GLC Research, Eli Lilly и Publicis Life Brands Resolute; она получала поддержку в виде грантов от PTC Therapeutics. SDA является главным исследователем многоцентровых клинических исследований, спонсируемых PTC Therapeutics и Sarepta Pharmaceuticals. LEC получала персональные гонорары за выступления и участие в исследованиях, поддерживавшихся Genzyme Corporation of Sanofi; она участвовала в исследованиях CINRG (Cooperative International Neuromuscular Research Group), Enobia Pharma Inc/Alexion, Robertson Foundation, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Valerion, Pfizer, Prosensa, BioMarin, Ionis, Ultragenyx, Roivant Sciences, Therapeutic Research in Neuromuscular Disorders Solutions, NS Pharma и Marcus Foundation. PRC получал персональные гонорары от Pfizer за работу в комитете по мониторингу данных и безопасности и за консультации по вопросам дизайна исследований, а также от NS Pharma за подготовку документации для FDA; он получал поддержку в виде грантов от Amicus, NS Pharma и Sanofi/Genzyme; также он получал поддержку для посещения конференций от Sanofi/Genzyme. KRW является платным консультантом Myotherix и получал финансирование исследований от Sarepta, Pfizer и Roche. LMW получал поддержку в виде грантов и гонораров от Novartis и Amgen. DRW является платным консультантом Health Research Inc и Marathon Pharmaceuticals. Все остальные авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Мы благодарим Sharon Barrell и Danielle Hennis (RTI International) за редакционную и графическую поддержку соответственно, а также Adrienne Herron и Julie Bolen (US Centers for Disease Control and Prevention [CDC]) за их вклад в разработку и проведение данного проекта, а также за обзор рукописи. Данная работа поддерживалась CDC по контракту 200-2007-22644-023. CDC предоставлялись гонорары и возмещение транспортных расходов членам комитета для посещения заседаний с личным присутствием. Финансирование предоставлялось в соответствии с Актом о лечении и уходе при мышечной дистрофии (Muscular Dystrophy Care and Treatment Act), законодательным документом, который призывает CDC к сотрудничеству с профессиональными организациями и сообществами пациентов в области разработки, выпуска, а также регулярного пересмотра и обновления комплексных обзоров лечения мышечной дистрофии Дюшенна. Результаты и выводы, представленные в данной статье, сделаны авторами и не обязательно отражают официальную позицию CDC или точки зрения Службы по делам ветеранов (Department of Veterans Affairs) или правительства США.

Список литературы

- 1 Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 79.
- 2 Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2012; 71: 304-13.
- 3 Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet* 2013; 21:1049-53.
- 4 Guiraud S, Chen H, Burns DT, Davies KE. Advances in genetic therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Exp Physiol* 2015; 100:1458-67
- 5 Van Ruiten H, Bushby K, Guglieri M. State of the art advances in Duchenne muscular dystrophy. *EMJ* 2017; 2: 90-99.
- 6 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al, for the DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010; 9: 77-93.
- 7 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al, for the DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; 9:177-89.
- 8 TREAT-NMD. Family guide in different languages. 2016. <http://www.treat-nmd.eu/dmd/care/family-guide/translations/> (accessed March 8, 2016).
- 9 McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al, and the Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute, and Parent Project Muscular Dystrophy. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation* 2015; 131:1590-98.
- 10 Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, et al. The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 739-18.
- 11 Passamano L, Taglia A, Palladino A, et al. Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol* 2012; 31:121-25.
- 12 Saito T, Kawai M, Kimura E, et al. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscul Disord* 2017; 27:107-14.
- 13 Shimizu-Motohashi Y, Miyatake S, Komaki H, Takeda S, Aoki Y. Recent advances in innovative therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy: from discovery to clinical trials. *Am J Transl Res* 2016; 8: 2471-89.
- 14 Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2016; 87: 2123-31.
- 15 Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, et al. Developing standardized corticosteroid treatment for Duchenne muscular dystrophy. *Contemp Clin Trials* 2017; 58: 34-39.
- 16 Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86:465-72.
- 17 Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method user's manual. Santa Monica, CA: RAND, 2001.
- 18 Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, et al. Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr* 2009; 155: 380-85.
- 19 Mirski KT, Crawford TO. Motor and cognitive delay in Duchenne muscular dystrophy: implication for early diagnosis. *J Pediatr* 2014; 165:1008-10.
- 20 Sansovic I, Barisic I, Dumic K. Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method. *Biochem Genet* 2013; 51:189-201.
- 21 Hegde MR, Chin EL, Mülle JG, Okou DT, Warren ST, Zwick ME. Micro array-based mutation detection in the dystrophin gene. *Hum Mutat* 2008; 29:1091-99.
- 22 Ankala A, da Silva C, Gualandi F, et al. A comprehensive genomic approach for neuromuscular diseases gives a high diagnostic yield. *Ann Neurol* 2015; 11: 206-14.
- 23 Wang Y, Yang Y, Liu J, et al. Whole dystrophin gene analysis by next-generation sequencing: a comprehensive genetic diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Mol Genet Genomics* 2014; 289:1013-21.
- 24 Wei X, Dai Y, Yu P, et al. Targeted next-generation sequencing as a comprehensive test for patients with and female carriers of DMD/ BMD: a multi-population diagnostic study. *Eur J Hum Genet* 2014; 22:110-18.
- 25 Okubo M, Minami N, Goto K, et al. Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations. *J Hum Genet* 2016; 61:483-89.
- 26 American Medical Association. Opinion 2.138—genetic testing of children. 1996. <http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-ethics/code-medical-ethics/opinion2138.page> (accessed March 28, 2016).
- 27 Dubowitz V. Screening for Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1976; 51: 249-51.
- 28 Ellis JA, Vroom E, Muntoni F. 195th ENMC International Workshop: Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy 14-16th December, 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 682-89.
- 29 Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006; 8 (suppl): 1S-11S.
- 30 Wood MF, Hughes SC, Hache LP, et al. Parental attitudes toward newborn screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2014; 49: 822-28.
- 31 Chung J, Smith AL, Hughes SC, et al. Twenty-year follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2016; 53: 570-78.

- 32 Henricson E, Abresch R, Han JJ, et al. The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLoS Curr* 2013; 5.
- 33 Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, et al. 24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2013; 8: e52512.
- 34 Mayhew AG, Cano SJ, Scott E, et al, and the North Star Clinical Network for Neuromuscular Disease. Detecting meaningful change using the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55:1046-52.
- 35 McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013; 48: 343-56.
- 36 Kinnett K, Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker muscular dystrophy and adrenal suppression. *PLoS Curr* 2017; 9: ecurrents.md.dl8deef7dac96edl35e0dc8739917b6e.
- 37 Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, Biggar WD, Alman BA. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95:1057-61.
- 38 Merlini L, Gennari M, Malaspina E, et al. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up. *Muscle Nerve* 2012; 45: 796-802.
- 39 Lamb MM, West NA, Ouyang L, et al. Corticosteroid treatment and growth patterns in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2016; 173: 207-13.e3.
- 40 Griggs RC, Herr BE, Reha A, et al. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: major variations in practice. *Muscle Nerve* 2013; 48:27-31.
- 41 Bello L, Gordish-Dressman H, Morgenroth LP, et al, and the CINRG Investigators. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology* 2015; 85:1048-55.
- 42 Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, et al. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2011; 11\ 4AA-52.
- 43 Bushby K, Finkel R, Wong B, et al, and the PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014; 50:477-87.
- 44 McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al, and the Clinical Evaluator Training Group and the ACT DMD Study Group. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:1489-98.
- 45 Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, et al, and the Eteplirsen Study Group and Telethon Foundation DMD Italian Network. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2016; 79: 257-71.
- 46 Guiraud S, Davies KE. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Pharmacol* 2017; 34: 36-18.
- 47 McAdam LC, Mayo AL, Alman BA, Biggar WD. The Canadian experience with long-term deflazacort treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol* 2012; 31:16-20.
- 48 Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, et al, and the CINRG Investigators. 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 other commonly used clinical trial outcome measures. *Muscle Nerve* 2013; 48: 55-67.
- 49 Connolly AM, Florence JM, Craddock MM, et al, and the MDA DMD Clinical Research Network. Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 529-39.
- 50 De Sanctis R, Pane M, Sivo S, et al. Suitability of North Star Ambulatory Assessment in young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2015; 25:14-18.
- 51 Mayhew A, Mazzone ES, Eagle M, et al. Development of the performance of the upper limb module for Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55:1038^1-5.
- 52 Lowes LP, Alfano LN, Crawfis R, et al. Reliability and validity of active-seated: an outcome in dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2015; 52: 356-62.
- 53 Lee HN, Sawnani H, Horn PS, Rybalsky I, Relucio L, Wong BL. The performance of the upper limb scores correlate with pulmonary function test measures and Egen Klassifikation scores in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2016; 26: 264-71.
- 54 Jeannot PY, Aminian K, Bloetzer C, Najafi B, Paraschiv-Ionescu A. Continuous monitoring and quantification of multiple parameters of daily physical activity in ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15:40-47.
- 55 Mayhew A, Cano S, Scott E, Eagle M, Bushby K, Muntoni F. Moving towards meaningful measurement: Rasch analysis of the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 535-42.
- 56 McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013; 48: 357-68.
- 57 Bartels B, Pangalila RF, Bergen MP, Cobben NA, Stam HJ, Roebroek ME. Upper limb function in adults with Duchenne muscular dystrophy. *J Rehabil Med* 2011; 43: 770-75.
- 58 Pane M, Mazzone ES, Fanelli L, et al. Reliability of the Performance of Upper Limb assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 201-06.
- 59 Pangalila RF, van den Bos GA, Bartels B, Bergen M, Stam HJ, Roebroek ME. Prevalence of fatigue, pain, and affective disorders in adults with Duchenne muscular dystrophy and

- their associations with quality of life. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96:1242-47
- 60 Sienko Thomas S, Buckon CE, Nicorici A, Bagley A, McDonald CM, Sussman MD. Classification of the gait patterns of boys with Duchenne muscular dystrophy and their relationship to function. *J Child Neurol* 2010; 25:1103-09.
- 61 Buckon C, Sienko S, Bagley A, et al. Can quantitative muscle strength and functional motor ability differentiate the influence of age and corticosteroids in ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy? *PLoS Curr* 2016; published online July 8. DOI:10.1371/currents.md.lced64dff945f8958221fddcd4ee60b0.
- 62 Larkindale J, Abresch R, Aviles E, et al. Duchenne Regulatory Science Consortium meeting on disease progression modeling for Duchenne muscular dystrophy. *PLoS Curr* 2017; 9.
- 63 Goemans N, van den Hauwe M, Wilson R, van Impe A, Klingels K, Buyse G. Ambulatory capacity and disease progression as measured by the 6-minute-walk-distance in Duchenne muscular dystrophy subjects on daily corticosteroids. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 618-23.
- 64 Pane M, Mazzone ES, Sivo S, et al. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One* 2014; 9: e108205.
- 65 Pane M, Mazzone ES, Sormani MP, et al. 6 minute walk test in Duchenne MD patients with different mutations: 12 month changes. *PLoS One* 2014; 9: e83400.
- 66 Bello L, Kesari A, Gordish-Dressman H, et al. Genetic modifiers of ambulation in the Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study. *Ann Neurol* 2015; 11: 684-96.
- 67 Goemans N, Vanden Hauwe M, Signorovitch J, Swallow E, Song J, and the Collaborative Trajectory Analysis Project (CTAP). Individualized prediction of changes in 6-minute walk distance for patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2016; 11: e0164684.
- 68 Ricotti V, Ridout DA, Pane M, et al, and the UK NorthStar Clinical Network. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:149-55.
- 69 Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, et al. Health-related quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy: a multinational, cross-sectional study. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58: 508-15.
- 70 Reid DT, Renwick RM. Preliminary validation of a new instrument to measure life satisfaction in adolescents with neuromuscular disorders. *Int J Rehabil Res* 1994; 17:184-88.
- 71 Reid DT, Renwick RM. Relating familial stress to the psychosocial adjustment of adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Int J Rehabil Res* 2001; 24: 83-93.
- 72 Narayanaswami P, Dubinsky R, Wang D, et al. Quality improvement in neurology: muscular dystrophy quality measures. *Neurology* 2015; 85: 905-09.
- 73 Connolly AM, Florence JM, Craddock MM, et al. One year outcome of boys with Duchenne muscular dystrophy using the Bayley-III scales of infant and toddler development. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 557-63.
- 74 Mercuri E, Coratti G, Messina S, et al. Revised North Star Ambulatory Assessment for young boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2016; 11: e0160195.
- 75 Heberer K, Fowler E, Staudt L, et al. Hip kinetics during gait are clinically meaningful outcomes in young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Gait Posture* 2016; 48:159-64.
- 76 Piper MC, Darrah J. Motor assessment of the developing infant. Saunders, 1994.
- 77 Pane M, Lombardo ME, Alfieri P, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne muscular dystrophy: phe no type-genotype correlation. *J Pediatr* 2012; 161: 705-09.e1.
- 78 Poysky J, and the Behavior in DMD Study Group. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8-9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 986-94.
- 79 Connolly AM, Florence JM, Zaidman CM, et al, and the MDA-DMD Clinical Research Network. Clinical trial readiness in non-ambulatory boys and men with Duchenne muscular dystrophy: MDA-DMD network follow-up. *Muscle Nerve* 2016; 54: 681-89.
- 80 Connolly AM, Malkus EC, Mendell JR, et al, and the MDA DMD Clinical Research Network. Outcome reliability in non-ambulatory boys/men with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2015; 51: 522-32.
- 81 Han JJ, de Bie E, Nicorici A, et al. Reachable workspace and performance of upper limb (PUL) in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2016; 53: 545-54.
- 82 Glanzman AM, Flickinger JM, Dholakia KH, Bonnemann CG, Finkel RS. Serial casting for the management of ankle contracture in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Phys Ther* 2011; 23: 275-79.
- 83 Stuberg WA. Muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. In: Campbell SK, Palisano RJ, Orlin MN, eds. Physical therapy for children. St Louis, MO: Elsevier Saunders, 2012: 353-84.
- 84 Pardo AC, Do T, Ryder T, Meyer A, Miles L, Wong BL. Combination of steroids and ischial weight-be a ring knee ankle foot orthoses in Duchenne's muscular dystrophy prolongs ambulation past 20 years of age—a case report. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 800-02.
- 85 Garralda ME, Muntoni F, Cunniff A, Caneja AD. Knee-ankle-foot orthosis in children with Duchenne muscular dystrophy: user views and adjustment. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10:186-91.
- 86 Yilmaz A, Sechtem U. Cardiac involvement in muscular dystrophy: advances in diagnosis and therapy. *Heart* 2012; 98:420-29.
- 87 Bartels B, Takken T, Blank AC, van Moorsel H, van der Pol WL, de Groot JF. Cardiopulmonary exercise testing in children and adolescents with dystrophinopathies: a pilot study. *Pediatr Phys Ther* 2015; 27: 227-34.
- 88 Case LE, Hartzell AS. Commentary on «Cardiopulmonary exercise testing in children and adolescents with dystrophinopathies: a pilot study». *Pediatr Phys Ther* 2015; 27: 235.

- 89 Tidball JG, Wehling-Henricks M. Nitric oxide synthase deficiency and the pathophysiology of muscular dystrophy. *J Physiol* 2014; 592:4627-38.
- 90 Abresch RT, Carter GT, Han JJ, McDonald CM. Exercise in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012; 23: 653-73.
- 91 Alemdaroglu I, Karaduman A, Yilmaz OT, Topaloglu H. Different types of upper extremity exercise training in Duchenne muscular dystrophy: effects on functional performance, strength, endurance, and ambulation. *Muscle Nerve* 2015;51: 697-705.
- 92 Jansen M, van Alfen N, Geurts AC, de Groot IJ. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial «no use is disuse». *Neurorehabil Neural Repair* 2013; 27: 816-27
- 93 Segal LS, Odgers R, Carpentieri D, Shrader MW. Back pain in Duchenne muscular dystrophy: steroids are not always the culprit. *J Pediatr Orthop B* 2016; 25: 81-85.
- 94 Bianchi ML, Biggar D, Bushby K, Rogol AD, Rutter MM, Tseng B. Endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 298-303.
- 95 Leung DG, Germain-Lee EL, Denger BE, Wagner KR. Report on the Second Endocrine Aspects Of Duchenne Muscular Dystrophy Conference December 1-2, 2010, Baltimore, Maryland, USA. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 594-601.
- 96 Wood CL, Straub V, Guglieri M, Bushby K, Cheetham T Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 2016; 101:101-06.
- 97 West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, et al. Patterns of growth in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2013; 163:1759-63.el.
- 98 Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetic Books, 1988.
- 99 Rutter MM, Collins J, Rose SR, et al. Growth hormone treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid-induced growth failure. *Neuromuscul Disord* 2012; 22:1046-56.
- 100 Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, et al. Relation between height and clinical course in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 1988; 29: 405-10.
- 101 Bodor M, McDonald CM. Why short stature is beneficial in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2013; 48: 336-42.
- 102 Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2536-59.
- 103 Wood CL, Cheetham TD, Guglieri M, et al. Testosterone treatment of pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Neuropediatrics* 2015; 46: 371-76.
- 104 Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2171-80.
- 105 Grossman AB. Clinical Review: the diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4855-63.
- 106 van Bruggen HW, Van Den Engel-Hoek L, Steenks MH, et al. Reduced mandibular range of motion in Duchenne muscular dystrophy: predictive factors. *J Oral Rehabil* 2015; 42:430-38.
- 107 Shimizu-Fujiwara M, Komaki H, Nakagawa E, et al. Decreased resting energy expenditure in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev* 2012; 34: 206-12.
- 108 US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans 2015-2020, 8th edn. 2015. <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/#navigation> (accessed Dec 20, 2017).
- 109 Motoki T, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, et al. Treatable renal failure found in non-ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 754-57
- 110 Institute of Medicine. Dietary reference intakes—the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: The National Academies Press, 2006.
- 111 Elliott SA, Davidson ZE, Davies PS, Truby H. Predicting resting energy expenditure in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 631-35.
- 112 Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957; 19: 823-32.
- 113 Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, eds. Washington DC: National Academies Press, 2006.
- 114 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD, eds. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
- 115 Martigne L, Salleron J, Mayer M, et al. Natural evolution of weight status in Duchenne muscular dystrophy: a retrospective audit. *Br J Nutr* 2011; 105:1486-91.
- 116 Davis J, Samuels E, Mullins L. Nutrition Considerations in Duchenne muscular dystrophy. *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 511-21.
- 117 American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. [Pediatric Obesity]. In: Klemman RE, Greer FR, eds. *Pediatric nutrition*, 7th edn. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2014: 827
- 118 Toussaint M, Davidson Z, Bouvoise V, Evenepoel N, Haan J, Soudon P. Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy: practical recommendations to guide management. *Disabil Rehabil* 2016; 38: 2052-62.
- 119 Archer SK, Garrod R, Hart N, Miller S. Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy assessed by validated questionnaire. *Int J Lang Commun Disord* 2013; 48: 240-46.
- 120 Hanayama K, Liu M, Higuchi Y, et al. Dysphagia in patients with Duchenne muscular dystrophy evaluated with a questionnaire and videofluorography *Disabil Rehabil* 2008; 30: 517-22.
- 121 Martigne L, Seguy D, Pellegrini N, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Nutr* 2010; 29: 60-64.
- 122 Kraus D, Wong BL, Horn PS, Kaul A. Constipation in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, diagnosis, and treatment. *J Pediatr* 2016; 171:183-88.
- 123 Borrelli O, Salvia G, Mancini V, et al. Evolution of gastric electrical features and gastric emptying in children with

- Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 695-702.
- 124 Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 238-46.
- 125 Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0128004.
- 126 Parks M, Court S, Cleary S, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophies by relative haplotype dosage. *Prenat Diagn* 2016; 36: 312-20.
- 127 Fowler EG, Staudt LA, Heberer KR, et al. Longitudinal community walking activity in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2017; published online July 10. DOI 10.1002/mus.25743.
- 128 de Souza MA, Figueiredo MM, de Baprista CR, Aldaves RD, Mattiello-Sverzut AC. Beneficial effects of ankle-foot orthosis daytime use on the gait of Duchenne muscular dystrophy patients. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2016; 35:102-10.
- 129 Angelini C, Tasca E. Drugs in development and dietary approach for Duchenne muscular dystrophy. *Orphan Drugs Res Rev* 2015; 5: 51-60

ЧАСТЬ 2

Диагностика и ведение пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

Респираторные (пульмонологические), кардиологические, остеологические и ортопедические аспекты ведения пациентов

Диагностика и ведение пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, часть 2: респираторные (пульмонологические), кардиологические, остеологические и ортопедические аспекты ведения пациентов

*Дэвид Бирнкрафт (David J Birnkrant), Катарине Бушби (Katharine Bushby), Карла Банн (Carla M Bann), Бенджамин Алман (Benjamin A Alman), Сюзан Эпкон (Susan D Arkon), Энджела Блеквелл (Angela Blackwell), Лора Кейс (Laura E Case), Линда Крайн (Linda Cripe), Стася Хаджийаннакус (Stasia Hadjiyannakis), Аарон Олсон (Aaron K Olson), Дэниел Шухан (Daniel W Sheehan), Джули Болен (Julie Bolen), Дэвид Вебер (David R Weber), Линн Ворд (Leanne M Ward), для рабочей группы по вопросам ухода за больными с МДД (DMD Care Considerations Working Group)**

Скоординированный мультидисциплинарный подход является обязательным для выработки оптимальной тактики ведения пациентов при основных проявлениях и вторичных осложнениях мышечной дистрофии Дюшенна (МДД). Современный уровень помощи сформировался благодаря доступности более чувствительных методов диагностики и более раннему применению терапевтических вмешательств, которые способны продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество. Во второй части обновленных Стандартов ведения пациентов с МДД представлены последние рекомендации по ведению мальчиков и мужчин с МДД в контексте нарушения функции дыхания, сердечной деятельности, состояния костей и остеопороза, а также аспектов ортопедического и хирургического лечения. Кроме того, мы представим рекомендации по кардиологическим аспектам ведения женщин-носителей мутации, вызывающей это заболевание. В обновленном документе подтверждается влияние долгосрочного применения глюкокортикоидов на течение заболевания МДД и отмечена необходимость в рекомендациях для разных периодов (стадий заболевания) жизни, так как продолжительность жизни пациентов увеличивается. По-видимому, ведение пациентов с МДД существенно изменится, как только появятся новые методы генетической и молекулярной терапии.

