ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

<http://jcn.sagepab.com/>

Заявление на основе консенсуса касательно стандартного лечения врожденных миопатий

Чинг Х. Ванг, Джеймс Даулинг, Кэтрин Норс, Мери К. Щрос, Томас Седжерсен, Фредерик Шапиро, Джонатан Белини, Халли Вейсс, Марк Джуйлет, Кимберли Амбургей, Сьюзан Апкон, Энрико Бертини, Карстен Боннеманн, Нигель Кларк, Анна М. Коннолли, Бриджит Эстоурнет-Матхауд, Доминик Фитцджеральд, Джолайн М. Флоренц, Ричард Гии, Джулиана Гургел-Гианетти, Аллан М. Гланзман, Британи Хофмейстер, Хейнц Джунгблус, Анастасиос С. Камбарлис, Нигель Г. Лаинг, Мэрион Мэйн, Лесли А. Моррисон, Крэйг Муннс, Кристи Роуз, Памелла М. Шулер, Каролина Севри, Кари Сторауг, Марис Ваинзоф и Нэнси Ян

*Детская Неврология* 2012 27:363

Цифровой идентификатор: 10.1177/0883073812436605

Онлайн-версию этой статьи можно найти по адресу:

<http://jcn.sagepab.com/content/> 27/3/363

Опубликовано:

http://www.sagepublications.com

Дополнительные услуги и информацию о Журнале Детской Неврологии можно найти по адресу:

Уведомления по электронной почте: http://jcn.sagepub.com/cgi/alerts

Подписки: <http://jcn.sagepub.com/subscriptions>

Перепечатка: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

Разрешение: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

Цитаты: <http://jcn.sagepub.com/content/27/3/363.refs.html>

Версия записи – 18 марта 2012

Что это?

*Специальная статья*

Журнал детской неврологии

27 (3) 363-382

ª Автор (ы) 2 012

Перепечатка и разрешение:

sagepub.com/journals Permissions.nav

Цифровой идентификатор: 10,1177 / 0883073812436605

<http://jcn.sagepub.com>

Заявление на основе консенсуса касательно стандартного лечения врожденных миопатий

Чинг Х. Ванг, Доктор, доктор и кандидат, Джеймс Даулинг, доктор и кандидат, Кэтрин Норс, доктор, Мери К. Щрос, доктор, Томас Седжерсен, доктор и кандидат, Фредерик Шапиро, доктор, Джонатан Белини, Халли Вейсс, доктор, Марк Джуйлет, Кимберли Амбургей, Сьюзан Апкон, Доктор, Энрико Бертини, доктор, Карстен Боннеманн, Доктор, Нигель Кларк, кандидат, Анна М. Коннолли, доктор, Бриджит Эстоурнет-Матхауд, доктор, Доминик Фитцджеральд, доктор, Джолайн М. Флоренц, Ричард Гии, Джулиана Гургел-Гианетти, доктор, Аллан М. Гланзман, Британи Хофмейстер, Хейнц Джунгблус, доктор