Введение

В аспектах ведения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД) за 2010 год^{1,2} рекомендуется многопрофильный подход к лечению этого тяжелого прогрессирующего нейромышечного заболевания. Необходимость в выходе настоящего обновления в трех частях назрела по ряду тем, которые характеризуют современные подходы по ведению пациентов с МДД: возрастающая сложность узкоспециализированной помощи и потребность в многопрофильных командах клиницистов; использование более чувствительных методов диагностики и раннего терапевтического вмешательства; ожидаемая более длительная выживаемость, что вызывает необходимость в разработке рекомендаций для разных этапов жизни; а также признание того факта, что естественное течение МДД изменилось под действием длительного применения глюкокортикоидов.³ В новых аспектах ведения также учитываются ожидания того, что перспективные генетические и молекулярные методы лечения существенно изменят тактику ведения пациентов с МДД в ближайшем будущем.

В 2014 году координационным комитетом рабочей группы по вопросам ведения пациентов с МДД, куда входили эксперты по многим дисциплинам, были определены 11 тем, которые должны быть включены в настоящее обновление. Во второй части содержатся последние рекомендации по уходу при нарушении функции дыхания, сердечной деятельности, состояния костей, а также при остеопорозе, ортопедическом и хирургическом лечении. Широкомасштабные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) в этой области проводятся ред-

ко, поэтому при подготовке руководства использовался метод опроса группы экспертов о целесообразности и необходимости конкретных исследований и вмешательств с помощью клинических сценариев. С помощью такой методики предполагалось разработать комплекс важнейших мероприятий по ведению пациентов с МДД. В рекомендации включены только те методы исследования и вмешательства, которые были расценены как целесообразные, и необходимые. Полное описание методов представлено в **части 1** и в приложении.

На **Рис. 1** в **части 1** настоящего обзора представлено резюме методов исследования и вмешательств по всем темам, данные в которых сгруппированы по стадиям заболевания. Это резюме может служить «карманным справочником» по общему ведению пациентов с этим заболеванием.

Респираторные (пульмонологические) аспекты

Осложнения со стороны органов дыхания являются основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с МДД. К этим осложнениям относятся слабость дыхательной мускулатуры, закупорка дыхательных путей мокротой, ателектазы, пневмония и дыхательная недостаточность. При отсутствии лечения у пациентов повышен риск возникновения тяжелой одышки, длительного нахождения в стационаре из-за ателектазов или пневмонии, или смерти вследствие остановки дыхания или аритмии, спровоцированной дыхательной патологией.⁴⁻⁶

Упреждающий (проактивный) подход к ведению больных включает наблюдение за функцией дыхательной мускулатуры и своевременное использование рекур-

* Члены рабочей группы перечислены в конце 1-й части этого обзора

Отделение педиатрии, медицинский центр MetroHealth, Университет Кейс Вестерн Резерв, г. Кливленд, штат Огайо, США

(проф. D J Birnkrant, MD); Центр исследований мышечной дистрофии им. Джона Уолтона, Институт генетической медицины,

Ньюкаслский университет, г. Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания (проф. K Bushby, MD); RTI International, Треугольник науки, штат Северная Каролина, США (C M Bann, PhD,

A Blackwell, MPH); кафедра ортопедической хирургии, Университет Дьюка, факультет медицины и здравоохранения, г. Дарем, штат Северная Каролина, США (проф. B A Alman, MD); отделение реабилитации (проф. S D Arkon, MD) и

отделение педиатрии (A K Olson, MD), Детская больница Сиэтла, г. Сиэтл, штат Вашингтон, США; врач отделения лечебной физкультуры, кафедра ортопедии, Университет Дьюка, медицинский факультет, г. Дарем, штат Северная Каролина, США (L E Case, DPT);

отделение педиатрии, Национальная детская больница, Университет штата Огайо, г.

Колумбус, штат Огайо, США (проф. L Cripe, MD); отделение эндокринологии и нарушения обмена веществ, Детская больница Восточного Онтарио и Оттавский университет, г. Оттава, провинция Онтарио, Канада

Амбулаторная стадия	Ранняя неамбулаторная стадия	Поздняя неамбулаторная стадия
Обследование		
Один раз в год: ФЖЕЛ	2 раза в год: ФЖЕЛ, MIP/MEP, PCF (ПСК), SpO ₂ , petCO ₂ /ptcCO ₂	
Исследование во время сна* с капнографией для выявления признаков и симптомов обструктивного апноэ во время сна или нарушения дыхания во сне		
Вмешательства		
Иммунизация пневмококковыми вакцинами и ежегодная иммунизация инактивированной вакциной против гриппа		
	Рекрутирование объема легких при ФЖЕЛ ≤60 % от должной	
		Вспомогательный кашель при ФЖЕЛ <50 % от должной, PCF (ПСК)<270 л/мин или MEP <60 см H ₂ O**
		Ночная вспомогательная вентиляция легких с резервной частотой дыхательных движений (предпочтительно неинвазивная) при наличии признаков или симптомов гиповентиляции во время сна или других нарушений дыхания во сне;*** отклонениях от нормы результатов исследования во время сна; ФЖЕЛ <50 % от должной, MIP<60 см H ₂ O или исходных показателях при пробуждении SpO ₂ <95% или pCO ₂ >45 мм рт. ст.
		Добавление вспомогательной вентиляции легких в дневное время;**** если, несмотря на ночную вентиляцию легких, дневные показатели SpO ₂ <95 %, pCO ₂ >45 мм рт. ст. или имеются симптомы пробуждения из-за одышки

Рис. 1. Обследование и вмешательства при уходе за пациентами с мышечной дистрофией Дюшенна с нарушениями дыхания по стадиям заболевания

(S Hadjiyannakis, MD, L M Ward MD); Детская больница им. Джона Р. Ойшея, Университет штата Нью-Йорк в Буффало, г. Буффало, штат Нью-Йорк, США (D W Sheehan, MD); группа специалистов по изучению редких болезней и клинических исходов, Национальный центр изучения врожденных пороков и инвалидности вследствие нарушений развития, Центры по контролю и профилактике заболеваний, г. Атланта, штат Джорджия, США (J Bolen, PhD) и отделение эндокринологии и диабета, Детская больница им. Голиано, Медицинский центр Рочестерского университета, г. Рочестер, штат Нью-Йорк, США (D R Weber, MD)

тирования объема легких (например, дыхательная гимнастика мешком Амбу – прим. ред.), вспомогательного кашля, вспомогательной вентиляции легких ночью и последующей вентиляции легких в дневное время. Эти базовые методы лечения способствуют снижению частоты осложнений со стороны дыхательной системы, улучшению качества жизни и прогноза.^{4, 7-10} Обычно пациенты сталкиваются со всеми базовыми методами лечения к возрасту 18–21 года, до перехода на обслуживание от детских к взрослым специалистам по лечению заболеваний органов дыхания.

Для осуществления рекомендаций и положений руководств по оказанию помощи при патологии дыхательной системы^{1, 2, 11-15} требуется работа мультидисциплинарной команды специалистов, в которую должны входить терапевты, пульмонологи (физические терапевты в некоторых системах здравоохранения) и специалисты, осуществляющие уход за пациентом на дому. Они должны провести оценку функциональных показателей дыхательной системы (например, функции внешнего дыхания – прим. ред.) и показателей дыхания во сне (например, ночная пульсоксиметрия – прим. ред.), а также принять решение о проведении и выполнять рекрутирование объема легких,¹⁶ ручные и механические приемы вспомогательного кашля,^{5,17} неинвазивную вентиляцию легких и инвазивную вентиляцию легких через трахеостому. Обсуждение оптимальной тактики оказания помощи при нарушениях

со стороны дыхательной системы необходимо вести с оглядкой на состояние других систем организма пациента, особенно сердечно-сосудистой системы.^{10,18}

В этом обновлении мы рекомендуем более высокие пороговые значения показателей функции внешнего дыхания (то есть менее выраженное нарушение функции дыхания) для начала проведения вспомогательного кашля и вспомогательной вентиляции легких, чем в аспектах по ведению за 2010 год.

Как предполагается, новые критерии должны сделать использование этих вмешательств более ожидаемым, при этом терапия, возможно, будет начинаться у пациентов в несколько младшем возрасте.

Амбулаторная стадия

На Рис. 1 показаны методы диагностики и лечения нарушений со стороны дыхательной системы у пациентов с МДД по стадиям заболевания. Спирометрию следует начинать у пациентов уже в возрасте 5–6 лет. Регулярное наблюдение за функцией дыхания критически важно при лечении дыхательных нарушений. Обычно форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) увеличивается по мере роста ребенка до тех пор, когда пациент утратит способность к ходьбе. ФЖЕЛ достигает своего максимального значения, затем следует плато, после чего этот показатель со временем ухудшается.¹⁹⁻²¹ Ухудшение ФЖЕЛ может не сопровождаться одышкой. Если не проводить

регулярную спирометрию, его нарушение может остаться незамеченным. В крупном когортном исследовании с участием мальчиков, которые не получали лечения кортикостероидами, возраст на момент утраты способности ходить служил прогностическим фактором для возраста, когда отмечается максимальное значение ФЖЕЛ, и скорости последующего ухудшения этого показателя.¹⁹

Например, более ранняя утрата способности ходить совпадала с более ранним наступлением максимального значения ФЖЕЛ и меньшим значением этого показателя, а также с более стремительным снижением ФЖЕЛ, чем при более поздней утрате способности к ходьбе.

Однако из-за значительной изменчивости скорости изменения ФЖЕЛ с течением времени среди пациентов необходимо проводить последовательные измерения ФЖЕЛ, чтобы получить характеристики дыхательного фенотипа или траектории изменения ФЖЕЛ для каждого пациента.

В течение амбулаторной стадии могут понадобиться исследования пациента во время сна с проведением капнографии, особенно у пациентов с прибавкой в массе тела из-за терапии глюкокортикоидами и у пациентов с нарушением дыхания во сне. Исследования во время сна могут использоваться в качестве альтернативного метода мониторинга функции дыхания у пациентов, с которыми не удается взаимодействовать должным образом, при проведении спирометрии.

Пациенты с МДД должны ежегодно получать иммунизацию против гриппа инактивированной вакциной (то есть инъекционной вакциной, а не живой аттенуированной назальной вакциной) и пневмококковыми вакцинами (включая PCV13 и PPSV23) согласно рекомендациям, полученным от центров контроля и профилактики заболеваемости США (US Centers for Disease Control and Prevention),²² других учреждений здравоохранения, таких как «Коалиция содействия иммунизации» (Immunization Action Coalition)²³ и «Проект для родителей пациентов с мышечной дистрофией» (Parent Project Muscular Dystrophy).²⁴

Следует ознакомить пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, с осложнениями со стороны дыхательной системы, которые могут возникнуть во время амбулаторной стадии МДД, чтобы они были готовы к будущим осложнениям заболевания и их лечению.

Ранняя неамбулаторная стадия

Необходимость в проведении вмешательств для поддержки функции дыхания чаще всего возникает после утраты способности ходить (Рис. 1). ФЖЕЛ в положении сидя (в абсолютных величинах и в процентах от должного по размаху рук или длине локтевой кости), максимальное давление на вдохе и выдохе, максимальную скорость выдоха при кашле (пиковая скорость кашля) и насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметра (SpO₂) необходимо определять у всех неходячих пациентов не реже чем каждые 6 месяцев. Кроме того, при наличии соответствующего оборудования, парциальное давление

углекислого газа в конце выдоха или чрескожное парциальное давление углекислого газа в крови (petCO₂ или ptcCO₂ соответственно) необходимо определять каждые 6 месяцев или всякий раз, когда SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом составляет 95 % или меньше.

По мере снижения жизненной емкости легких стенки грудной клетки пациента становятся скованными, неподатливыми, и уменьшается объем легких. Для сохранения податливости легочной ткани при ФЖЕЛ 60 % от должной или меньше показано рекуртирование объема легких, которое достигается с помощью использования 1 или 2 раза в день самонадувающегося ручного мешка для искусственной вентиляции легких (мешка Амбу – прим. ред.) или устройства для механической инсuffляции-экссuffляции (откашливатель в «режиме Амбу» – прим. ред.), обеспечивающих глубокое наполнение легких воздухом.^{25–27}

Во время ранней неамбулаторной стадии некоторым пациентам с МДД может понадобиться хирургическое вмешательство по поводу прогрессирующего сколиоза.²⁸ В ранее опубликованных руководствах рассмотрены вопросы ведения пациентов с нарушениями функции дыхания, перенесших хирургическое вмешательство, в том числе показания для предоперационного обучения пользованию устройствами для вспомогательного кашля или для неинвазивной вентиляции легких.¹³ У пациентов, у которых имеются когнитивные нарушения или у которых не удается получить надежные результаты исследования функции внешнего дыхания, может быть информативной предоперационная полисомнография.

Поздняя неамбулаторная стадия

По мере прогрессирования неамбулаторной стадии у пациентов с МДД ослабевает сила кашлевого толчка, в результате чего возрастает риск развития ателектазов, пневмонии, вентиляционно-перфузионного дисбаланса и прогрессирование до дыхательной недостаточности, особенно при инфекциях дыхательных путей. Лечение заключается в ручном и механическом вспомогательном кашле. Эти методы показаны при ФЖЕЛ ниже 50 % от должной, максимальной скорости выдоха при кашле (пиковой скорости кашля) менее 270 л/мин или максимальном давлении на выдохе менее 60 см H₂O (Рис. 1).^{29–31}

Мы советуем, чтобы дома у пациентов, которым выполняют вспомогательный кашель, был пульсоксиметр. При SpO₂ при дыхании комнатным воздухом, ниже 95 % частоту вспомогательного кашля следует увеличить для профилактики и лечения закупорки дыхательных путей мокротой, развития ателектазов и пневмонии. Также мы рекомендуем начинать антибиотикотерапию при острых респираторных заболеваниях, когда у пациентов наблюдаются три из следующих пяти признаков пневмонии: повышение температуры тела, повышенное количество лейкоцитов и увеличение концентрации С-реактивного белка, образование мокроты и инфильтрат в легком на рентгенограмме, гипоксия, или частое дыхание с одышкой и активацией вспомогательной дыхательной мускулатуры.

Адрес для корреспонденции:
Prof David J Birnkrant,
Department of Pediatrics,
MetroHealth Medical Center,
Case Western Reserve University,
Cleveland, OH 44109,
USA (США)
dbirnkrant@metrohealth.org
См. онлайн-версию приложения

Более подробная информация о Коалиции в поддержку иммунизации представлена на веб-сайте <http://immunize.org/>

Более подробная информация о Проекте для родителей пациентов с мышечной дистрофией представлена на веб-сайте <http://www.parentprojectmd.org/>

Более подробная информация о Национальном институте болезней сердца, легких и крови представлена на веб-сайте <https://www.nhlbi.nih.gov/>

Более подробная информация о Международном обществе клинической денситометрии представлена на веб-сайте <https://www.iscd.org/>

В поздней неамбулаторной стадии для увеличения длительности выживаемости пациентам с МДД требуется вспомогательная вентиляция легких.³² В устройствах для вентиляции легких должна быть предусмотрена функции резервной частоты дыхательных движений, чтобы избежать апноэ. Показаниями для ночной вспомогательной вентиляции легких являются признаки и симптомы гиповентиляции или нарушения дыхания во время сна, независимо от степени нарушения функции дыхания; к таким симптомам относятся утомляемость, одышка, утренняя или продолжительная головная боль, частые ночные пробуждения или невозможность заснуть, повышенная дневная сонливость, проблемы с концентрацией внимания, одышка и тахикардия при пробуждении и частые кошмарные сновидения. Однако у некоторых пациентов гиповентиляция не проявляется симптомами.³³ Поэтому ночную вспомогательную вентиляцию легких следует начинать, когда ФЖЕЛ у пациента становится меньше 50% от должной или при абсолютном значении максимального давления на вдохе меньше 60 см H₂O. Ее следует также начинать, если пациент не может заснуть, а также если из-за гиповентиляции в дневное время наблюдаются следующие признаки: petCO_2 или ptcCO_2 более 45 мм рт. ст.; pCO_2 в артериальной, венозной или капиллярной крови выше 45 мм рт. ст. или базовое SpO_2 в воздухе помещения ниже 95 % (Рис. 1).^{33–38}

Ночная искусственная вентиляция легких также показана пациентам с отклонениями результатов исследований во время сна, в том числе ночной пульсоксиметрии, комбинированной оксиметрии-капнографии и полисомнографии с капнографией. У пациентов, не способных ходить, с симптомами нарушения дыхания во время сна, сомнологические исследования (например, ночная пульсоксиметрия – прим. ред.) по возможности необходимо проводить не реже чем раз в год. К результатам исследований во время сна, которые свидетельствуют о необходимости вспомогательной искусственной вентиляции легких, относятся petCO_2 или ptcCO_2 более 50 мм рт. ст. в течение по крайней мере 2 % времени сна, наблюдаемое во время сна повышение уровня petCO_2 или ptcCO_2 на 10 мм рт. ст. выше исходного уровня во время бодрствования в течение по крайней мере 2 % времени сна, SpO_2 88 % или меньше в течение по крайней мере 2 % времени сна или непрерывно в течение как минимум 5 минут или индекс апноэ-гипопноэ 5 или более в час.^{37,39} Учитывая, что пациентам с МДД неизбежно понадобится вспомогательная вентиляция легких для лечения гиповентиляции, ночная неинвазивная вспомогательная искусственная вентиляция легких (а не CPAP-терапия) является терапией первой линии у пациентов с МДД и синдромом обструктивного апноэ во время сна.

Неинвазивная искусственная вентиляция легких также может использоваться вовремя и после процедур анестезии или седации и, в сочетании со вспомогательным кашлем, для экстубации пациентов, у которых проводилась искусственная вентиляция легких в связи с респираторными инфекциями.⁴⁰

При МДД гипоксемия обычно развивается в результате гиповентиляции, ателектаза или пневмонии. Поэтому не следует отдельно использовать дополнительную кислородотерапию. Кислород может безопасно применяться только в сочетании со вспомогательной искусственной вентиляцией легких и вспомогательным кашлем, при осуществлении контроля уровня CO_2 в крови.

По мере ухудшения функции легких, несмотря на использование у них вспомогательной вентиляции легких во время сна, у пациентов развиваются такие симптомы гиповентиляции, как одышка, утомляемость и проблемы с концентрацией внимания. Особенно высокий риск у пациентов с очень низкой ФЖЕЛ (<680 мл в одном исследовании⁴¹). Поэтому пациенты зачастую самостоятельно продлевают использование вспомогательной вентиляции легких на дневное время, в конечном итоге переходя на круглосуточную вентиляцию. Показания к дневной вспомогательной вентиляции легких перечислены на Рис. 1. Варианты использования круглосуточной неинвазивной вентиляции легких включают вентиляцию по объему через мундштук или так называемую «порционную» вентиляцию днем, с переходом на назальную вентиляцию по давлению ночью во время сна. Альтернативно, может использоваться круглосуточная назальная вентиляция по давлению, которая также хорошо переносится пациентами.^{7,9,42} В целях безопасности и портативности у этих устройств должен быть встроенный аккумулятор.

Спорным вопросом является, какой из методов вентиляции легких является предпочтительным у пациентов с МДД – через трахеостому или неинвазивный. В некоторых центрах в качестве индикатора необходимости выполнения трахеостомии используется длительность нахождения пациента на ИВЛ (например, 16 ч/сутки или более).^{43–45} Однако клинический опыт свидетельствует в пользу использования неинвазивной вспомогательной вентиляции легких вплоть до круглосуточного режима.^{7,42,46} Мы настоятельно рекомендуем использование неинвазивной вентиляции легких в большинстве клинических ситуаций. Рекомендуемые нами показания к трахеостомии перечислены на Рис. 1. К ним относятся предпочтение пациента, невозможность использования неинвазивной вентиляции легких, три неудачных попытки экстубации при критическом состоянии пациента, несмотря на оптимальное использование неинвазивной вентиляции легких и механического вспомогательного кашля, или неэффективность неинвазивных методов вспомогательного кашля в предотвращении аспирации секрета в легкие из-за слабости мышц ротовой полости и глотки, отвечающих за речь и глотание. В целом решение в значительной мере зависит от предпочтений каждого пациента и течения заболевания, навыков и методов, которые обычно используют клиницисты, осуществляющие лечение пациента, местных стандартов оказания медицинской помощи и доступности ресурсов обслуживания на дому, таких как ночные дежурства медсестры.⁴⁷ Использование неинвазивных вспомогательных дыхательных устройств является особенно сложной задачей при возникновении

острых респираторных заболеваний у пациентов с очень поздними стадиями МДД или если у них имеются хронические проблемы с глотанием слюны.

Непрерывная искусственная вентиляция легких обеспечивает поддержку жизненно важных функций, поэтому должны быть доступны резервный аппарат ИВЛ и ручной респиратор на случай выхода из строя основного аппарата ИВЛ. Аккумуляторные батареи или генератор должны быть доступны к использованию во время аварийного отключения электроэнергии. Устройство для искусственной вентиляции легких и аккумуляторная батарея должны быть прикреплены к креслу-коляске пациента для обеспечения мобильности и улучшения качества жизни. Если это практически осуществимо, ночное дежурство медсестры может намного снизить риск потенциально катастрофических дыхательных явлений, таких как закупорка трахеи слизью.

Кардиологические аспекты

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной, определяющей тяжесть состояния и смертности у пациентов с МДД.⁴⁸ Дефицит дистрофина в сердце проявляется кардиомиопатией. По мере прогрессирования заболевания миокард перестает справляться с физиологическими потребностями, и развиваются клинические проявления сердечной недостаточности. При нарушении функции миокарда формируется риск развития фатальных аритмий.⁴⁹

Исторически так сложилось, что пациентов с МДД не направляли к кардиологу до поздних стадий заболевания, и этим можно объяснить неудовлетворительные клинические исходы. Более того, лечение нарушений со стороны сердца является сложной задачей из-за того, что классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA)⁵⁰ основывается на пониженной переносимости физической нагрузки, то есть на характеристике, которая при МДД обусловлена сочетанием патологии скелетных мышц и заболевания сердца. Проявления сердечной недостаточности у пациентов, не способных ходить, зачастую слабо выражены и остаются незамеченными. Проактивная стратегия ранней диагностики и лечения обязательна для максимального увеличения продолжительности и улучшения качества жизни. Учитывая сложности принятия решений при лечении кардиомиопатии у пациентов с МДД, рекомендуется привлекать кардиолога в мультидисциплинарную команду которая занимается ведением пациентов. В идеале кардиолог должен иметь клинический опыт диагностики и лечения сердечной недостаточности и кардиомиопатии, связанных с нейромышечным заболеванием, а также иметь возможность ознакомиться с новейшими достижениями неинвазивной визуализации. Была создана рабочая группа экспертов Национального института болезней сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI), и недавно был опубликован обновленный комплексный обзор аспектов оказания медицинской помощи

при нарушении функции сердца у пациентов с МДД, в частности важных направлений для будущих научных исследований.⁵¹ Подробная информация о специфических важных аспектах оказания медицинской помощи представлена ниже, сводные данные показаны на Рис. 2.

Амбулаторная стадия и ранняя неамбулаторная стадия

Базовое кардиологическое обследование предусматривает сбор данных анамнеза о прошлых и имеющихся заболеваниях сердца, семейного анамнеза, а также физикальное обследование. Рекомендуется проведение электрокардиографии и неинвазивной визуализации, чтобы установить исходное состояние функции сердца и для скрининга сопутствующих анатомических отклонений, которые в долгосрочной перспективе могли бы повлиять на состояние сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистая МРТ (сМРТ) является методом выбора неинвазивной визуализации; однако не всегда удается установить контакт с пациентами младшего возраста для проведения процедуры. Поэтому эхокардиография рекомендуется до достижения по крайней мере 6–7-летнего возраста, когда сМРТ обычно может быть проведена без анестезии. До достижения 10-летнего возраста пациенты должны ежегодно проходить кардиологическое обследование, включая электрокардиографию и неинвазивную визуализацию. После достижения 10-летнего возраста пациенты без клинических проявлений должны проходить кардиологическое обследование не реже чем 1 раз в год из-за повышенного риска нарушения функции левого желудочка. При возникновении симптомов сердечной недостаточности или если отклонения сначала выявляются с помощью сердечно-сосудистой визуализации, например, фиброз миокарда, увеличение левого желудочка или нарушение функции левого желудочка, частота обследований должна быть увеличена, на усмотрение кардиолога. Электрокардиографию и неинвазивную сердечно-сосудистую визуализацию необходимо проводить перед хирургическими вмешательствами, такими как операция для коррекции сколиоза. МДД ассоциируется с рядом особых рисков для проведения анестезии, поэтому анестезиолог должен быть ознакомлен с анамнезом патологии сердца у пациента.⁵²

По сложившейся традиции препаратами первой линии для лечения заболеваний сердца, связанных с МДД, были ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Существуют разные мнения в отношении применения ингибиторов АПФ пациентов очень молодого возраста (<10 лет) без клинических проявлений и при отсутствии отклонений от нормы на сМРТ или эхокардиограмме. После обсуждения возможной пользы и рисков с родственниками пациента кардиолог может назначить лечение пациентам из этой группы. Некоторые научные данные свидетельствуют о том, что начало применения ингибиторов АПФ у мальчиков без клинических проявлений и с нормальной систолической функцией левого желудочка по достижении ими 10-летнего возраста, может улучшать

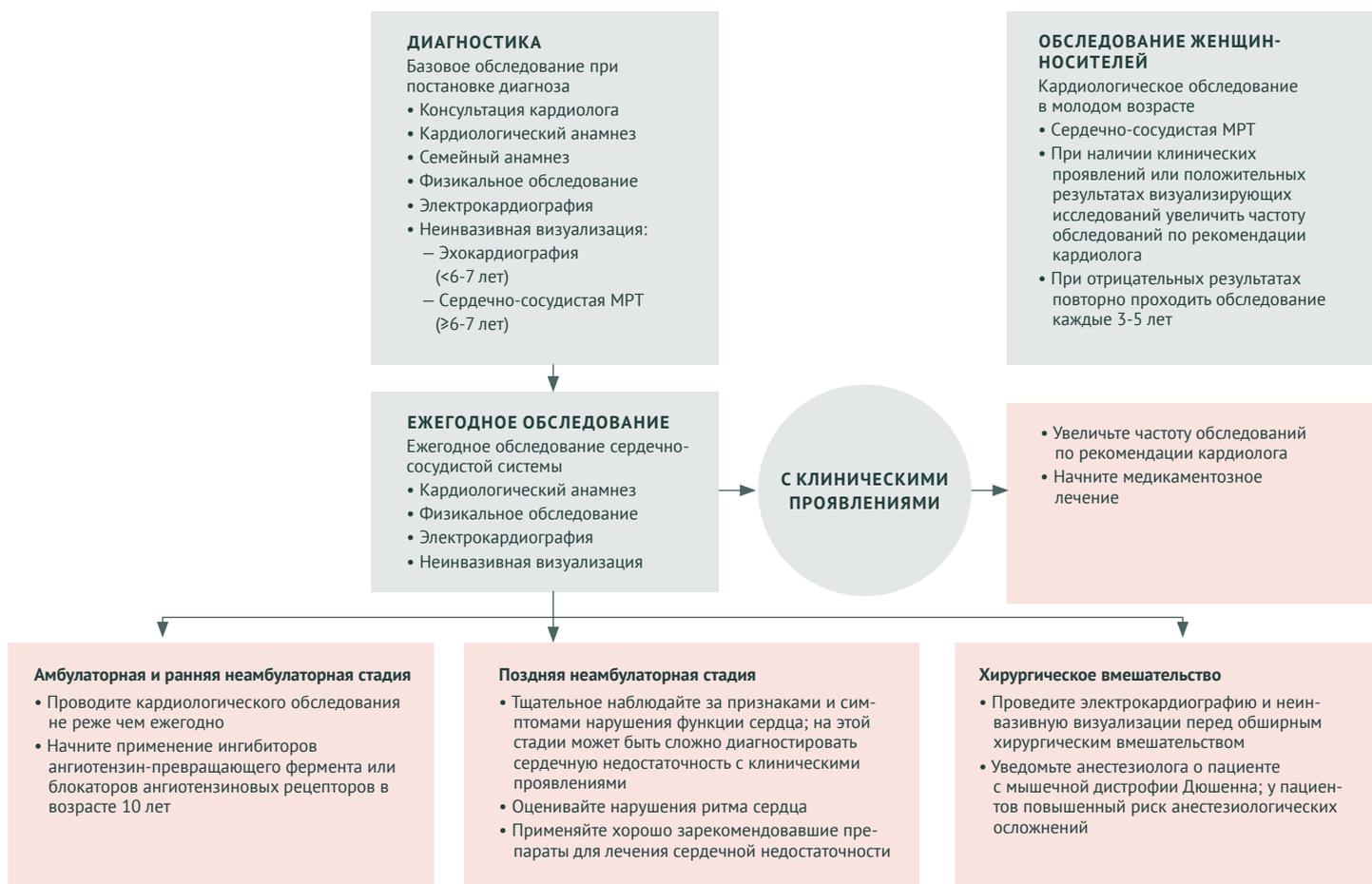


Рис. 2. Алгоритм мониторинга, диагностики и лечения нарушений со стороны сердца у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

долгосрочные исходы со стороны сердца; рабочая группа NHLBI за 2014 год рекомендовала применение ингибиторов АПФ и БРА с 10-летнего возраста у мальчиков с МДД.⁵¹ Выбор ингибитора АПФ и дозировка остаются на усмотрение кардиолога.⁵³

Независимо от возраста, медикаментозную терапию следует начинать при появлении симптомов сердечной недостаточности или при обнаружении с помощью визуализирующих исследований (сМРТ или эхокардиографии) таких отклонений, как уменьшение фракции выброса левого желудочка, изменение размеров камер сердца или наличие фиброза миокарда. Учитывая отсутствие специфических кардиологических препаратов, которые направленно воздействовали бы на дистрофин, следует применять традиционные стратегии лечения сердечной недостаточности. Применение β-адреноблокаторов обычно начинают при появлении признаков дисфункции одного из желудочков. В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов в возрасте 7–25 лет с МДД антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон замедлял падение функции сердца, которое

определялось по растяжению циркулярных волокон миокарда.⁵⁴ Это полезное воздействие было подтверждено результатами двухлетнего открытого дополнительного исследования.⁵⁵ Тем не менее даже если будет доказано, что эплеренон является эффективным вспомогательным препаратом в дополнение к другим лекарственным средствам для лечения сердечной недостаточности, для подтверждения эффективности необходимы дальнейшие исследования.^{54,55}

Поздняя неамбулаторная стадия

Прогрессирующий фиброз миокарда приводит к желудочковой дисфункции. Более частый кардиологический мониторинг, по решению кардиолога, рекомендуется в поздней неамбулаторной стадии, с целью снижения частоты осложнений и смертности, связанных с заболеванием. Кардиолог должен тесно сотрудничать со специалистами мультидисциплинарной команды, чтобы обеспечить медицинскую помощь оптимальную для респираторного запроса пациента, так как патологическая механика дыхания оказывает влияние на функцию сердца.^{56,57} В частности, согласно имеющимся научным данным неин-

вазивная ночная вентиляция легких увеличивает прогноз.⁸ Рабочая группа NHLBI предложила рассматривать возможность раннего начала ночной вентиляции легких, учитывая потенциальную долгосрочную пользу от этого вмешательства.⁵¹

Сердечную недостаточность с клиническими проявлениями особенно сложно диагностировать у пациентов с МДД, неспособных ходить. Клинические проявления сердечной недостаточности – утомляемость, потеря массы тела, рвота, боли в животе, нарушения сна и непереносимость повседневной деятельности – часто остаются незамеченными до поздних стадий заболевания в связи с ограничениями функций опорно-двигательного аппарата. Кардиолог должен назначить максимально возможную медикаментозную терапию для лечения сердечной недостаточности. Также не следует забывать о профилактике тромбоэмболии у пациентов с тяжелым нарушением функции левого желудочка.

Имеются различные антитромботические препараты, их применение следует начинать после консультации с кардиологом.

У пациентов с МДД повышен риск развития аритмии, в том числе фибрилляции или трепетания предсердий, желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Лечение этих нарушений проводится согласно показаниям с помощью стандартных противоритмических препаратов или устройств, регулирующих сердечный ритм. Наблюдение за пациентами должно предусматривать периодическое Холтеровское мониторирование. В большинстве случаев будет достаточно 24-часового Холтеровского мониторирования. Также может быть показано использование регистраторов событий, если пациенты жалуются на эпизодические неустойчивые нарушения ритма. Оптимальная частота проведения мониторинга все еще не установлена, ее должен определять кардиолог в зависимости от течения заболевания у пациента. Целесообразно начинать скрининг с ежегодным проведением Холтеровского мониторирования при нарушении функции левого желудочка или развитии фиброза миокарда. Польза от имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов как метода первичной профилактики желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков не известна. Эти устройства могут использоваться для вторичной профилактики у пациентов, у которых уже наблюдалась желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков. В настоящее время установка этих устройств для первичной профилактики аритмии основывается на действующих руководствах по сердечной недостаточности у взрослых. У взрослых с сердечной недостаточностью установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора рекомендуется для пациентов с фракцией выброса менее 35%.⁵⁸ Очевидно, что у пациентов с МДД имеются уникальные проблемы (например, деформации грудной клетки или риски при седации), которые могли бы повлиять на эти рекомендации.

У пациентов, у которых максимально возможная медикаментозная терапия оказалась неэффективной, как ме-

тод лечения может рассматриваться использование механической поддержки кровообращения, что было описано в соответствующих случаях из клинической практики. Левожелудочковый аппарат вспомогательного кровообращения может использоваться в качестве конечной целевой терапии, например у пациентов, у которых пересадка сердца считается нецелесообразной.^{59–61} Решение об использовании желудочкового аппарата вспомогательного кровообращения необходимо принимать в комплексе, с учетом всех присущих этому методу лечения рисков и потенциальной пользы. К рискам относятся, в частности, тромбоэмболия, кровотечение, инфекция, сбои в работе устройства и правожелудочковая недостаточность. В идеальной ситуации устройство сможет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни. Теоретическим вариантом выбора также является пересадка сердца, но, учитывая небольшое количество доноров, этот вариант необходимо рассматривать на индивидуальной основе.

Женщины-носители

В этом обновлении мы признаем, что у женщин-носителей мутации, являющейся причиной заболевания, повышен риск развития не только заболевания опорно-двигательного аппарата, но и кардиомиопатии.⁶² Естественное течение заболевания и частота случаев возникновения кардиомиопатии у девочек и женщин пока что в достаточной мере не изучены, но в исследовании за 2016 год⁶³ у 47 % носителей был выявлен как минимум один положительный признак на сМРТ. Мы рекомендуем в молодом возрасте провести базовое кардиологическое обследование, которое включает электрокардиографию и неинвазивную визуализацию, предпочтительно сМРТ, если это возможно. Будет необходимо постоянное наблюдение согласно рекомендациям для пациентов с кардиомиопатией.⁶⁴ Оптимальная частота для популяции носителей мутации МДД не установлена, но в нашем действующем руководстве предлагается проведение обследования каждые 3–5 лет на основании рекомендаций по скринингу при других генетических кардиомиопатиях.⁶⁵

Остеологические аспекты

Лечение при патологии костной ткани и остеопорозе

У мальчиков с МДД, получающих лечение глюкокортикоидами, часто развивается остеопороз, который проявляется переломами позвонков или длинных трубчатых костей при незначительных травмах.⁶⁶ Такой исход не удивителен, учитывая высокую остеотоксичность терапии глюкокортикоидами в сочетании с прогрессирующей миопатией – оба этих явления являются ключевыми факторами снижения прочности костной ткани. У 20%–60% мальчиков с МДД случаются переломы конечностей при незначительных травмах (обычно дистальной части бедренной кости, большеберцовой или малоберцовой кости), тогда как до 30% пациентов страдают от переломов позвонков с клиническими проявлениями.^{66–68} Переломы позвонков часто не сопровождаются симптомами, их выявляют у

больных детей, получающих лечение глюкокортикоидами, во время программы наблюдения, которая включает рентгенографию позвоночника в боковой проекции,⁶⁹⁻⁷³ так что истинная распространенность переломов, вероятно, выше, чем предполагается согласно имеющимся сообщениям. При отсутствии лечения переломы позвонков приводят к хроническим болям в спине и деформации позвоночника, тогда как переломы ног могут вызвать преждевременную окончательную утрату способности к ходьбе.⁶⁶ Также, у пациентов с МДД, сообщалось о случаи смерти в результате жировой эмболии после переломов длинных трубчатых костей.^{74,75}

Мнение о том, что некоторые глюкокортикоидные препараты и схемы применения являются более щадящими в отношении костной ткани, чем другие препараты, было высказано в исследованиях, в которых сравнивали дефлазакорт с преднизолоном или метипредом (также известен как метилпреднизолон) у детей после трансплантации почки и у детей с хроническим ювенильным артритом.⁷⁶⁻⁷⁸ В этом исследовании использовались переменные эквивалентности дозы стероидов, что усложняет сравнение; однако исходы заболевания были благоприятными у детей, получавших дефлазакорт, и сопровождалось улучшением исходов по плотности костной ткани, линейному росту, соотношениям массы тела и роста и безжировой массы тела. В отличие от этого, недавние публикации ставят под сомнение щадящие для костной ткани свойства дефлазакарта, показав, что ломкость костей (включая переломы позвонков) часто случается у мальчиков с МДД, получающих дефлазакорт, что, вероятно, отчасти связано с большими дозами, которые применяются при этом заболевании.^{73,79} В настоящее время проводятся сравнительные исследования разных схем применения стероидов, в которых оценивается влияние на конечную массу тела, телосложение и частоту переломов.⁸⁰

Несмотря на высокую распространенность переломов, отсутствуют данные опубликованных исследований по МДД или остеопорозу в детском возрасте, в которых оценивались бы безопасность и эффективность медикаментозной терапии в предотвращении первого перелома. Поэтому действующий стандарт оказания медицинской помощи заключается в выявлении и лечении ранних признаков ломкости костей (например, переломов позвонков) у пациентов с хроническими заболеваниями с небольшой вероятностью выздоровления. Целью подхода вторичной профилактики является замедление прогрессирования остеопороза и ускорение выздоровления у пациентов с ранними, а не поздними признаками остеопороза и у пациентов, у которых вероятность выздоровления без медикаментозной поддержки невысока из-за перманентных факторов риска.

Мы предлагаем рассмотреть аспекты оказания медицинской помощи по наблюдению за пациентами, которые позволят вовремя диагностировать и начать лечение остеопороза у пациентов с МДД (Рис. 3). Также мы пересмотрели специфические диагностические критерии остеопороза, а также аспекты оказания медицинской по-

мощи в части назначения лечения при остеопорозе, включая лекарственные средства, дозы и продолжительность лечения. Комплексные обзоры всех вопросов, связанных с проведением лечения остеопороза (включая противопоказания и мониторинг безопасности и эффективности), опубликованы в других научных изданиях.^{81,82}

Мониторинг состояния костной ткани и диагностика остеопороза

Важное усовершенствование, которое отличает настоящее руководство от аспектов оказания медицинской помощи за 2010 год, заключается в том, что мониторинг и диагностика состояния костной ткани больше не фокусируются на минеральной плотности костной ткани (МПКТ); скорее МПКТ используется как вспомогательный фактор в подходе, который направлен на выявление как можно более ранних признаков ломкости костей. Основанием для такого изменения послужили некоторые наблюдения у детей с хроническими заболеваниями, получающих лечение глюкокортикоидами. Во-первых, переломы позвонков, которые определяются по методу Генанта⁸³ как легкие (степень 1), умеренные (степень 2) или тяжелые (степень 3), сейчас понимают как частые проявления остеопороза у детей с хроническим заболеванием, в том числе пациентов с МДД, получающих терапию глюкокортикоидами.^{73,84} Как уже отмечалось, у некоторых пациентов переломы позвонков почти не проявляются симптомами, даже при более выраженной степени перелома.⁷¹ Следовательно, чтобы выявить переломы позвонков, основанием для проведения визуализирующего исследования позвоночника должны быть не только боль в спине или деформация; более обоснованы регулярные визуализирующие исследования у пациентов с установленными факторами риска переломов позвонков, таких как двигательные расстройства⁸⁵ или терапия глюкокортикоидами.^{72,84} Факт переломов позвоночника в любой момент течения заболевания у пациента является прогностическим фактором будущих переломов позвоночника, даже если первоначальные переломы позвонков были легкой степени тяжести или бессимптомными,⁷¹ феномен, известный как каскад переломов позвонков,⁸⁶ подчеркивает необходимость ранней диагностики.

Переломы позвонков могут случаться у детей с индексом Z МПКТ выше чем -2 SD. Это наблюдение является обоснованием использования порогового индекса Z МПКТ для определения остеопороза у детей с малотравматическими переломами позвонков.⁸⁷ На основании этого наблюдения Международным обществом клинической денситометрии было пересмотрено определение остеопороза у детей с малотравматическими переломами позвонков, и предельные критерии индекса Z МПКТ больше не требуются для постановки диагноза остеопороза.⁸⁸ Аналогичным образом, у 15% детей с нейромышечными нарушениями и переломами конечностей индекс Z МПКТ будет для дистальной части бедренной кости выше чем -2 SD,⁸⁹ что еще более осложняет использование предельного индекса Z МПКТ для определения остеопороза

СРОКИ И ДОЗИРОВКА

Первичное обсуждение

Обсуждение применения стероидов с семьей

Начало схемы применения стероидов

- До существенного ухудшения физического состояния
- После обсуждения побочных эффектов
- После консультации нутрициолога

Рекомендованная стартовая доза

- Преднизон или преднизолон 0,75 мг/кг в сутки ИЛИ
- Дефлазакорт 0,9 мг/кг в сутки

Изменения дозировки

В случае не поддающихся контролю или непереносимых побочных эффектов

- Снижение дозы стероидов на 25 %–33 %
- Повторное обследование через 1 месяц

В случае ухудшения функционального состояния

- Повышение дозы стероидов до целевой дозы на единицу массы тела на основании стартовой дозы
- Повторное обследование через 2–3 месяца

Использование на неамбулаторной стадии

- Продолжение применения стероидов, но в сниженной дозе, если это необходимо для контроля побочных эффектов
- Более взрослые пациенты, ранее не получавшие стероиды, могут получить пользу от начала программы лечения стероидами

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Надпочечниковая недостаточность

Просветительская работа с пациентом и семьей

- Информирование о признаках, симптомах и ведении адреналового криза

Назначение внутримышечно вводимого препарата гидрокортизона для введения на дому

- 50 мг у детей в возрасте <2 лет
- 100 мг у детей в возрасте ≥2 лет и у взрослых

Стрессовые дозы у пациентов, получающих >12 мг/м² в сутки преднизона / дефлазакорта ежедневно

- Могут потребоваться в случае тяжелого заболевания, большой травмы или операции
- Введение гидрокортизона в дозе 50–100 мг/м² в сутки

Резкое прерывание применения стероидов НЕДОПУСТИМО

- Использование протокола постепенного снижения дозы стероида PJ Nicholoff29
- Снижение дозы производится на 20 %–25 % каждые 2 недели
- После достижения физиологической дозы (3 мг/м² в сутки преднизона или дефлазакорта) производится перевод на гидрокортизон в дозе 12 мг/м² в сутки с разделением на три равные дозы
- Продолжается снижение дозы на 20 %–25 % каждую неделю вплоть до достижения дозы 2,5 мг гидрокортизона через день
- После 2 недель применения препарата через день гидрокортизон отменяют
- Регулярно проводят проверку утреннего уровня стимулируемого КРЛ или АКТГ кортизола вплоть до нормализации ГГН оси
- Продолжение использования стрессовой дозировки вплоть до восстановления ГГН оси (может продолжаться 12 месяцев или дольше)

Рис. 3. Комплексный обзор лечения для начала применения глюкокортикоида (стероида) и их использования у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

АКТГ – адренкортикотропный гормон; КРЛ – кортикотропин-релизинг-гормон; ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ось).

у детей с переломами конечностей. Наконец, результаты недавнего исследования⁸⁷ показали, что индекс Z МПКТ позвоночника может отличаться в пределах 2 SD, в зависимости от нормативной базы данных, которая используется для получения индексов Z.

С учетом этих результатов диагноз остеопороза у детей с повышенным риском сейчас основывается на наличии явной ломкости костей, которая часто проявляется переломами позвонков, а индекс Z МПКТ выше -2 SD не является основанием для постановки диагноза остеопороза.⁸⁸ Хотя индекс Z МПКТ больше не является основным критерием диагностики остеопороза, он остается важным показателем, по которому определяют общую динамику изменения состояния костной ткани конкретного ребенка и тем самым определяют частоту проведения рентгенографии позвоночника в боковой проекции в течение фазы мониторинга.

В аспектах оказания медицинской помощи за 2010 год рекомендуется проведение рентгенографии позвоночника для выявления переломов позвонков у пациентов с болью в спине в анамнезе или при выявлении деформации позвоночника на физикальном обследовании. В настоящих аспектах оказания медицинской помощи проведение исходной рентгенографии позвоночника для выявления переломов рекомендуется у всех пациентов с последующим проведением промежуточных контрольных рентгенографических исследований для оценки изменений структуры позвоночника на фоне длительных (например, терапия глюкокортикоидами) или постоянных (например, миопатия) факторов риска. Учитывая необходимость выполнения серии рентгенограмм, оценка с помощью двухэнергетической рентгенографической абсорбциометрии является перспективным методом обследования в популяциях с высоким риском, а валидационное исследование у детей показало, что этот метод более точен в выявлении переломов позвонков на рентгенограмме позвоночника по сравнению с методом Генанта.⁹⁰ В целом рентгенографии позвоночника должно отдаваться предпочтение по сравнению с МПКТ ввиду необходимости выявлять как можно более ранние признаки ломкости костей.

Лечение остеопороза

Показания к внутривенному применению бифосфоната, наличие малотравматичных переломов позвонков или переломов длинных трубчатых костей обычно остаются неизменными, но при этом заметно отличается время начала лечения. Ранее только боли в спине и деформация позвоночника были основанием для проведения рентгенографии с целью выявления переломов позвонков, требующих лечения бифосфонатом. Нынешние рекомендации плановой рентгенографии позвоночника для всех пациентов с МДД приведут к диагностированию переломов позвонков с клиническими проявлениями (легкой, средней и тяжелой степени) и бессимптомных переломов позвонков средней и тяжелой степени, которые будут основанием для направления к специалисту

по остеопорозу для назначения лечения. В связи с тем, что даже легкие и бессимптомные переломы позвонков являются предвестниками будущих переломов как у детей,⁷¹ так и у взрослых,⁹¹ сейчас рекомендуется лечение бессимптомных умеренных (степень 2 по Генанту) и тяжелых (степень 3 по Генанту) переломов позвонков. Лечение с внутривенным применением бифосфоната оказывало защитное воздействие на МПКТ и структуру позвонков в контролируемых исследованиях болезни несовершенного остеогенеза⁹²⁻⁹⁴ и в неконтролируемых исследованиях болезни несовершенного остеогенеза⁹⁵ и МДД.^{84,96} Дополнительным доказательством в пользу лечения бессимптомных, но более выраженных (то есть умеренных и тяжелых) переломов позвонков является тот факт, что не было зарегистрировано случаев спонтанного (то есть без медикаментозного вмешательства) восстановления тел позвонков после перелома у мальчиков с МДД;⁷³ однако такое восстановление наблюдалось в этой популяции после внутривенного применения бифосфоната.⁸⁴

У детей с заболеваниями, для лечения которых применяются глюкокортикоиды, таких как МДД, в том числе с легкими (степени 1) переломами позвонков с минимальными симптомами или без клинических проявлений, проводятся контролируемые клинические исследования, в которых изучается эффективность анти-резорбтивной терапии (идентификаторы на веб-сайте ClinicalTrials.gov NCT00799266 и NCT02632916); на данный момент легкие бессимптомные переломы подлежат пристальному наблюдению на предмет появления симптоматики или прогрессирующего снижения высоты тел позвонков, что является основанием для назначения лечения.

В обновленном руководстве представлены фундаментальные изменения в целях лечения. Цель заключается в выявлении и лечении как можно более ранних признаков ломкости костей для лучшего сохранения высоты тел позвонков.⁸⁴ Мы поддерживаем внутривенное (а не пероральное)⁸⁴ применение бифосфонатов в качестве терапии первой линии для лечения остеопороза у пациентов с МДД^{81,82} на основании обобщения результатов контролируемых исследований при несовершенном остеогенезе. В таких исследованиях была продемонстрирована большая высота тел позвонков у растущих пациентов с несовершенным остеогенезом, получающих лечение с внутривенным применением бифосфоната.⁹²⁻⁹⁴ Напротив, ни одно из контролируемых исследований пероральных бифосфонатов не показало влияния препарата на высоту тел позвонков.⁹⁷⁻⁹⁹ Эти данные особенно значимы для пациентов с МДД, получающих глюкокортикоиды, у которых очень часто случаются переломы позвонков.⁷³ Авторы недавних обзоров лечения пациентов с переломами, возникшими вследствие остеопороза, также соглашаются, что в качестве терапии первой линии должны применяться внутривенные, а не пероральные бифосфонаты.^{81,82} В связи с тем что бифосфонаты в большинстве стран все еще не зарегистрированы к применению у детей, и решение об их назначении должно быть взвешенным, пациентов с малотравматичными переломами следует направлять на

консультацию к эксперту по лечению остеопороза, чтобы гарантировать подбор надлежащей дозы, постепенного снижения дозы при длительной терапии, сроков прекращения лечения и обеспечить мониторинг безопасности и эффективности.

Ортопедические и хирургические аспекты.

Общая цель медицинской помощи при нарушениях опорно-двигательного аппарата заключается в как можно более длительном сохранении функции движения, уменьшению выраженности контрактур суставов, поддержании осанки и сохранении структуры костей. Диагностикой и лечением осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата должна заниматься мультидисциплинарная команда, в которую могут входить физический терапевт, эрготерапевт, врач-реабилитолог, невролог, хирург-ортопед и социальный работник. Если рекомендуется хирургическое вмешательство, критически важным является привлечение пульмонолога и кардиолога.

На Рис. 4 представлены аспекты оказания медицинской помощи ортопедического и хирургического профиля, связанные с контрактурами, патологией позвоночника, лечением переломов. На Рис. 5 представлены общие рекомендации для пациентов и членов их семей по профилактике переломов. В отсутствие РКИ, сравнивающих различные терапевтические и хирургические подходы, настоящее руководство основано на согласованной экспертной оценке специалистов по ортопедии и реабилитации с использованием методов, описанных в **части 1**. Аспекты оказания медицинской помощи по растяжению, ортезам и адаптивному оборудованию для лечения контрактур представлены в разделе, посвященном проведению реабилитации, в **части 1**.

Амбулаторная стадия

Дети в амбулаторной стадии могут получить пользу преимущественно от хирургического вмешательства, но этот подход рекомендуется не так часто, как в прошлом. Хотя аспекты оказания медицинской помощи за 2010 год и содержали рекомендации относительно многоуровневых хирургических вмешательств, согласованное мнение нынешней комиссии экспертов заключается в том, что хирургического вмешательства на стопе для коррекции варусного положения стопы и на ахилловом сухожилии для уменьшения выраженности тыльного сгибания может быть достаточно для улучшения походки у пациентов с клинически значимой контрактурой голеностопных суставов и удовлетворительной силой четырехглавой мышцы и мышц-разгибателей бедра. Вмешательства, связанные с тазобедренными и коленными суставами, не рекомендуются.

Оценку сколиоза следует проводить как минимум ежегодно, хотя эта патология обычно не развивается в амбулаторной стадии. Достаточным является осмотр пациента, рентгенологическое исследование проводится только в случае, если при обследовании наблюдается искривле-

ние позвоночника или если данных только осмотра недостаточно, например, у детей с ожирением. В предыдущем разделе, посвященном лечению патологии костной ткани и остеопороза, представлена информация о мониторинге и лечении компрессионных переломов позвоночника. Использование ортезов для позвоночника обычно не рекомендуется в условиях компрессионного перелома.

Заблаговременное инструктирование о плановых визитах в клинику является важной частью программы профилактики переломов на протяжении всех стадий течения заболевания (Рис. 5). Как указывалось, применение кортикостероидов у пациентов с МДД ассоциируется с развитием остеопороза и впоследствии с возникновением переломов позвонков.¹⁰⁰ В исследовании с участием 143 мальчиков с МДД частота переломов длинных трубчатых костей у пациентов, получавших кортикостероиды, была в 2,6 раза выше, чем у пациентов, которые ранее никогда не получали стероиды.⁶⁸ При переломе нижней конечности во время амбулаторной стадии может понадобиться более активная тактика ведения пациентов, чтобы сохранить способность к ходьбе. Внутренняя и внешняя фиксация дает возможность ранней мобилизации в отличие от гипсовой повязки или шины.¹⁰¹

Были зарегистрированы сообщения о случаях синдрома жировой эмболии у мальчиков с МДД и травматических переломов или травм нижних конечностей.^{74, 75} Синдром жировой эмболии проявляется у мальчиков изменением психического состояния, частым дыханием, одышкой, использованием вспомогательной дыхательной мускулатурой и тахикардией. При появлении этих симптомов следует немедленно обратиться за медицинской помощью, так как это состояние связано с высокой частотой осложнений и смертностью. В настоящее время лечение жировой эмболии сфокусировано на вспомогательной искусственной вентиляции легких и применении высоких доз кортикостероидов.¹⁰²

Ранняя неамбулаторная стадия

Хирургическое вмешательство на стопе и голеностопном суставе для коррекции эквиноварусной деформации способствует более удобному положению стопы в кресле-каталке или в обуви, но выполняется обычно только в случае, если пациент настаивает на проведении операции. После операции на стопе и голеностопном суставе днем необходимо будет пользоваться ортезами, чтобы не допустить повторного появления контрактур.

Осмотр позвоночника должен проводиться во время каждого клинического обследования. Опытным клиницистам должно быть достаточно только данных осмотра для наблюдения за состоянием позвоночника у мальчиков, не способных ходить; однако менее опытные клиницисты должны направить ребенка на рентгенографию позвоночника после утраты им способности к хождению. Также рентгенография позвоночника требуется, если данные осмотра неинформативны, например у детей с ожирением. При выявлении с помощью рентгенографии искривления позвоночника тактика дальнейшего наблю-

Амбулаторная стадия	Ранняя неамбулаторная стадия	Поздняя неамбулаторная стадия
Обследование		
Оценивать объем движений не реже, чем каждые 6 месяцев		
Осмотр позвоночника ежегодно	Осмотр позвоночника каждые 6 месяцев	
Выполнить рентгенографическое исследование при выявлении искривления позвоночника или если осмотр затруднен	Выполнить рентгенографию позвоночника при утрате пациентом способности к ходьбе; если имеется искривление позвоночника, выполнять рентгенографию каждые 6 месяцев - 1 год, в зависимости от состояния развития скелета; направить к хирургу ортопеду при угле искривления позвоночника >20°	Ежегодно выполнять рентгенографию позвоночника в вертикальном положении в передне-задней проекции у пациентов с установленным прогрессирующим сколиозом
Вмешательства		
При инструктировании по лечебной физкультуре ввести домашние занятия с программой растяжения с акцентом на голеностопных, коленных и тазобедренных суставах	При инструктировании по эрготерапии акцентировать внимание на верхних конечностях	
При пассивном тыльном сгибании <10° использовать индивидуально смоделированные ночные ортезы для голеностопного сустава и стопы, установленные в нейтральном положении	Использовать индивидуально смоделированные дневные ортезы для голеностопного сустава и стопы, чтобы замедлить прогрессирование эквиноварусной контрактуры	Продолжать использовать шины на нижних конечностях; может быть целесообразным изготовление индивидуальных шин на запястье и кисть
Направить на операцию на стопе и ахилловом сухожилии для улучшения походки в случае выраженной контрактуры голеностопных суставов при удовлетворительной силе четырехглавых мышц и мышц-разгибателей бедра	В начале программы тренировки стояния пользоваться приспособлениями для поддержки в положении стоя или креслом-каталкой с возможностью установки в вертикальное положение	С осторожностью использовать программы тренировки стояния
Избегать использования ортезов для позвоночника	Направить на операцию на стопе и голеностопном суставе для улучшения положения стопы, если на этом будет настаивать пациент	
Провести заблаговременный инструктаж родственников пациента по профилактике переломов		
Консультация кардиолога и пульмонолога перед любым хирургическим вмешательством		
Направить на физическую терапию после операции	Направить на выполнение заднего спондилудеза, если угол искривления позвоночника >20-30° у пациентов предпубертатного возраста, не получающих кортикостероиды; обеспечить предоперационное и послеоперационное обследование и лечебную физкультуру	Направить на выполнение заднего спондилудеза, если искривление позвоночника прогрессирует
Убедиться, что родственники пациентов и члены медицинской бригады знают о синдроме жировой эмболии		

Рис. 4. Аспекты оказания ортопедической и хирургической помощи пациентам с мышечной дистрофией Дюшенна по стадиям заболевания

Оценка и обучение

Проведение оценки и обучения эрготерапевтом или физическим терапевтом

- Минимизируйте риски падения в любой обстановке, в том числе учитывайте поверхность для ходьбы, особенности местности и препятствия
- Проведите обучение пациентов и их родственников по безопасному пользованию креслом-каталкой; акцентируйте внимание на том, что падение с кресла-каталки является частой причиной травм
- Проведите обучение родственников пациента по безопасному подъему пациента, перемещению его в кресло-каталку и из него, а также по особенностям различных поверхностей в любой обстановке

Общие аспекты или возможные изменения

Безопасность домашней обстановки

- Уберите препятствия, такие как коврики, игрушки, веревки и ненужные вещи

Предотвращение падения с кресла-каталки или средства передвижения

- Все время пользуйтесь ремнем безопасности
- Пользуйтесь механизмом против опрокидывания на креслах-каталках

Безопасность на неровных или скользких поверхностях

- Будьте особенно осторожны на улице из-за неровных поверхностей
- Пользуйтесь обувью для бассейна, чтобы предотвратить падение при ходьбе по скользким поверхностям возле воды
- Ночью используйте нескользкие протекторы на ортезах для голеностопного сустава и стопы, чтобы уменьшить риск падения при входе в ванную и выходе из нее

Безопасное перемещение пациента в кресло-каталку и из него

- Заранее подумайте об адаптивном оборудовании и системах подъема пациента для использования во всех условиях, чтобы обеспечить безопасную поддержку и минимизировать риск падения или получения травмы во время перемещения пациента, пользования туалетом, принятия ванны или душа

Возможные варианты обустройства жизненного пространства больного

- Нескользящие коврики в душе или в ванне
- Поручни для принятия душа или ванны
- Сиденье для купания или другое адаптивное оборудование для ваннных процедур
- Нескользящие протекторы на ступеньках из неотделанной древесины
- Поручни с обеих сторон лестницы

Рис. 5. Общие рекомендации по профилактике переломов для пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна и их родственников

дения зависит от степени зрелости скелета у пациента; у пациентов с незрелым скелетом рентгенографию следует проводить каждые 6 месяцев, а у пациентов со зрелым скелетом рентгенографию следует проводить не реже чем один раз в год. Угол искривления позвоночника в 20° или более должен быть основанием для обращения к хирургу-ортопеду. Использование ортезов для позвоночника не рекомендуется. В отличие от типичного течения заболевания у мальчиков, не получающих лечение, у пациентов, получающих кортикостероиды, искривление позвоночника выражено меньше, и у них реже возникает необходимость в операции на позвоночнике.^{68,71,100,103}

Несмотря на отсутствие РКИ, мы рекомендуем проведение заднего спондилодеза у юношей с МДД, учитывая положительное влияние этой операции на функцию,

равновесие во время сидения и переносимость сидения, боль и качество жизни, по данным в нерандомизированных проспективных когортных клинических исследованиях.^{28,104,105} Задний спондилодез рекомендуется пациентам, не способным ходить, у которых угол искривления позвоночника в положении сидя превышает 20°–30°, не достигших полового созревания и не получавших кортикостероиды, так как ожидается, что искривление позвоночника у них будет прогрессировать. Тем не менее у пациентов, получающих терапию кортикостероидами, все так же может развиваться сколиоз, прогрессирование может быть менее предсказуемым, поэтому наблюдение для выявления четких признаков прогрессирования является обоснованным подходом перед таким вмешательством. Выполнение переднего спондилодеза не требуется, так

как артродез обычно выполняют в возрасте от 11 до 20 лет, когда ожидается небольшой дополнительный продольный рост позвоночника.

После выполнения хирургической коррекции сколиоза рекомендуется стабилизация в таз и артродез у пациентов с косым тазом с углом наклона свыше 15° , что должно помочь пациенту сидеть и удерживать положение тела. У пациентов, у которых косой таз нетяжелой степени, достаточно выполнения артродеза нижних поясничных позвонков. Целью хирургического вмешательства на позвоночнике являются профилактика дальнейшего прогрессирования сколиоза, улучшение переносимости сидения и уменьшение боли.²⁸

Рекомендациям по упреждающей профилактике переломов необходимо следовать на протяжении всех неамбулаторных стадий (Рис. 5). У детей, утративших способность ходить, рекомендуется применять более консервативный подход к лечению переломов нижних конечностей, так как нагрузка на ногу больше не является целью лечения. Внутренняя фиксация может понадобиться при лечении нестабильного перелома, но наложения шины может быть достаточно для заживления перелома и обезболивания. Обезболивание имеет важное значение для всех детей, но особое наблюдение может быть необходимо в условиях нарушения функции легких и сердца. Медицинские работники и родственники пациента должны знать проявления синдрома жировой эмболии, описанные выше.

Поздняя неамбулаторная стадия

Хирургическая коррекция контрактур, поражающих верхние или нижние конечности, не рекомендуется в поздней неамбулаторной стадии МДД, за исключением случаев, когда пациента беспокоит боль, имеются сложности с удержанием положения тела или отмечается нарушение целостности кожи. Клиницисты должны выполнять осмотр позвоночника на каждом визите в клинику. Если у пациентов с диагностированным сколиозом предполагается прогрессирование этого состояния, необходимо ежегодно выполнять рентгенографию позвоночника в передне-задней проекции в положении сидя. Задний спондилодез рекомендуется в поздней неамбулаторной стадии пациентам, у которых прогрессирует искривление позвоночника. Необходимо проконсультироваться с пульмонологом и кардиологом пациента, чтобы убедиться в удовлетворительном состоянии функции легких и сердца для выполнения такого хирургического вмешательства. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что спондилодез замедляет ухудшение функции дыхания, тогда как другие исследования не показали статистически значимого различия в темпах ухудшения функции после операции.^{28,106-108}

Подход к лечению травматических переломов в поздней неамбулаторной стадии аналогичный подходу, применяющемуся в ранней неамбулаторной стадии, целями лечения являются стабилизация перелома и обезболивание. Наложения гипсовой повязки или шины обычно достаточно при переломе дистального метафиза бедренной

кости. В случае перелома проксимального отдела бедренной кости для стабилизации необходимо проведение хирургической операции. Как и при любых переломах, медицинские работники и родственники пациента должны знать проявления синдрома жировой эмболии.

Хирургические аспекты

Важные хирургические аспекты для пациентов с МДД подробно представлены на Рис. 6. У юношей с МДД повышен риск развития потенциально приводящего к летальному исходу рабдомиолиза и гиперкалиемии при применении ингаляционных анестетиков или суксаметония хлорида (сукцинилхолин).¹⁰⁹ Необходимо проконсультироваться с кардиологом и пульмонологом перед всеми хирургическими вмешательствами, а анестезиологи должны знать, что у пациентов с МДД повышен риск декомпенсации сердечной и дыхательной недостаточности во время или после операции.¹¹⁰ Подробное обсуждение хирургических аспектов представлено в приложении (к академической статье).

Выводы и направления дальнейших исследований

Детям и взрослым пациентам с МДД сейчас могут быть предложены усовершенствованные подходы к оказанию медицинской помощи при нарушении функции дыхания, сердечной деятельности, состояния костей, а также при остеопорозе, ортопедическом и хирургическом лечении. Тем не менее несмотря на то, что мы в целом продвинулись в знаниях и понимании лучших подходов к лечению пациентов, необходим дальнейший прогресс в этих узких специальностях для удовлетворения потребностей пациентов.

В респираторной терапии, методами и критериями диагностики, которые могли бы иметь клиническое значение, но требуют дальнейшего изучения, являются пиковая скорость кашля при вспомогательном кашле, максимальная емкость вдоха (MIC), разница между максимальной емкостью вдоха и ФЖЕЛ, ФЖЕЛ в положении лежа на спине, пиковая скорость вдоха, при форсированном вдохе, индекс частого поверхностного дыхания (RSB) и максимальное давление на вдохе, измеренное в носовых ходах (Sniff MIP). Методами респираторной терапии, для которых в научных исследованиях необходимо установить эффективность и оптимальный режим применения, являются высокочастотная осцилляция грудной клетки, внутрилегочная перкуSSIONная вентиляция и вентиляция легких с отрицательным давлением. Необходимо лучше понимать изменчивость легочного фенотипа, влияние функции сердца и нутритивного статуса на дыхательную систему, чтобы оптимизировать медицинскую помощь и разработать респираторные критерии для оценки существующих и новых методов лечения МДД. Для оценки рекомендуемых в настоящем документе критериев для начала выполнения вспомогательного кашля и неинвазивной вентиляции легких необходимы проспективные исследования, клинически значимые критерии эффек-

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ

Перед операцией необходимо проконсультироваться с кардиологом. Анестезиологи должны знать, что у пациентов с МДД повышен риск декомпенсации сердечной недостаточности во время операции.

Обширные хирургические вмешательства

- У пациентов с МДД особо повышен риск нарушения сердечной деятельности во время обширных операций
- Эхокардиографию и электрокардиографию следует выполнять как можно ближе к проведению любой запланированной операции

Малые хирургические вмешательства

- У пациентов с нормальной функцией сердца кардиологическое обследование предлагается проводить, если последнее обследование проводилось >1 года назад

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ

Предоперационное обучение и послеоперационного использование устройств для вспомогательного кашля

- Использование методик искусственного кашля необходимо у пациентов с исходной максимальной скоростью выдоха при кашле <270 л/мин или исходным максимальным давлением на выдохе <60 см H₂O*

Предоперационное обучение и послеоперационного использования неинвазивной вентиляции легких

- Неинвазивную вентиляцию легких необходимо проводить у пациентов с исходной ФЖЕЛ <30 % от должной
- Неинвазивную искусственную вентиляцию легких настоятельно рекомендуется проводить у пациентов с исходной ФЖЕЛ <50 % от должной

Следует избегать экстубации только с дополнительной подачей кислорода без одновременного проведения вспомогательной искусственной вентиляции легких

Стимулирующая спирометрия не показана, так как она потенциально неэффективна у пациентов со слабостью дыхательной мускулатуры, и имеются более предпочтительные альтернативные методы

АНЕСТЕЗИЯ

Настоятельно рекомендуется тотальная внутривенная анестезия

Деполяризирующие миорелаксанты, такие как суксаметония хлорид, абсолютно противопоказаны из-за риска нежелательных реакций с летальным исходом

Риск рабдомиолиза и гиперкалиемия

- У пациентов с МДД повышен риск развития рабдомиолиза при ингаляционной анестезии или применении суксаметония хлорида
- Осложнения в виде рабдомиолиза часто путают со злокачественной гипертермией

КРОВОПОТЕРЯ

Использование анестетиков с гипотензивными свойствами, с целью минимизации кровопотери, не рекомендуются из-за риска гемодинамических нарушений при кардиомиопатии у пациентов с МДД.

Для борьбы с интраоперационной кровопотерей следует рассмотреть возможность использования технологии аутогемотрансфузии (селл-сейвер), наряду с применением аминокaproновой или транексамовой кислоты.

Послеоперационная антикоагулянтная терапия с применением гепарина или аспирина у пациентов с МДД нецелесообразна. Компрессионный трикотаж, на всю ногу, может быть показан для профилактики тромбоза глубоких вен.

Рисунок 6: Аспекты оказания хирургической помощи пациентам с мышечной дистрофией Дюшенна

МДД – мышечная дистрофия Дюшенна; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

* Рекомендации применимы у пациентов старшего подросткового и взрослого возраста.

тивности будут использоваться для разработки научно обоснованных руководств.

Необходимы клинические исследования в **области кардиологии**, так как (прогноз) выживаемость не улучшится, если новые лекарственные средства не будут оказывать эффективного лечебного воздействия на кардиомиопатию при МДД. Необходимо выявить биомаркеры, свидетельствующие о краткосрочном замедлении прогрессирования заболевания. Необходимы новые кардиологические препараты, действие которых направлено на дистрофин, для улучшения исходов у пациентов. Необходимо изучать особенности естественного течения кардиомиопатии у женщин-носителей мутации, являющейся причиной заболевания, а также требуются исследования, чтобы определить лучшие стратегии диагностики и лечения у девочек и женщин, страдающих этим заболеванием.

Учитывая, что переломы позвонков являются ранним проявлением ломкости костей, а нежелательные эффекты глюкокортикоидов развиваются быстро, следует начать проведение проспективных исследований которые касались бы **профилактики остеопороза**, с участием молодых пациентов, а переломы позвонков должны быть ключевым исследуемым параметром. Требуется проведение дальнейших исследований для оценки лекарственных средств, стимулирующих рост, для предотвращения ломкости костей и анаболических средств, таких как паратиреоидный гормон или антитела к склеростину, для лечения остеопороза.

В соответствующих случаях необходимы контролируемые исследования хирургических методик ортопедического лечения, как и лучшее представления об осложнениях со стороны опорно-двигательного аппарата и лучших критериях эффективности для оценки воздействия на опорно-двигательный аппарат имеющихся и новых лекарственных средств для лечения МДД. Дополнительные исследования исходов по сообщениям пациентов и их родственников помогли бы в принятии решений относительно выполнения операций на нижних конечностях и спондилодеза.

Группа авторов

DJB, KB, CMB, BAA, SDA, AB, LEC, LC, SH, AKO, DWS, JB, DRW и LMW выполнили экспертную оценку дизайна исследования, формирование и интерпретацию данных, обзор литературы написание статьи и приняли решение о ее публикации. DJB при помощи CMB подготовил черновой вариант, выполнил редактирование статьи и утвердил окончательную версию.

Заявление о наличии / отсутствии заинтересованности

DJB получал оплату за консультационные услуги в компании Hill-Rom Corporation, имеет патенты в США (8651107, 8844530 и 9795752) на устройства для искусственной вентиляции легких, а также соответствующие международные патенты, подал заявки на патенты. KB была консультантом в компаниях Solid Ventures, Catabasis, LGC Ltd, Bristol Myers Squibb, PTC therapeutics, GLC Research, Eli Lilly и Publicis Life Brands Resolute; она получила финансовую поддержку в виде гранта от компании PTC

Therapeutics. SDA является главным исследователем в многоцентровых клинических исследованиях, спонсорами которых выступают компании PTC Therapeutics и Sarepta Pharmaceuticals. LEC получала личные вознаграждения за выступления с докладами и участие в научных исследованиях при поддержке Genzyme Corporation Sanofi; она участвовала в научных исследованиях CINRG (Cooperative International Neuromuscular Research Group, Объединенная международная группа по нейромышечным научным исследованиям), Enobia Pharma Inc/Alexion, Robertson Foundation, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Valerion, Pfizer, Prosensa, BioMarin, Ionis, Ultragenyx, Roivant Sciences, Therapeutic Research in Neuromuscular Disorders Solutions, NS Pharma и Marcus Foundation. DRW получает оплату за консультационные услуги в компаниях Health Research Inc и Marathon Pharmaceuticals. LMW получала финансовую поддержку в виде грантов и гонораров от компаний Novartis и Amgen. Все остальные авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Мы выражаем благодарность Шарону Барреллу (Sharon Barrell) и Даниэль Хеннис (Danielle Hennis) (RTI International) за помощь в редактировании и графическом оформлении соответственно и Адриен Херрон (Adrienne Herron) (US Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Центр по контролю и профилактике заболеваний США) за ее помощь в составлении дизайна и осуществлении проекта, а также за проверку рукописи. Мы благодарим Натали Стрит (Natalie Street) (CDC) за помощь в составлении дизайна и осуществлении проекта, проверку рукописи и редактирование рукописи. Эта работа осуществлялась при поддержке CDC, контракт 200-2007-22644-023. CDC выплатили гонорары и оплатили транспортные расходы для членов комитета за личное посещение совещаний. Финансирование было предоставлено согласно Акту по уходу за пациентами и лечению мышечной дистрофии (Muscular Dystrophy Care and Treatment Act), законодательному документу, призывающему к сотрудничеству CDC с профессиональными организациями и сообществами пациентов в вопросах разработки, издания и периодических пересмотров аспектов ухода за пациентами при мышечной дистрофии Дюшенна. Результаты и выводы, представленные в этом документе, являются мнением ее авторов и не обязательно представляют официальную позицию CDC.

Список литературы

- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al, for the DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010; 9: 77-93.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al, for the DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; 9: 177-89.
- Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86: 465-72.
- Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 411-15.
- Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000; 118: 1390-96.
- Phillips MF, Smith PE, Carroll N, Edwards RH, Calverley PM. Nocturnal oxygenation and prognosis in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 198-202.
- Bach JR, Martinez D. Duchenne muscular dystrophy: continuous noninvasive ventilatory support prolongs survival. *Respir Care* 2011; 56: 744-50.
- Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 926-29.
- Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, et al. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 47-51.
- Birnkrant DJ, Ararat E, Mhanna MJ. Cardiac phenotype determines survival in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 70-76.
- Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, et al. The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 739-48.
- Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 456-65.
- Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012; 67 (suppl 1): i1-40.
- Rahbek J, Steffensen BF, Bushby K, de Groot JJ. 206th ENMC International Workshop: Care for a novel group of patients—adults with Duchenne muscular dystrophy Naarden, The Netherlands, 23-25 May 2014. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 727-38.
- LoMauro A, D'Angelo MG, Aliverti A. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1475-88.
- Katz SL, Barrowman N, Monsour A, Su S, Hoey L, McKim D. Long-term effects of lung volume recruitment on maximal inspiratory capacity and vital capacity in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 217-22.
- Miske LJ, Hickey EM, Kolb SM, Weiner DJ, Panitch HB. Use of the mechanical in-exsufflator in pediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough. *Chest* 2004; 125: 1406-12.
- Melacini P, Vianello A, Villanova C, et al. Cardiac and respiratory involvement in advanced stage Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1996; 6: 367-76.
- Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 149-60.
- Mayer OH, Finkel RS, Rummey C, et al. Characterization of pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 487-94.
- Rideau Y, Jankowski LW, Grellet J. Respiratory function in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 1981; 4: 155-64.
- Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal vaccination: information for healthcare professionals. 2016. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/index.html> (дата просмотра 3 августа 2017 г.).
- Immunization Action Coalition. Ask the experts: diseases & vaccines: pneumococcal vaccines (PCV13 and PPSV23). 2017 http://www.immunize.org/askexperts/experts_pneumococcal_vaccines.asp (дата просмотра 3 августа 2017 г.).
- Parent Project Muscular Dystrophy. Vaccination recommendations. 2017 http://www.parentprojectmd.org/site/PageServer?pagename= Care_area_vaccinations (дата просмотра 30 ноября 2017 г.).
- McKim DA, Katz SL, Barrowman N, Ni A, LeBlanc C. Lung volume recruitment slows pulmonary function decline in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93: 1117-22.
- Stehling F, Bouikidis A, Schara U, Mellies U. Mechanical insufflation/exsufflation improves vital capacity in neuromuscular disorders. *Chron Respir Dis* 2015; 12: 31-35.
- Chiou M, Bach JR, Jethani L, Gallagher MF. Active lung volume recruitment to preserve vital capacity in Duchenne muscular dystrophy. *J Rehabil Med* 2017; 49: 49-53.
- Suk KS, Lee BH, Lee HM, et al. Functional outcomes in Duchenne muscular dystrophy scoliosis: comparison of the differences between surgical and nonsurgical treatment. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96: 409-15.
- Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 461-67.
- Szeinberg A, Tabachnik E, Rashed N, et al. Cough capacity in patients with muscular dystrophy. *Chest* 1988; 94: 1232-35.
- LoMauro A, Romei M, D'Angelo MG, Aliverti A. Determinants of cough efficiency in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 357-65.

32. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2191-94.
33. Sawnani H, Thampratankul L, Szczesniak RD, Fenchel MC, Simakajornboon N. Sleep disordered breathing in young boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2015; 166: 640-45.e1.
34. Bersanini C, Khirani S, Ramirez A, et al. Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2012; 39: 1206-12.
35. Hamada S, Ishikawa Y, Aoyagi T, Minami R, Bach JR. Indicators for ventilator use in Duchenne muscular dystrophy. *Respir Med* 2011; 105: 625-29.
36. Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 166-70.
37. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation—a consensus conference report. *Chest* 1999; 116: 521-34.
38. Mendoza M, Gelinis DF, Moore DH, Miller RG. A comparison of maximal inspiratory pressure and forced vital capacity as potential criteria for initiating non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 106-11.
39. Amadio A, Moreau J, Frapin A, et al. Long term continuous positive airway pressure (CPAP) and noninvasive ventilation (NIV) in children: initiation criteria in real life. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 968-74.
40. Bach JR, Goncalves MR, Hamdani I, Winck JC. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest* 2010; 137: 1033-39.
41. Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 2007; 131: 368-75.
42. McKim DA, Griller N, LeBlanc C, Woolnough A, King J. Twenty-four hour noninvasive ventilation in Duchenne muscular dystrophy: a safe alternative to tracheostomy. *Can Respir J* 2013; 20: e5-9.
43. Katz SL, McKim D, Hoey L, et al. Respiratory management strategies for Duchenne muscular dystrophy: practice variation amongst Canadian sub-specialists. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 59-66.
44. Rodger S, Woods KL, Bladen CL, Stringer A, Vry J, Gramsch K, et al. Adult care for Duchenne muscular dystrophy in the UK. *J Neurol* 2015; 262: 629-41.
45. Jeppesen J, Green A, Steffensen BF, Rahbek J. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 804-12.
46. Bach JR, Goncalves MR, Hon A, et al. Changing trends in the management of end-stage neuromuscular respiratory muscle failure: recommendations of an international consensus. *Am J Phys Med Rehabil* 2013; 92: 267-77.
47. DMD Pathfinders. Ventilation and Duchenne. 2014. <http://www.dmdpathfinders.org.uk/wp-content/uploads/2014/11/dmd-ventilation-faq-booklet-small.pdf> (дата просмотра 27 июня 2017 г.).
48. McNally EM. New approaches in the therapy of cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Annu Rev Med* 2007; 58: 75-88.
49. Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, de Kermadec JM, Weiss YA. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscul Disord* 1993; 3: 201-06.
50. New York Heart Association. Classes of heart failure. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.WmHCN4CWS9L (дата просмотра 18 января 2018 г.).
51. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation* 2015; 131: 1590-98.
52. Cripe LH, Tobias JD. Cardiac considerations in the operative management of the patient with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 777-84.
53. Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J* 2007; 154: 596-602.
54. Raman SV, Hor KN, Mazur W, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 153-61.
55. Raman SV, Hor KN, Mazur W, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: results of a two-year open-label extension trial. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 39.
56. Finsterer J, Cripe L. Treatment of dystrophin cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 168-79.
57. Wollinsky KH, Kutter B, Geiger PM. Long-term ventilation of patients with Duchenne muscular dystrophy: experiences at the Neuromuscular Centre Ulm. *Acta Myol* 2012; 31: 170-78.
58. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117: e350-408.
59. Ryan TD, Jefferies JL, Sawnani H, et al. Implantation of the HeartMate II and HeartWare left ventricular assist devices in patients with Duchenne muscular dystrophy: lessons learned from the first applications. *ASAIO J* 2014; 60: 246-48.
60. Amodeo A, Adorisio R. Left ventricular assist device in Duchenne cardiomyopathy: can we change the natural history of cardiac disease? *Int J Cardiol* 2012; 161: e43.

61. Iodice F, Testa G, Averardi M, Brancaccio G, Amodeo A, Cogo P. Implantation of a left ventricular assist device as a destination therapy in Duchenne muscular dystrophy patients with end stage cardiac failure: management and lessons learned. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 19-23.
62. Lang SM, Shugh S, Mazur W, et al. Myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy carriers using cardiac magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol* 2015; 36: 1495-501.
63. Florian A, Rosch S, Bietenbeck M, et al. Cardiac involvement in female Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers in comparison to their first-degree male relatives: a comparative cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 326-33.
64. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: 2761-96.
65. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-327.
66. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 71-74.
67. McDonald DG, Kinali M, Gallagher AC, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 695-98.
68. King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2007; 68: 1607-13.
69. Alos N, Grant RM, Ramsay T, et al. High incidence of vertebral fractures in children with acute lymphoblastic leukemia 12 months after the initiation of therapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2760-67.
70. Rodd C, Lang B, Ramsay T, et al. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 122-31.
71. Cummings EA, Ma J, Fernandez CV, et al. Incident vertebral fractures in children with leukemia during the four years following diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3408-17.
72. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, et al. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 1667-75.
73. Ma J, McMillan HJ, Karaguzel G, et al. The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2017; 28: 597-608.
74. Medeiros MO, Behrend C, King W, Sanders J, Kissel J, Cialfoni E. Fat embolism syndrome in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2013; 80: 1350-52.
75. McAdam LC, Rastogi A, Macleod K, Douglas Biggar W. Fat embolism syndrome following minor trauma in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 1035-39.
76. Ferraris JR, Pasqualini T, Alonso G, et al. Effects of deflazacort vs. methylprednisone: a randomized study in kidney transplant patients. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 734-41.
77. Ferraris JR, Pasqualini T, Legal S, et al. Effect of deflazacort versus methylprednisone on growth, body composition, lipid profile, and bone mass after renal transplantation. The Deflazacort Study Group. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 682-88.
78. Loftus J, Allen R, Hesp R, et al. Randomized, double-blind trial of deflazacort versus prednisone in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis: a relatively bone-sparing effect of deflazacort. *Pediatrics* 1991; 88: 428-36.
79. Singh A, Schaeffer EK, Reilly CW. Vertebral fractures in Duchenne muscular dystrophy patients managed with deflazacort. *J Pediatr Orthop* 2016; опубликовано онлайн 16 июня. DOI:10.1097/BPO.0000000000000817.
80. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, et al. Developing standardized corticosteroid treatment for Duchenne muscular dystrophy. *Contemp Clin Trials* 2017; 58: 34-39.
81. Ward LM, Konji V, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int* 2016; 27: 2147-79.
82. Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 454-60.
83. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-48.
84. Sbrocchi AM, Rauch F, Jacob P, et al. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2703-11.
85. Kilpinen-Loisa P, Paasio T, Soiva M, et al. Low bone mass in patients with motor disability: prevalence and risk factors in 59 Finnish children. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 276-82.
86. Christiansen BA, Bouxsein ML. Biomechanics of vertebral fractures and the vertebral fracture cascade. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 198-204.
87. Ma J, Siminoski K, Alos N, et al. The choice of normative pediatric reference database changes spine bone mineral density Z scores but not the relationship between bone mineral density and prevalent vertebral fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1018-27.
88. Bishop N, Arundel P, Clark E, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 pediatric official positions. *J Clin Densitom* 2014; 17: 275-80.
89. Zemel BS, Stallings VA, Leonard MB, et al. Revised pediatric reference data for the lateral distal femur measured by Hologic Discovery/Delphi dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom* 2009; 12: 207-18.
90. Crabtree NJ, Chapman S, Högl W, et al. Vertebral fractures assessment in children: evaluation of DXA imaging versus conventional spine radiography. *Bone* 2017; 97: 168-74.

91. Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Kanis JA. Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2014; 25: 235-41.
92. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 758-63.
93. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tato L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006; 149: 174-79.
94. Astrom E, Jorulf H, Soderhall S. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2007; 92: 332-38.
95. Palomo T, Fassier F, Ouellet J, et al. Intravenous bisphosphonate therapy of young children with osteogenesis imperfecta: skeletal findings during follow up throughout the growing years. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 2150-57.
96. Allington N, Vivegnis D, Gerard P. Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study. *Acta Orthop Belg* 2005; 71: 91-97.
97. Ward LM, Glorieux FH, Rauch F, Verbruggen N, Heyden N, Lombardi A. A randomized, placebo-controlled trial of oral alendronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2005; 36 (S1): 0-18.
98. Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH. Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1282-89.
99. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004; 363: 1427-31.
100. Houde S, Filiatrault M, Fournier A, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. *Pediatr Neurol* 2008; 38: 200-06.
101. Huber H, Andre G, Rumeau F, Journeau P, Haumont T, Lascombes P. Flexible intramedullary nailing for distal femoral fractures in patients with myopathies. *J Child Orthop* 2012; 6: 119-23.
102. Newbiggin K, Souza CA, Torres C, et al. Fat embolism syndrome: state-of-the-art review focused on pulmonary imaging findings. *Respir Med* 2016; 113: 93-100.
103. Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, Biggar WD, Alman BA. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 1057-61.
104. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, et al. Surgical management of severe scoliosis with high risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: patient function, quality of life and satisfaction. *Int Orthop* 2010; 34: 695-702.
105. Archer JE, Gardner AC, Roper HP, Chikermane AA, Tatman AJ. Duchenne muscular dystrophy: the management of scoliosis. *J Spine Surg* 2016; 2: 185-94.
106. Alexander WM, Smith M, Freeman BJ, Sutherland LM, Kennedy JD, Cundy PJ. The effect of posterior spinal fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. *Eur Spine J* 2013; 22: 411-16.
107. Roberto R, Fritz A, Hagar Y, et al. The natural history of cardiac and pulmonary function decline in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Spine* 2011; 36: E1009-17
108. Chua K, Tan CY, Chen Z, et al. Long-term follow-up of pulmonary function and scoliosis in patients with Duchenne's muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *J Pediatr Orthop* 2016; 36: 63-69.
109. Hayes J, Veyckemans F, Bissonnette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anesthesia problem revisited. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 100-06.
110. Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Chest* 2007; 132: 1977-86.

ЧАСТЬ 3

Диагностика и ведение пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

Оказание первичной медицинской помощи, неотложной медицинской помощи, психосоциальной помощи и обеспечение преемственности медицинской помощи на протяжении всей жизни



Диагностика и лечение мышечной дистрофии Дюшенна, часть 3: оказание первичной медицинской помощи, неотложной медицинской помощи, психосоциальной помощи и обеспечение преемственности медицинской помощи на протяжении всей жизни

*Дэвид Дж Бирнкрафт, Кэтрин Бушби, Карла М Бэнн, Сьюзан Д Анкон, Анжела Блэквелл, Мэри К Колвин, Линда Крип, Адриенн Р Херрон, Энни Кеннеди, Кати Киннетт, Джеймс Направа, Гари Норриц, Джеймс Пойски, Натали Стрит, Кристина Дж Траут, Дэвид Р. Вебер, Лианн М Уорд, для Рабочей группы по вопросам ведения пациентов с МДД**

Улучшения функции, качества жизни и продолжительности жизни пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД) были достигнуты благодаря мультидисциплинарному подходу к оказанию медицинской помощи по целому ряду направлений. В части 3 обновленных рекомендаций по ведению пациентов с МДД мы уделяем основное внимание первичной медицинской помощи, неотложной медицинской помощи, психосоциальной помощи и медицинской поддержке на протяжении всей жизни. У многих врачей первичной и неотложной медицинской помощи нет достаточного опыта лечения осложнений МДД. Мы предоставляем руководство по острым и хроническим состояниям, с которыми могут столкнуться медработники первой линии. С увеличением продолжительности жизни люди с МДД сталкиваются с целым пластом проблем, связанных с психосоциальными вопросами и обеспечением координации, непрерывности и преемственности оказания медицинской помощи при переходе пациента под наблюдение в другие учреждения. Мы обсуждаем медицинские обследования и вмешательства, направленные на улучшение психического здоровья, возможности самостоятельного существования, а также функционирования и качества жизни в важнейших ее сферах, включая медицинскую помощь, образование, занятость, межличностные и отношения с близкими.

Введение

Этот документ 3-я часть обновленных Рекомендаций по ведению пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД), первое издание которых увидело свет в 2010 году.^{1,2} В первой и второй частях Рекомендаций рассмотрены вопросы контроля этой тяжелой прогрессирующей нервно-мышечной болезни по целому ряду специализаций. В 3-й части обозначены рекомендации, касающиеся первичной и неотложной медицинской помощи, психосоциальной помощи и преемственности медицинской помощи, оказываемой пациенту в различных учреждениях в течение всей жизни. За исключением психосоциальной помощи, эта часть представляет новые данные, необходимость включения которых в гайдлайн стало возможным в т.ч. благодаря обратной связи с пациентами, их семьями и пациентскими организациями.

Первый контакт с медициной у людей с МДД часто происходит на уровне оказания первичной медицинской помощи или, в острых ситуациях – в местном отделении неотложной помощи. Редкость заболевания означает, что врачи в этих условиях часто имеют небольшой опыт в диагностике и лечении осложнений МДД, что затрудняет оказание оптимальной медицинской помощи. Необходимость улучшения первичной и неотложной помощи является одним из важных вопросов для пациентов с МДД.

В настоящее время многие люди с МДД живут до 30 лет и дольше.³ При увеличении продолжительности жизни необходимо решать совершенно новый ряд проблем, касающихся психического здоровья, психосоциальной помощи и перехода к взрослой жизни. Эти проблемы охватывают некоторые из основных составляющих самореализации и счастья человека, такие как образование, склонности, взросление, независимость, межличностные отношения, эмоци-

ональное здоровье и отношения с близкими. Обращение к этим вопросам показывает фундаментальные изменения в подходах ведения пациентов с МДД: это признание того, что вместе с увеличением продолжительности жизни, неотъемлемой частью медицинского обслуживания является оказание помощи людям в достижении наилучшего возможного для них качества жизни.

Критерии соответствия (RAM), разработанные исследователями группы RAND и Калифорнийского университета (Лос-Анджелес) и описанные в части 1, включают поэтапное ранжирование группой экспертов клинических сценариев по принципу соответствия, а затем по принципу необходимости применения. Однако из-за небольшого количества значимых данных в научной литературе процесс RAM сочли нецелесообразным для трех тем, включенных в часть 3: первичной медицинской помощи, неотложной помощи и преемственности медицинской помощи, оказываемой пациенту в различных учреждениях в течение всей жизни. Для четвертой темы – психосоциальной помощи – использовался модифицированный метод RAM, так как доказательства в научной литературе с 2010 года существенно не изменились, а также потому, что группа экспертов достигла своевременного единого мнения по обсуждаемой теме. Поэтому аспекты оказания помощи, изложенные в части 3, в значительной степени отражают согласованное мнение экспертов, основанное на их интерпретации многочисленных данных научной литературы применительно к клинической практике. Полное описание методов представлено в части 1 и приложении. Рисунок 1 в первой части настоящих Рекомендаций содержит обзор медицинских обследований и процедур, необходимых при ведении пациентов с МДД, в зависимости от стадии болезни, и отвечающих принципу мультидисциплинарного подхода. Эта

*Члены, перечисленные в конце первой части настоящего обзора

Отделение педиатрии, Медицинский центр MetroHealth, Университет Западного Резерва, Кливленд, Огайо, США (Prof Д. Дж. Бирнкрафт MD); Исследовательский центр мышечной дистрофии Джона Уолтона, Институт генетической медицины, Университет Ньюкасла, Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания (Prof К. Бушби MD); РТИ Интернешнл, Ресерч-Трайэнгел-Парк, Северная Каролина, США (К.М. Бэнн, PhD, А. Блэквелл, MPH); Отделение реабилитационной медицины, Сиэттлская детская больница, Сиэтл, Вашингтон, США (Prof С.Д. Анкон MD); Массачусетская обща больница и Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США (М.К. Колвин PhD); Отделение педиатрии, Национальная детская больница, Государственный университет штата Огайо, Колумбус, Огайо, США (Prof Л. Крип MD, Г. Норриц MD); Группа редких расстройств и их последствий для здоровья, Национальный центр по проблемам врожденных дефектов и нарушениям развития, Центр по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, Джорджия, США (А.Р. Херрон PhD, Н. Стрит MS); Институт Науки и Образования Ок-Ридж, Ок-Ридж, Теннесси, США (А.Р. Херрон); Родительский проект мышечной дистрофии, Хакенсак, Нью-Джерси, США (А. Кеннеди BS, К. Киннетт MSN); Отделение неотложной помощи, Университет Калифорнии, Сан-Франциско Больница Бениофф Чилдренс, Окленд, Калифорния, США (Дж. Направа MD); Медицинский Колледж Бейлора, Хьюстон, Техас, США

(Дж. Пойски PhD);
Педиатрическое отделение
семьи Стед, университет Айовы,
Айова-Сити, Айова, США (С
Дж Траут MSN); Отделение
эндокринологии и сахарного
диабета, Детская больница
Голиано, Медицинский центр
университета Рочестера,
Рочестер, Нью-Йорк, США
(Д Р Вебер MD);

Отделение эндокринологии
и метаболизма, Детская
больница Восточного Онтарио
и университета Оттавы, Оттава,
Онтарио, Канада (Л М Уард
MD)

Адрес для направления
корреспонденции:
Prof David J Birnkrant,
Department of Pediatrics,
MetroHealth Medical Center,
Case Western Reserve University,
Cleveland, OH 44109, USA
dbirnkrant@metrohealth.org

таблица может служить карманным руководством по диагностическим мероприятиям для пациентов с МДД.

Первичная помощь

Медработники, оказывающие первичную медицинскую помощь, обычно состоят из врачей, медсестер, которые специализируются в педиатрии, семейной медицине или терапии. Они предоставляют так называемое «первое звено» для пациентов. Американская академия педиатрии утверждает, что оказание первичной медицинской помощи должно быть ориентированным на потребности семьи, непрерывным, всесторонним, скоординированным, сострадательным и эффективным.⁴ Все пациенты, особенно те, у кого особые потребности, должны быть обеспечены медицинской помощью, характеризующейся доступностью и непрерывностью заботы.⁵ Экспертная группа по вопросам первичной медицинской и неотложной помощи (члены комитета, перечисленные в части 1 настоящего Обзора) решительно поддерживает концеп-

цию медицинского дома для людей с МДД или эквивалентных моделей первичной медицинской помощи, таких как модель врача общей практики в Великобритании. Эти медработники должны работать в сотрудничестве со специалистом по нервно-мышечным заболеваниям.

Медработник «первого звена», часто является первым медицинским специалистом, с которым семья делится своей обеспокоенностью по поводу слабости мышц своего ребенка, на основании чего он инициирует процесс диагностики МДД. Руководство по оценке состояния ребенка с задержкой нейромоторного развития можно найти в части 1 настоящего Обзора; сайт ChildMuscleWeakness.org предоставляет дополнительные ресурсы. Ребенка с гипотонией и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке следует направить на консультацию к специалисту по нервно-мышечным заболеваниям; однако часто именно медработник, оказывающий первичную медицинскую помощь, информирует семью о подозрении на МДД. О возможности подобного

Информационный блок 1: Аспекты оказания первичной медицинской помощи пациентам с мышечной дистрофией

Иммунизация

- Центры контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) США рекомендуют проведение всех вакцинаций с использованием неживых вирусных вакцин⁷
- Задача заключается в введении живых вирусных вакцин до начала терапии стероидами; живые вирусные вакцины противопоказаны пациентам с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД), которые получают высокие суточные дозы кортикостероидов (20 мг/сут или 2 мг/кг/сут преднизона или его эквивалента)
- Пациентам с МДД и всем лицам, близко контактирующим с ними, проводится ежегодная вакцинация против вируса гриппа (для этого нельзя использовать живую назальную вакцину, которая противопоказана)
- Необходимо соблюдать график вакцинации против пневмококковой инфекции, разработанный CDC,⁸ который объединяет введение PCV13 и PPSV23

Питание (см. часть 1 Рекомендаций)

- Убедитесь, что лица с МДД получают консультативную помощь по питанию для профилактики ожирения и недостаточности питания
- Настоятельно рекомендуем адекватное потребление питательных веществ (особенно кальция и витамина D)
- Направьте пациента к специалисту-диетологу для консультации по вопросам питания

Стоматологическая помощь

- Убедитесь, что лица с МДД регулярно посещают стоматолога
- Убедитесь, что лицо, оказывающее первичную медицинскую помощь, или стоматолог используют специальный защитный зубной лак в соответствии с протоколом⁹
- Убедитесь, что пациенты, проживающие в регионах с дефицитом фтора в воде, получают фторсодержащие пищевые добавки

Рекомендации по безопасности

- Проинформируйте о том, что у лиц с МДД повышен риск падений по мере прогрессирования мышечной слабости, особенно в то время, когда они начинают терять способность передвигаться
- Проконсультируйтесь с мультидисциплинарной командой специалистов (включая реабилитолога или физиотерапевта) для обеспечения безопасности (например, в отношении использования кресел-каталок и других устройств для безопасности) и минимизации риска падений
- Обратите внимание на то, что при езде в автомобилях всегда следует пристегивать ремни; а лицам с МДД, которые плохо удерживают туловище, могут потребоваться специальные фиксирующие устройства
- Убедитесь, что лица с МДД, которые перевозятся в автомобиле, сидя в кресле-каталке, осведомлены о том, что они должны обеспечить безопасность кресла-каталки в соответствии с рекомендациями производителя

Мониторинг надпочечниковой недостаточности (см. часть 1 Рекомендаций)

- Для лиц с МДД, получающих терапию глюкокортикостероидами:
 - Укажите членам семьи, чтобы они тщательно следили за приемом назначенных глюкокортикостероидов и не допускали пропуска доз, а также следили за появлением симптомов надпочечниковой недостаточности (например, сонливости), которые могут возникнуть в связи с лихорадочным состоянием, рвотой, хирургическими вмешательствами или психологическим стрессом
 - Обеспечьте наличие у пациента или членов семьи стрессовой дозы глюкокортикостероидов для введения в домашних условиях в случае появления признаков надпочечниковой недостаточности и проинформируйте о необходимости немедленного обращения за неотложной медицинской помощью в случае возникновения потребности в применении стрессовой дозы

Психосоциальная помощь пациентам и членам их семей

- Отслеживайте основные этапы физического и психического развития и помните о специфических для МДД нарушениях нервно-психического развития и психоневрологических расстройствах, таких как увеличение частоты интеллектуальных нарушений, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также расстройств аутистического спектра
- Обратитесь к психологу для психологического и нейропсихологического обследования и получения помощи в случае необходимости (см. основной текст)
- Обратитесь к логопеду при подозрении на задержку речевого развития
- Окажите помощь семьям, имеющим потребности в специальном образовании (в частности, в США программы включают индивидуализированные программы обучения и 504 плана обучения)
- Найдите общественные ресурсы, которые могли бы способствовать улучшению функционирования пациентов с МДД, а также их семей, и научить их справляться с возникающими проблемами, например, местные службы социального обеспечения и общественные организации поддержки пациентов
- Помогите начать обсуждение о переходе пациента для дальнейшего оказания помощи в другие учреждения
- Убедитесь, что взрослые пациенты с МДД при необходимости оформили предварительные распоряжения и назначили доверенное лицо для принятия решений относительно медицинской помощи

Другие скрининговые меры

- Осуществляйте стандартные мероприятия по контролю слуха, зрения, психических нарушений и скрининг на предмет злоупотребления препаратами
- Контролируйте сердечно-сосудистые факторы риска, такие как артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия

диагноза следует сообщать прямо, но с сочувствием, принимая во внимание, что это начальное обсуждение медицинского состояния задает общее настроение того, как пациент и члены его семьи будут реагировать на информацию, получаемую в ходе диагностического процесса. Медицинский работник первичного звена должен предпринять всё возможное для формирования доверительных отношений с членами семьи пациента, что может стать важным источником для стабильности и поддержки пациентов при дальнейшем обследовании врачами, оказывающими специализированную медицинскую помощь. Медицинский работник первичного звена должен быть осведомлен о значительных улучшениях выживаемости, достигаемых в результате современных подходов к лечению пациентов с МДД; это необходимо для того, чтобы у членов семьи не складывались слишком пессимистичные представления о прогнозе у их ребенка.⁶

В информационном блоке 1 перечислены аспекты оказания первичной медицинской помощи, а также указана роль медицинских работников первичного звена среди специалистов, принимающих участие в лечении

пациента. Задачи этих медицинских работников заключаются в обеспечении первичной помощи при острых и хронических медицинских проблемах, координации взаимодействия с соответствующими специалистами, консультировании и обеспечении преемственности медицинской помощи на всем протяжении жизни пациента, а также в оптимизации благополучия и качества жизни пациентов и членов их семей. Рекомендуемая структура первичной медицинской помощи при МДД, обусловленная внедрением этого подхода, может быть проблематичной для реализации вследствие различий в системах медицинской помощи в разных странах. В подобных ситуациях полезна и необходима адаптация задач и целей рекомендуемых вмешательств с учетом особенностей в конкретном месте.

Неотложная помощь

Местное отделение неотложной помощи может не иметь необходимого опыта оказания помощи лицам с МДД. Чтобы улучшить результаты лечения пациента, медицинским работникам нужны специальные знания об

Для получения более подробной информации обращайтесь на сайт Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics) <https://www.aap.org/>

Для получения более подробной информации по мышечной слабости у детей обращайтесь на сайт <http://www.childmuscleweakness.org>

Информационный блок 2: Ключевые вопросы, связанные с неотложной медицинской помощью пациентам с мышечной дистрофией Дюшенна*

Предварительные распоряжения пациента, анамнез и контакты

- Определить, существуют ли ограничения по проведению реанимационных мероприятий
- Ознакомиться с карточкой неотложной помощи пациента и результатами исходных исследований, включая параметры электрокардиограммы
- Собрать краткий анамнез, уделив особое внимание исходному состоянию дыхательной и сердечно-сосудистой системы, в том числе использованию соответствующих устройств и лекарственных препаратов
- Узнать, получает ли пациент длительную терапию кортикостероидами
- Свяжитесь со специалистом по нервно-мышечным заболеваниям, который занимается лечением пациента

Проблемы, связанные с дыханием

- Расспросить о симптомах со стороны органов дыхания и об имеющемся дома оборудовании
- Контролировать уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) с помощью пульсоксиметрии; даже легкая гипоксемия (SpO₂ <95% при дыхании воздухом помещения) вызывает беспокойство; при необходимости выполнить анализ газов крови
- Проводить неинвазивную искусственную вентиляцию легких и часто использовать аппарат для искусственного кашля (или ручную стимуляцию кашля при отсутствии аппарата); использовать домашнее оборудование пациента при его наличии
- Выполнить рентгенографию органов грудной клетки с помощью переносного аппарата
- Как можно раньше обеспечить консультацию пульмонолога и специалиста по респираторной терапии

Проблемы, связанные с сердцем

- Расспросить о симптомах со стороны сердца
- Контролировать частоту сердечных сокращений и ритм
- Снять электрокардиограмму (обычно наблюдаются патологические изменения, можно ожидать появления зубцов Q) и выполнить рентгенографию органов грудной клетки с помощью переносного аппарата
- При наличии показаний определить уровень натрийуретического пептида типа B и/или тропонина I

- Учитывать возможное прогрессирование кардиомиопатии, застойной сердечной недостаточности и аритмий
- При необходимости выполнить эхокардиографию
- Как можно раньше обеспечить консультацию кардиолога

Эндокринные проблемы

- Определить, необходимы ли стрессовые дозы стероидов
- При критической недостаточности надпочечников ввести внутривенно или внутримышечно гидрокортизон: 50 мг для детей в возрасте <2 лет; 100 мг для детей в возрасте ≥2 лет и взрослых
- В менее критических ситуациях следует действовать согласно протоколу терапии кортикостероидами PJ Nicholoff¹⁰
- Как можно раньше обеспечить консультацию эндокринолога

Ортопедические проблемы

- По показаниям обследовать на наличие переломов длинных трубчатых костей или позвоночника
- Просмотреть наиболее важные предостережения, касающиеся седации и анестезии, если применимо (см. текст)
- Учитывать возможное развитие синдрома жировой эмболии, если у пациента появилась одышка или нарушение психического состояния
- На ранних этапах оказания помощи обеспечить консультацию ортопеда

Действия после выписки из отделения экстренной медицинской помощи

- Необходимо понимать, что большинству пациентов понадобится госпитализация в стационар (например, для начала или интенсификации лечения нарушений со стороны органов дыхания или сердца, или для лечения переломов)
- На ранних этапах оказания помощи вместе со специалистом по нервно-мышечным заболеваниям, занимающимся лечением пациента, обеспечить перевозку санитарным транспортом в сопровождении квалифицированного персонала в специализированный центр по лечению пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

Информационный блок 3: Составляющие клинической психологической помощи пациентам с мышечной дистрофией Дюшенна

Координация оказания медицинской помощи

- Координатор оказания медицинской помощи – контактное лицо для пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД) и членов их семей; это должен быть медицинский работник, прошедший соответствующую подготовку или обладающий достаточным опытом оказания медицинской помощи пациентам с МДД
- Роль координатора оказания медицинской помощи заключается в передаче информации, координации (и возможно назначении) консультаций специалистов и поддержке связи с врачами разных специальностей

Стандартный скрининг психического состояния

- При каждом визите в специализированную клинику по лечению нервно-мышечных заболеваний необходимо проводить скрининговую оценку психического статуса и качества жизни
- Скрининг может быть неформальным и не требует полного обследования
- Подходящим инструментом для пациентов детского возраста является опросник для выявления успехов и сложностей (Strengths and Difficulties Questionnaire);²⁶ для взрослых пациентов - Скрининг может быть проведен социальным работником, психиатром или другим сотрудником клиники с достаточной подготовкой и опытом работы в этой области (например, медицинской сестрой или лечащим врачом)
- При положительном результате скрининга пациента необходимо направить к психологу или психиатру для дальнейшего обследования и лечения
- В каждой клинике должен быть план для оценки и действий при суицидальных мыслях и других неотложных проблемах, связанных с безопасностью
- Необходимо контролировать адаптацию эмоционального состояния лица, осуществляющего уход за пациентом, и при необходимости оказывать ему помощь или поддержку
- Братьям и сестрам пациента с МДД следует предоставить возможность общаться с братьями и сестрами других пациентов с МДД и при необходимости обеспечить доступ к психиатрической помощи

Психологическая помощь

- Следует ожидать, что все пациенты с МДД должны жить богатой, наполненной жизнью и при отсутствии других нарушений нервно-психического развития или психологических расстройств могут достигнуть высокого уровня независимости в контроле

своего заболевания; однако всем пациентам и членам их семей может понадобиться психологическая поддержка

- В группу специалистов по лечению нервно-мышечных заболеваний должен входить психолог или психиатр, прошедший подготовку и обладающий опытом оценки и лечения психических нарушений, связанных с хроническими заболеваниями и нарушениями нервно-психического развития
- При выявлении психических проблем психолог или психиатр должен провести дальнейшее обследование пациентов с МДД и членов их семей, а также консультирование по когнитивным и поведенческим нарушениям
- У пациентов, которым требуется более структурированное психиатрическое лечение, необходимо применять стандартные, научно обоснованные методы
- Оценку нервно-психического состояния необходимо проводить всякий раз, когда отмечаются задержка когнитивного развития, сложности с контролем эмоций и поведения или проблемы с социальными навыками; повторную оценку необходимо проводить каждые 2-3 года для наблюдения за процессом развития и своевременного вмешательства
- Следует рассмотреть возможность нейропсихологического обследования на первом году после постановки диагноза с целью определения исходного состояния или при переходе во взрослый возраст, когда может быть необходима помощь государства, чтобы обеспечить функциональную независимость

Медикаментозная помощь

- В группу специалистов по лечению нервно-мышечных заболеваний должен входить психиатр или другой врач, прошедший подготовку и обладающий опытом медикаментозного лечения поведенческих или эмоциональных расстройств, связанных с хроническими заболеваниями и нарушениями нервно-психического развития
- Следует придерживаться стандартных рекомендаций по назначению лекарственных средств
- При депрессии, тревожном или обсессивно-компульсивном расстройстве следует назначать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- При агрессии и гневе или нарушении эмоциональной регуляции следует назначать α -адреномиметики (средства первого выбора) или атипичные антипсихотики (средства второго выбора)
- При синдроме дефицита внимания с гиперактивностью следует назначать стимуляторы или α -адреномиметики

особенностях оказания неотложной помощи пациентам с МДД. В информационном блоке 2 представлен обзор ключевых вопросов, связанных с неотложной помощью пациентам с МДД. Эту информацию можно использовать в качестве карманного руководства для специалистов, оказывающих неотложную медицинскую помощь, врачей первичного звена и специалистов по нейромышечным заболеваниям. Этот блок также может служить информационным ресурсом для пациентов, которые могут взять данное руководство с собой при обращении за неотложной медицинской помощью.

Подробное обсуждение неотложной помощи представлено в приложении. Кроме того, подробная информация о респираторной поддержке, кардиологической, ортопедической и хирургической помощи (в том числе при переломах, анестезии и седации) приведена в **части 2** данных Рекомендаций. Подробная информация по применению глюкокортикостероидов и вызванной кортикостероидами надпочечниковой недостаточности при

МДД представлена в части 1; для определения стрессовой дозы глюкокортикостероидов мы рекомендуем использовать протокол по терапии кортикостероидами PJ Nicholoff.¹⁰

Психосоциальная поддержка

Комплексная поддержка людей с МДД должна включать наблюдение и контроль психосоциальных аспектов болезни на протяжении всей жизни, которая теперь для многих пациентов охватывает и период взрослой жизни. Многие люди с МДД хорошо адаптировались к своему заболеванию и окружающей действительности, что позволяет им жить независимой и продуктивной жизнью. Тем не менее, жизнь с хроническим заболеванием и приспособление к изменениям, которые диктуются этим заболеванием, требуют стратегии и навыков по разрешению проблемных ситуаций, а также постоянной эмоциональной поддержки. В настоящее время все больше признается тот факт, что люди с МДД находятся в группе

	Стадия сохранения способности к самостоятельному передвижению или стадия детского возраста	Ранняя стадия нарушения способности к самостоятельному передвижению или стадия подросткового и юношеского возраста	Поздняя стадия нарушения способности к самостоятельному передвижению или стадия взрослого возраста
Оценка	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендуется исходная оценка на первом году после диагностирования заболевания Провести оценку развития (в возрасте <4 лет) или нейропсихологическое обследование (в возрасте >5 лет) при наличии социальных, эмоциональных проблем или задержки когнитивных процессов <p>Обеспечить консультацию логопеда для детей с подозрением на задержку развития речи</p> <p>Обеспечить консультацию социального работника при постановке диагноза и далее в случае необходимости</p>	<ul style="list-style-type: none"> Провести нейропсихологическое обследование для выявления когнитивных нарушений или трудностей в обучении, если возникает беспокойство по поводу успеваемости в школе Провести нейропсихологическое обследование при переходе во взрослый возраст, чтобы определить, может ли понадобиться психолого-социальное (иное) сопровождение <p>Обеспечить взаимодействие с социальной службой по поводу потребностей пациента и членов его семьи</p>	<p>Провести нейропсихологическое обследование, если возникает беспокойство относительно изменения уровня функционирования или способности выполнять повседневные действия</p> <p>Обеспечить консультацию логопеда для пациентов с утратой или ухудшением коммуникативной функции, сложностями с жеванием или дисфагией</p>
Вмешательства	<p>Направить пациента и/или членов его семьи к психотерапевту для назначения психофармакологического лечения при выявлении психических проблем</p> <p>Создать специальные условия в школе для здоровья, безопасности и доступности; планировать обучение с учетом пропущенных по состоянию здоровья занятий</p> <p>Ставить цели для дальнейшего образования и выбора профессии</p> <p>Обеспечить родителей материалами для передачи информации о МДД учителям, школьным психологам и другому персоналу школы</p> <p>Обеспечить родителей и пациентов материалами для передачи информации о МДД ровесникам пациента</p> <p>При необходимости направить к психологу для обучения социальным навыкам</p> <p>Побуждать пациентов и членов их семей к активному образу жизни и различной деятельности</p> <p>Способствовать самостоятельному представлению своих интересов и независимости пациента</p>	<p>Оказывать помощь в дальнейшем образовании, профессиональном обучении и продленное дополнительное обучение с индивидуализированными учебными программами до достижения 22-летнего возраста</p> <p>Помочь внести коррективы для адаптации возможностей здоровья и выполняемой работы</p>	<p>Организовать оказание медицинской помощи на дому, если существует риск здоровью пациента из-за отсутствия условий для оказания медицинской помощи в иных условиях</p> <p>Уведомить пациентов и членов их семей о доступности паллиативной помощи</p> <p>Помочь обеспечить краткосрочную замену для лиц, осуществляющих уход за пациентами</p> <p>Обеспечить хосписную помощь пациентам в конце жизни</p>

Рисунок 1: Аспекты психологической помощи пациентам с мышечной дистрофией Дюшенна
МДД – мышечная дистрофия Дюшенна.

риска задержки умственного и социального развития. В связи с этим необходима всесторонняя психосоциальная поддержка, охватывающая когнитивное и социальное развитие, а также качество жизни и факторы, влияющие на функционирование пациента и его семьи во всем их окружении, включая дом, школу и работу.

С того момента как в 2010 году были изданы рекомендации по ведению пациентов с МДД,¹² было показано, что экспрессия дистрофина в головном мозге меняется в зависимости от генетических мутаций у пациентов с МДД.^{11,12} Более того, результаты исследования с проведением МРТ у лиц с МДД показали, что, по сравнению со

здоровыми людьми у них был выявлен меньший общий объем мозга, объем серого вещества, меньшая фракционная анизотропия белого вещества и большая средняя и радиальная диффузивность белого вещества.¹³ В этом исследовании, дефицит изоформы Dp140 в подгруппе пациентов с МДД вносил основной вклад в различия объема серого вещества. С функциональной точки зрения, степень задержки умственного развития вероятно будет определяться локализацией мутации гена дистрофина и влиянием этой мутации на изоформы дистрофина в ЦНС пациентов.¹⁴⁻¹⁷ В психоневрологическом профиле пациентов с МДД можно проследить харак-

терную структуру сильных и слабых сторон когнитивной функции,¹⁸⁻²⁰ на основании чего может быть поставлен диагноз соответствующего нарушения нервно-психического развития или психоневрологического нарушения. Среди пациентов с МДД отмечается высокая частота интеллектуальных нарушений (17–27%), трудностей в обучении (26%), расстройств аутистического спектра (15%), нарушения активности и внимания (32%) и тревожных расстройств (27%).^{17,21-23} Наиболее частые трудности в обучении в данной популяции связаны с приобретением языковых навыков, таких как чтение.²⁴ Кроме того, повышенное внимание на протяжении всей жизни людей с МДД необходимо уделять эмоциональному и социальному функционированию.²⁵ Рекомендации по оказанию помощи были обновлены, чтобы подчеркнуть важность соответствующего скрининга и оценки этих факторов и обсудить меры помощи, которые могут быть необходимы для людей с МДД.

Должны быть разработаны меры психосоциальной поддержки, и эта поддержка должна оказываться на протяжении всей жизни таким образом, чтобы формировать оптимистичный взгляд на будущее и ожидания того, что люди будут активно участвовать в уходе за собой и повседневно в видах деятельности. Ключевые компоненты, которые должны способствовать поддержанию психосоциального здоровья пациентов и членов их семей, в общих чертах описаны в информационном блоке 3 и более подробно изложены ниже. Кроме того, указанные в этом блоке меры по психосоциальной поддержке по стадиям заболевания представлены на рисунке 1.

Психологическая помощь

Пациенты и члены их семей подвергаются повышенному риску развития депрессии и тревожных расстройств, особенно в моменты перехода на следующую стадию болезни, с увеличением объема необходимой помощи по мере прогрессирования заболевания. Команда по оказанию помощи при нервно-мышечном заболевании должна включать клинического специалиста по психическому здоровью (т.е., психолога, психиатра, социального работника или медсестру, со специализацией по психиатрии), имеющего соответствующее образование и опыт работы по поддержке семей и людей с хроническими заболеваниями или нарушениями нервно-мышечного развития. На каждом визите пациента в специализированную клинику по лечению нервно-мышечных заболеваний следует проводить скрининговую оценку его психического статуса и качества жизни. В педиатрической практике следует использовать опросник для выявления успехов и трудностей (Strengths and Difficulties Questionnaire),²⁶ который доступен на множестве языков. У взрослых пациентов рекомендуется использовать опросник для скрининговой оценки депрессии из 9 пунктов (Patient Health Questionnaire 9-item depression scale)²⁷ и шкалу оценки генерализованного тревожного расстройства из 7 пунктов (Generalized Anxiety Disorder 7-item scale).²⁸ Наконец, для родителей пациентов в возрасте 5–17 лет рекомендуется использовать шкалу индивидуаль-

ной адаптации и ролевых навыков (Personal Adjustment and Role Skills Scale) (шкала и программа расчета представлена на веб-сайте Проекта для родителей пациентов с мышечной дистрофией Parent Project Muscular Dystrophy).^{29,30} Если скрининг выявит психические проблемы, специалист по психическому здоровью должен провести дальнейшее обследование. В каждой клинике должен быть план по контролю суицидальной активности. Рекомендуется ежегодно проводить стандартную клиническую оценку психического здоровья для определения психологического благополучия пациента, его родителей и родных. При появлении необходимости в терапии психологических нарушений, следует использовать стандартные методы на основе доказательной медицины, применяющиеся у людей с хроническими соматическими заболеваниями.

Вопрос психофармакологического вмешательства следует рассматривать при выявлении психических нарушений средней и тяжелой степени тяжести, а также легких симптомов, не поддающихся немедикаментозной терапии. При назначении фармакотерапии следует руководствоваться правилами и рекомендациями стандартной практики с учетом индивидуальных особенностей общего состояния здоровья. Также необходимо учесть возраст пациента, состояние, обусловленное основным заболеванием, особенно состояние сердца, межлекарственные взаимодействия и побочные эффекты при комбинировании с уже принимаемыми препаратами (например, увеличение массы тела). Важна комплексная оценка, которая, как правило, должна включать нейропсихологическое тестирование, учитывая распространенность проблем с обучением и частоту сопутствующих заболеваний, которые могут осложнять состояние пациента (например, синдром дефицита внимания и гиперактивности в сочетании с тревожными расстройствами и трудностями в обучении).

Рекомендуется тщательный мониторинг с плановым осмотром, так как психические проявления и соответствующие медицинские проблемы изменяются с течением времени (например, появление невнимательности при увеличении учебной нагрузки или развитие заболевания сердца). Прогрессирование заболевания сердца, в частности, может повлиять на решение о применении психостимуляторов, атипичных антипсихотических препаратов и некоторых антидепрессантов. Для оказания помощи пациентам и их семьям в оценке рисков и пользы проводимой терапии необходимо тесное сотрудничество с медицинскими специалистами (кардиологами и неврологами). У детей (в возрасте 2-18 лет) для мониторинга, связанного с влиянием здоровья на качество жизни, периодически может применяться педиатрический опросник (Pediatric Outcomes Questionnaire), доступный на сайте Американской академии хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons).

Нейропсихологическое обследование

Основанием для направления на нейропсихологическое обследование является установление диагноза, но оно

Полезные ссылки:
 Проект для родителей
 пациентов с мышечной
 дистрофией (Parent Project
 Muscular Dystrophy)
<http://www.parentprojectmd.org/>
 Американская академия
 хирургов-ортопедов
 (American Academy of
 Orthopaedic Surgeons)
<https://www.aaos.org/>
 Ассоциация по мышечной
 дистрофии (Muscular Dystrophy
 Association)
<https://www.mda.org/>
 Движение Дюшенна
 (Action Duchenne)
<http://www.actionduchenne.org/>
 Мышечная дистрофия
 в Великобритании
 (Muscular Dystrophy UK)
<http://www.muscular dystrophyuk.org/>
 Взрослые с МДД в
 Великобритании (DMD
 Pathfinders) <https://www.dmdpathfinders.org.uk/>

также является необходимым при возникновении опасений, связанных с возрастным развитием пациента. Нейропсихолог – это клинический психолог, который имеет специальную подготовку и опыт в структурированной оценке когнитивных и психологических функций. При наблюдении и во время проведения стандартизованных тестов нейропсихолог может оценить когнитивное развитие ребенка, учебные навыки (или готовность к школе для пациентов младшего возраста), социальное функционирование, эмоциональную адаптацию и поведенческую регуляцию. В США школьные округа часто проводят подобные тесты, но их объем обычно уже, чем у тех, которые проводятся нейропсихологами, и результаты не могут быть интерпретированы с соответствующей ссылкой на медицинский контекст. Комплексная оценка предусматривает целевые рекомендации, и нейропсихологи должны работать с семьями для того, чтобы разработать планы вмешательств, которые могут быть реализованы в школе и дома. Повторное обследование может проводиться каждые 2-3 года, чтобы отслеживать прогресс в развитии ребенка и ответ на вмешательства, но зачастую его проведение также требуется при остром изменении в функционировании, при возникновении новых проблем, или в случае значимого перехода на новый жизненный этап дома или в школе.

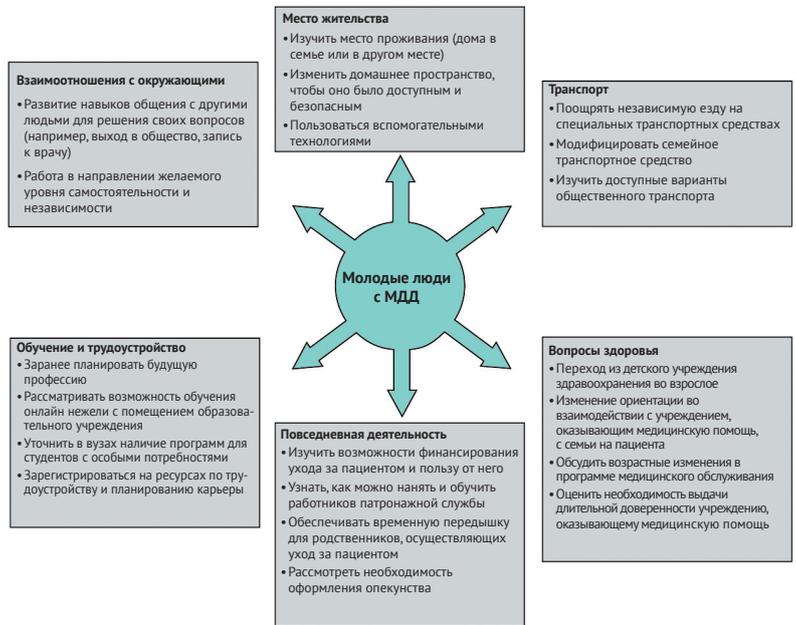


Рисунок 2: Основные потребности молодых людей, которые необходимо учитывать при планировании переходного периода у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна
МДД – мышечная дистрофия Дюшенна.

Образовательная поддержка

МДД будет влиять на возможность ученика быть в образовательной среде. Должны быть созданы условия для обеспечения максимальной способности ребенка нормально функционировать среди сверстников. При поддержке эрготерапии физической реабилитации, образовательная деятельность и службы ее обеспечения могут потребовать изменений в соответствии с физическим функционированием ребенка. Также должны быть созданы условия на случай частых пропусков по медицинским причинам. У детей с когнитивными, поведенческими нарушениями или трудностями в обучении следует задействовать дополнительные службы, например, логопедическую помощь, прикладной анализ поведения или обучение по специальной программе. Порядок предоставления и задачи этих видов помощи должны быть утверждены официально. В США доступ к специальным программам обучения и услугам регламентируется федеральным законодательством в рамках Закона об образовании лиц с ограниченными возможностями (Disabilities Education Act), который гарантирует разработку учебного плана. План должен ежегодно обновляться в соответствии с меняющимися потребностями ребенка и прогрессом в его развитии.

Преемственность медицинской помощи, оказываемой пациенту в течение всей жизни

Люди с МДД нуждаются в обучении и поддержке на протяжении смены основных жизненных этапов. В частности, необходимы стратегии, помогающие людям с МДД осуществить переход от подросткового возраста к

взрослой жизни. В возрасте, когда подростки и молодые люди, как правило, стремятся к большей независимости, у пациентов с МДД часто возникает потребность в медицинском уходе и физическая зависимость от других лиц в повседневных вопросах, что может создать проблемы в успешном переходе к взрослому образу жизни. Могут возникнуть трудности с определением, ограничения или трудности с доступом к таким ресурсам, как финансирование, оборудование и персонал, которые являются необходимыми для удовлетворения физических потребностей пациента. Некоторые молодые люди с МДД могут испытывать психосоциальные проблемы или нейроккогнитивные нарушения, которые влияют на самостоятельность и независимость. Тем не менее, у большинства пациентов следует ожидать полного участия в планировании и принятии решений в будущем после того, как будут определены и обеспечены соответствующая поддержка и ресурсы.

В рекомендациях по ведению пациентов 2010 года вопросы преемственности ухода отдельно не рассматривались. В отчетах некоторых конференций и семинаров сообщалось о переходе пациентов с МДД во взрослую жизнь, а опросы об опыте людей с МДД выявили недостатки в руководстве и планировании такого перехода.³¹⁻³⁵ Однако достаточное количество исследований, касающихся успешных переходных вмешательств и их результатов, отсутствует. При разработке данных рекомендаций по уходу за пациентами с МДД совет экспертов по преемственности медицинской помощи выполнил обзор следующих данных: опубликованных позиционных статей о переходе; литературу о подростках и молодых людях с МДД; и методах перехода, опу-

бликованных организациями по защите прав, частными организациями и государственными учреждениями.³⁶⁻⁴⁰ Краткий обзор планирования перехода показан на рисунке 2.

Время планирования перехода начиная с раннего детства пациента, медицинские работники, педагоги и родители должны стремиться к тому, чтобы заинтересовать молодых людей с МДД в уходе за собой и планировании своего будущего. В соответствии с рекомендациями Американской академии педиатрии, Американской академии семейных врачей и Американского колледжа врачей, при достижении пациентом возраста 12 лет, пациент и семья должны быть осведомлены о необходимости плана ухода/ведения пациента по мере взросления, с необходимостью обсуждения такого плана уже по достижении пациентом возраста 13-14 лет.³⁶ Этот план должен включать услуги, которые должны быть представлены, медработников, оказывающих эти услуги, и информацию о том, как они будут финансироваться. План должен основываться на потребностях, желаниях и ценностях человека с МДД и его семьи. План должен пересматриваться и обновляться ежегодно. В Англии для молодых людей (0-25 лет), которые обладают особыми образовательными потребностями или ограниченными возможностями, с 2014 года используются Планы обучения, оказания медицинской помощи и ухода (Education, Health and Care (EHC) plans (EHC)). Планы EHC создаются органами местного самоуправления с участием всех заинтересованных лиц и членов их семей и включают такие вопросы как, образование или трудоустройство, самостоятельная жизнь, здоровье и социальная интеграция.

Координация помощи

Координатор помощи или социальный работник должен нести ответственность за планирование перехода, без которого уход может стать ограниченным, а рекомендации могут остаться без внимания, что может привести к тому, что потребности пациента не будут удовлетворены.²⁹ Координатор помощи может являться центральным ресурсом в решении вопросов; облегчить общение между медработниками и семьей; ориентироваться в правилах получения страхового возмещения; оказывать помощь в получении предписанного оборудования; находить агентства по оказанию коммунальной медико-социальной помощи; защищать права учащихся в их школах; обеспечивать передачу медицинских документов; находить и защищать финансовые ресурсы; и привлекать помощь систем социальной защиты, таких как организации служб социальной помощи, специализированные клиники, и группы, представляющие интересы пациентов (например, Проект для родителей пациентов с мышечной дистрофией (Parent Project Muscular Dystrophy), Ассоциация специалистов по мышечной дистрофии (Muscular Dystrophy Association) [MDA], Движение Дюшенна (Action Duchenne), Мышечная дистрофия в Великобритании (Muscular Dystrophy UK), и Исследователи МДД (DMD Pathfinders)).

Медицинская помощь

Планирование перехода по мере взросления должно включать в себя план преемственности медицинской помощи с врачами педиатрической службы (врачами первичной помощи и узких специалистов) до момента определения объема и структуры помощи во взрослом возрасте. Состав команды по оказанию медицинской помощи может варьировать в зависимости от наличия медработников в регионе, но междисциплинарный подход к помощи должен сохраняться на протяжении всей взрослой жизни.⁴¹ Координатор перехода должен способствовать самостоятельному контролю подростка за оказанием ему медицинской помощи, оказать помощь при направлении на консультации к соответствующим взрослым специалистам и обеспечить передачу медицинской документации.

С самого раннего возраста люди с МДД знают, что они живут с прогрессирующим заболеванием, и они должны принимать участие в обсуждении вопросов, касающихся медицинской помощи. Когда пациент показывает свою заинтересованность и способность самостоятельно представлять свои интересы в самых различных ситуациях и когда он участвует в дискуссиях по вопросам ухода за ним и его потребностей, целесообразным является переход от подхода, ориентированного на семью, к подходу, ориентированному на потребности пациента.^{38,42} Не реже одного раза в год молодой человек с МДД вместе с медицинскими работниками и его опекунами должен участвовать в обсуждениях вопросов, связанных с задачами оказываемой ему помощи в долгосрочной перспективе. Начиная с раннего подросткового возраста, пациент должен хотя бы с одним врачом на приеме беседовать самостоятельно, без присутствия родителей. Необходимые материалы включают «Дорожную карту к независимости» МДД, которая предлагает профилактические рекомендации по лечебно-оздоровительным концепциям на поздних стадиях МДД.

Взрослые с МДД выразили обеспокоенность тем, что вопросы прогноза, долголетия и подготовки к медицинским решениям обсуждаются поздно и недостаточно часто.³⁵ Люди, которые осведомлены о дальнейшем течении МДД, могут способствовать пониманию медицинских решений, которые, как правило, связаны с прогрессированием заболевания, например, касающиеся интенсивной терапии при заболеваниях, возможных вариантов вентиляции легких и помощи при сердечной недостаточности. При возникновении значительных физических изменений, включая потерю способности ходить, развитие сколиоза и ухудшение функции дыхательной или сердечно-сосудистой системы, задачи ухода должны быть пересмотрены. Медработники должны подготовить пациента и его семью к вероятным осложнениям, чтобы потенциальные вмешательства были рассмотрены заблаговременно до возникновения острых медицинских событий и критических состояний. Упреждающие обсуждения могут расширить возможности пациента и способствовать его самоопределению, основанному на личных ценностях и целях ухода.

Консультация относительно паллиативной помощи может оказаться полезной в любое время жизни пациента с МДД: на момент постановки диагноза, во время принятия серьезных решений относительно лечения, при возникновении угрожающих жизни событий, а также в терминальной фазе лечения.⁴⁴ Концепция «горизонты надежды» (Vision of Hope)⁴⁵ включает в себя принципы паллиативной педиатрической помощи при уходе за пациентами с МДД. Когда целью ухода является комфорт и достойный уход из жизни, услуги хосписа должны обеспечить эмоциональную поддержку и физическую помощь пациенту и членам его семьи.

Предварительное планирование ухода включает в себя решения касательно такого ухода, который пациент хотел бы получать тогда, когда он не сможет сам говорить за себя, и который основывался бы на его ценностях и предпочтениях.⁴⁶ Это планирование особенно важно при МДД, учитывая, что клиническое течение болезни характеризуется периодами стабильности, чередующимися с эпизодами медицинских критических состояний.⁴⁶ Методы предварительного планирования ухода, такие как «выражение моего выбора» (Voicing my choices),⁴⁷ позволяют пациентам с МДД выразить форму, в которой они предпочитают, чтобы их утешали, поддерживали, лечили и помнили. Законы различаются, но во многих регионах несовершеннолетние могут участвовать в разработке предварительных указаний. Любой человек в возрасте 18 лет и старше должен иметь назначенное доверенное лицо на право представлять интересы больного. Медработники должны предлагать формат этих обсуждений или в условиях своих клиник, или же направлять к специалистам по предварительному планированию ухода.

Образование, занятость и определение призвания

Обсуждения планирования обучения должны начинаться в возрасте пациента с МДД около 13 лет и проводиться не реже одного раза в год; эти обсуждения должны быть акцентированы на потребностях и целях учащегося, оценке сильных сторон и личных интересов и оценке физических трудностей в школьной среде. Проблемные вопросы бычно включают приобретение необходимого оборудования и технологий, изменение доступности и транспортировку, создание плана, который уравнивает медицинские потребности и практические проблемы, связанные с посещением школы.

Примеры дополнительных ресурсов для планирования адаптации в связи с образованием даются в приложении. Эти ресурсы включают государственные учреждения и службы, доступные в образовательных учреждениях или через работодателей. Кроме того, несколько групп, представляющих интересы пациентов (например, Muscular Dystrophy Association Young Adult Programs),⁴⁸ предлагают стратегии планирования, консультации по принципу «равный равному», модерлируемые онлайн-форумы, сети поддержки и веб-страницы.

Не все люди с МДД стремятся получить образование после окончания средней школы, и для каждого челове-

ка необходимо корректировать программы перехода к взрослой жизни.⁴⁹ Должны быть учтены сильные стороны и таланты с целью создания индивидуальной программы. Любой практический план учитывает структуру необходимой поддержки, включая финансовые, общественные, образовательные или профессиональные, технологические и иные вспомогательные ресурсы. Для пациентов с ментальными нарушениями могут существовать иные формы занятости, поддерживаемые государством или частными работодателями. Если молодой человек не готов или не может полностью участвовать в жизнедеятельности, семье может потребоваться руководство (помощь) в вопросах опеки и попечительства.

Жилье, транспорт и помощь в повседневной жизни

По мере того, как подростки с МДД вступают во взрослую жизнь, следует поощрять их попытки пробовать варианты самостоятельной жизни. Им понадобится доступное жилье и, возможно, помощь в повседневной жизни. Проблемы с транспортом влияют на самостоятельность и независимость человека, на возможности его занятости и образования, а также социальную активность. Медработники, оказывающие первичную медицинскую помощь, должны обсудить варианты безопасной транспортировки, включая независимое вождение модифицированных транспортных средств, модификацию транспортных средств, имеющихся в семье, и использование общественного транспорта. Вопросы, касающиеся жилья, транспорта и ухода, изложены в приложении.

Несмотря на то, что члены семьи часто ухаживают за пациентами наилучшим образом, такие причины как усталость, старение и смена поколений, вынуждают нанимать обслуживающий персонал для обеспечения ухода за близким и возможности отдыха. Данный период начинается, когда пациент достигает подросткового возраста.⁵⁰ Без периода отдыха у опекунов из числа членов семьи может страдать личная жизнь, досуг и взаимодействие с обществом.^{51,52} Обслуживающий персонал должен быть проинструктирован о повседневных обязанностях и о том, как перемещать пациента, если ему нужен отдых или экстренная помощь.⁵³

Из-за неполноценности системы выплат по инвалидности взрослые с МДД должны быть в значительной степени платежеспособны. Семьи подростков и молодых людей с МДД должны изучать детали своих частных страховых, государственных или региональных программ и национальных систем социальной поддержки. Медицинское обслуживание и услуги для взрослых часто бывают недостаточными, и ряд организаций участвует в инициативах по устранению пробелов в обеспечении помощи и поддержки взрослым, страдающим МДД.

Отношения с другими людьми

Социальные связи имеют решающее значение для здоровья, благополучия, отдыха и качества жизни. Когда молодые люди заканчивают среднюю школу, сформирован-

ные группы сверстников часто расходятся, при этом людям, страдающим МДД, становится все труднее передвигаться. Возможностей для личных контактов и участия в общественной жизни у молодых людей с МДД становится все меньше, и они происходят все реже.⁵³ Предлагаемые меры по созданию и поддержанию связей с обществом через социальные группы и мероприятия по досугу будут описаны дополнительно. Хотя социальная интеракция доступна всем, мы придерживаемся мнения, что препятствием для этого может стать чрезмерная трата времени на компьютерные игры. Это способствует социальной изоляции, поскольку молодые люди с МДД остаются дома, при этом ограничивая общение с семьей и друзьями.

Знакомства, близость и сексуальность – это приоритетные темы обсуждений среди мужчин с МДД. Медработники должны инициировать дискуссии по этим темам, по мере того, как они будут соответствовать развитию пациента.

Домашние обсуждения отношений, знакомств, сексуальной ориентации и брака являются сложными и могут вызывать чувство неловкости у молодых людей с МДД, отчасти из-за их зависимости от членов семьи по всем аспектам физического ухода. Поэтому медработники должны поощрять и содействовать таким обсуждениям, в том числе во время плановых посещений врача. Потенциальные темы для вопросов и ответов включают мастурбацию, секс с партнером и проблемы отцовства. Для лиц со значительными проблемами в области кардио и респираторной функции или со случаями хрупкости костей в анамнезе вопросы изменения сердечного ритма, артериального давления, дыхания, а также травмы – первые в контексте обсуждения акта близости. Может понадобиться направление к специалистам других учреждений для более компетентного консультирования и наблюдения, поскольку не все медицинские учреждения обеспечивают безопасную и комфортную среду для таких обсуждений.

Выводы и будущие направления

Первичная и неотложная помощь, а также преемственность медицинской помощи, оказываемой пациенту в различных учреждениях в течение всей жизни, являются новыми дополнениями к вопросам ведения пациентов с МДД. Клиники первичной и неотложной медицинской помощи, имеющие опыт работы с МДД, встречаются редко. В результате наши Рекомендации основаны главным образом на согласованном мнении группы экспертов. Освоение передового опыта в области первичной медицинской и неотложной помощи улучшит качество ведения пациентов и в значительной степени поможет людям, страдающим МДД. Для достижения этой цели потребуется больше ресурсов, предназначенных для обучения врачей и поддержки соответствующих клинических сетей, инициатив и исследований.

Нарушения нервно-психического развития и психоневрологические расстройства все чаще считают типичными для пациентов с МДД; однако вопросы профилактики подобных состояний и оптимального лечения этих расстройств недостаточно освещены. Мы надеемся, что интеграция психосоциальной помощи в системную мульт-

тидисциплинарную помощь на базе нервно-мышечных центров (клиник, лечащих нервно-мышечные заболевания) позволит уделить этим проблемам больше внимания, и они будут лучше поняты медработниками. Для дальнейшего совершенствования практики, основанной на данных доказательной медицины, необходимо продолжить исследования по разработке, валидации и применению средств психосоциальной оценки и вмешательств у пациентов с МДД. Улучшенная психосоциальная помощь может помочь уменьшить осложнения заболевания, улучшить качество жизни пациентов и снизить нагрузку на обслуживающий персонал.

Необходимо уделять больше внимания мерам по оказанию помощи людям с МДД в достижении надлежащего уровня образования, найме на работу и в самостоятельной, полноценной жизни и социальной интеграции. Как и в случае многих других неблагоприятных хронических состояний, подростки и взрослые с МДД сталкиваются с проблемами, препятствующими их вовлечению во многие аспекты жизни. Вопрос о преемственности медицинской помощи, оказываемой пациенту в различных учреждениях в течение всей жизни, требует значительно большего изучения и выделения большего числа медицинских, психосоциальных и социальных ресурсов. После того, как будет установлена практика перехода пациента для дальнейшего наблюдения и оказания помощи, должны быть доступны соответствующие ресурсы, чтобы пациенты и их семьи могли получить максимальную пользу.

Группа авторов

Д.Дж.Б., К.Б., К.М.Б., С.Д.А., А.Б., М.К.К., Л.К., А.Р.Х., Э.К., К.К., Дж.Н., Г.Н., Дж.П., Н.С., К.Дж.Т., Д.Р.В., и Л.М.У. предоставили интеллектуальный опыт в разработке исследования, генерации и интерпретации данных, обзоре литературы, написании статьи и решении опубликовать Д.Дж.Б., при помощи К.М.Б. и Н.С., подготовил и отредактировал статью и утвердил окончательную версию.

Информация о потенциальном конфликте интересов

Д.Дж.Б. был платным консультантом корпорации Hill-Rom и имеет патенты США (8651107, 8844530 и 9795752) для респираторных устройств, а также соответствующие международные патенты и патентные заявки. К.Б. была консультантом компаний Solid Ventures, Catabasis, LGC Ltd, Bristol Myers Squibb, PTC Therapeutics, GLC Research, Eli Lilly и Publicis Life Brands Resolute; она получила грантовую поддержку от PTC Therapeutics. С.Д.А. является основным исследователем многоцентровых клинических испытаний, спонсируемых PTC Therapeutics и Sarepta Pharmaceuticals. М.К.К. получила гонорар от Родительского проекта по мышечной дистрофии. Д.Р.В. является платным консультантом компаний Health Research Inc и Marathon Pharmaceuticals. Л.М.У. получила грантовую поддержку и гонорары от Novartis и Amgen.

Все остальные авторы не заявляют никаких конкурирующих интересов.

Благодарности

Мы благодарим Шарона Баррелла и Даниэль Хеннис (RTI International) за редакционную и графическую поддержку, соответственно. Мы благодарим Джули Болен (Центры США по контролю и профилактике заболеваний [CDC]) и Элизабет Пински (Массачусетская обща больница и Гарвардская медицинская школа) за их вклад в разработку и проведение проекта и обзор рукописи. Эта работа была поддержана контрактом CDC 200-2007-22644-023. CDC предоставил гонорары и командировочные расходы для членов комитета для участия в личной встрече. Финансирование осуществлялось в соответствии с Законом об уходе и лечении пациентов, страдающих мышечной дистрофией, в котором содержится призыв к сотрудничеству CDC с профессиональными организациями и сообществом пациентов при разработке, выпуске, периодическом обзоре и обновлении плана ведения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. Заключение и выводы, представленные в этом документе, являются авторскими и не обязательно представляют официальную позицию CDC.

Список литературы

- 1 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al, for the DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 77–93.
- 2 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al, for the DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 177–89.
- 3 Saito T, Kawai M, Kimura E, et al. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscul Disord* 2017; **27**: 107–1.
- 4 Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee, American Academy of Pediatrics. The medical home. *Pediatrics* 2002; **110** (1 Pt 1): 184–86.
- 5 Homer CJ, Klatka K, Romm D, et al. A review of the evidence for the medical home for children with special health care needs. *Pediatrics* 2008; **122**: e922–37.
- 6 Passamano L, Taglia A, Palladino A, et al. Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol* 2012; **31**: 121–25.
- 7 Centers for Disease Control and Prevention. Immunization schedules. 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/> (accessed Jan 12, 2018).
- 8 Immunization Action Coalition. Ask the experts: diseases and vaccines. 2017. http://www.immunize.org/askexperts/experts_pneumococcal_vaccines.asp#ppsv23_rec (accessed Jan 12, 2018).
- 9 Clark MB, Slayton RL, Section on Oral Health. Fluoride use in caries prevention in the primary care setting. *Pediatrics* 2014; **134**: 626–33.
- 10 Kinnett K, Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker muscular dystrophy and adrenal suppression. *PLoS Curr* 2017; **9**: ecurrents.md.d18deef7dac96ed135e0dc8739917b6e.
- 11 Ricotti V, Mandy WP, Scoto M, et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol* 2016; **58**: 77–84.
- 12 Young HK, Barton BA, Waisbren S, et al. Cognitive and psychological profile of males with Becker muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2008; **23**: 155–62.
- 13 Doorenweerd N, Straathof CS, Dumas EM, et al. Reduced cerebral gray matter and altered white matter in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2014; **76**: 403–11.
- 14 D'Angelo MG, Lorusso ML, Civati F, et al. Neurocognitive profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site. *Pediatr Neurol* 2011; **45**: 292–99.
- 15 Taylor PJ, Betts GA, Maroulis S, et al. Dystrophin gene mutation location and the risk of cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2010; **5**: e8803.
- 16 Wingeier K, Giger E, Strozzi S, et al. Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Neurosci* 2011; **18**: 90–95.
- 17 Sarrazin E, von der Hagen M, Schara U, von Au K, Kaindl AM. Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; **18**: 38–44.
- 18 Cotton S, Crowe SF, Voudouris N. Neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychol* 1998; **4**: 110–17.
- 19 Perumal AR, Rajeswaran J, Nalini A. Neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *Appl Neuropsychol Child* 2015; **4**: 49–57.
- 20 Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne dystrophy. *Neurology* 2000; **54**: 2127–32.
- 21 Pane M, Lombardo ME, Alfieri P, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne muscular dystrophy: phenotype–genotype correlation. *J Pediatr* 2012; **161**: 705–09.e1.
- 22 Hendriksen JG, Vles JS. Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive–compulsive disorder. *J Child Neurol* 2008; **23**: 477–81.
- 23 Banihani R, Smile S, Yoon G, et al. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2015; **30**: 1472–82.
- 24 Hendriksen JG, Vles JS. Are males with Duchenne muscular dystrophy at risk for reading disabilities? *Pediatr Neurol* 2006; **34**: 296–300.
- 25 Snow WM, Anderson JE, Jakobson LS. Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; **37**: 743–52.
- 26 Goodman R. The strengths and difficulties questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; **38**: 581–86.
- 27 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; **16**: 606–13.
- 28 Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 1092–97.
- 29 Hendriksen JG, Poysky JT, Schrans DG, Schouten EG, Aldenkamp AP, Vles JS. Psychosocial adjustment in males with Duchenne muscular dystrophy: psychometric properties and clinical utility of a parent-report questionnaire. *J Pediatr Psychol* 2009; **34**: 69–78.
- 30 Stein RE, Jessop DJ. Functional status II(R). A measure of child health status. *Med Care* 1990; **28**: 1041–55.
- 31 Rahbek J, Steffensen BF, Bushby K, de Groot IJ. 206th ENMC International Workshop: Care for a novel group of patients—adults with Duchenne muscular dystrophy. Naarden, The Netherlands, 23–25 May 2014. *Neuromuscul Disord* 2015; **25**: 727–38.
- 32 Gibson BE, Young NL, Upshur RE, McKeever P. Men on the margin: a Bourdieusian examination of living into adulthood with muscular dystrophy. *Soc Sci Med* 2007; **65**: 505–17.
- 33 Abbott D, Carpenter J, Bushby K. Transition to adulthood for young men with Duchenne muscular dystrophy: research from the UK. *Neuromuscul Disord* 2012; **22**: 445–46.
- 34 Rahbek J, Werge B, Madsen A, Marquardt J, Steffensen BF, Jeppesen J. Adult life with Duchenne muscular dystrophy: observations among an emerging and unforeseen patient population. *Pediatr Rehabil* 2005; **8**: 17–28.
- 35 Schrans DGM, Abbott D, Peay HL, et al. Transition in Duchenne muscular dystrophy: an expert meeting report and description of transition needs in an emergent patient population: (Parent Project Muscular Dystrophy Transition Expert Meeting 17–18 June 2011, Amsterdam, The Netherlands). *Neuromuscul Disord* 2013; **23**: 283–86.
- 36 American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics* 2002; **110** (6 Pt 2): 1304–06.
- 37 Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM, Siegel DM, Society for Adolescent Medicine. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003; **33**: 309–11.
- 38 Got Transition. 2014–2017. <http://www.gottransition.org/> (accessed Aug 30, 2017).
- 39 Muscular Dystrophy Campaign. Guide to transition for 13–25 year olds with muscle disease. Edition 1. 2010. <http://www.muscular dystrophyuk.org/app/uploads/2015/02/transition-guidefactsheets-web.pdf> (accessed Aug 30, 2017).
- 40 Muscular Dystrophy Association. Young adult programs. <https://www.mda.org/young-adults> (accessed Aug 30, 2017).
- 41 Wagner KR, Lechtzin N, Judge DP. Current treatment of adult Duchenne muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta* 2007; **1772**: 229–37.

- 42 Sawicki GS, Lukens-Bull K, Yin X, et al. Measuring the transition readiness of youth with special healthcare needs: validation of the TRAQ—Transition Readiness Assessment Questionnaire. *J Pediatr Psychol* 2011; **36**: 160–71.
- 43 Muscular Dystrophy Association. MDA road map to independence for young adults: a guide to becoming your own advocate and living successfully with neuromuscular disease. https://www.mda.org/sites/default/files/publications/Road_Map_to_Independence.pdf (accessed Aug 30, 2017).
- 44 National Hospice and Palliative Care Organization. Advance care planning. 2017. <http://www.nhpco.org/advance-care-planning> (accessed Aug 30, 2017).
- 45 Johns Hopkins Berman Institute of Bioethics. Vision of hope: integration of palliative care in chronic pediatric disease. http://www.bioethicsinstitute.org/research/projects-2/hope?doing_wp_cr on=1447434377.8737630844116210937500 (accessed Aug 30, 2017).
- 46 Ruston C, Erby L, Cohn R, Geller G. Integrating palliative care in life-limiting pediatric neuromuscular conditions: the case of SMA-type 1 and Duchenne muscular dystrophy. *J Palliat Care Med* 2012; **2**: 1.
- 47 Aging with dignity. Voicing my choices. 2017. <https://agingwithdignity.org/shop/product-details/voicing-mychoices> (accessed Aug 30, 2017).
- 48 Muscular Dystrophy Association. Young adult programs. 2017. <https://www.mda.org/young-adults> (accessed Jan 19, 2018).
- 49 Hamdani Y, Mistry B, Gibson BE. Transitioning to adulthood with a progressive condition: best practice assumptions and individual experiences of young men with Duchenne muscular dystrophy. *Disabil Rehabil* 2015; **37**: 1144–51.
- 50 Yamaguchi M, Suzuki M. Becoming a back-up carer: parenting sons with Duchenne muscular dystrophy transitioning into adulthood. *Neuromuscul Disord* 2015; **25**: 85–93.
- 51 Magliano L, D'Angelo MG, Vita G, et al. Psychological and practical difficulties among parents and healthy siblings of children with Duchenne vs. Becker muscular dystrophy: an Italian comparative study. *Acta Myol* 2014; **33**: 136–43.
- 52 Magliano L, Patalano M, Sagliocchi A, et al. Burden, professional support, and social network in families of children and young adults with muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2015; **52**: 13–21.
- 53 Pangalila RF, van den Bos GA, Stam HJ, van Exel NJ, Brouwer WB, Roebroek ME. Subjective caregiver burden of parents of adults with Duchenne muscular dystrophy. *Disabil Rehabil* 2012; **34**: 988–96.

В 2019 году запланированы образовательные вебинары по темам:

- Гастроэнтерологические аспекты ведения пациентов с миодистрофией Дюшенна
- Эндокринологические аспекты ведения пациентов с миодистрофией Дюшенна
- Кардиологические аспекты ведения пациентов с миодистрофией Дюшенна

Эти узкие темы крайне важны и малоизвестны. Если вы хотите участвовать в вебинаре или получить запись, напишите письмо на почту фонда «МойМио» info@mymiofond.ru или позвоните +7 903 790-58-95, +7 905 768-48-44

Перевод и печать материала осуществлены в рамках
благотворительной программы фонда «МойМио».

Благодарим за труд научных редакторов
Штабницкого В. А., Комарову О. Н., Тозлиян Е. В.

Не для коммерческого распространения.

Подготовка и печать материала осуществлена в рамках
Образовательной программы фонда «МойМио» www.mymiofond.ru.
Если Вы хотите пройти курс по вопросам неинвазивной вентиляции
(респираторной поддержке нервно-мышечных пациентов),
свяжитесь с нами, пожалуйста, по почте info@mymiofond.ru
или по телефонам +7 903 790-58-95, +7 905 768-48-44

**Благотворительный фонд
помощи детям с миодистрофией
Дюшенна «МойМио»**

**www.mymiofond.ru
info@mymiofond.ru**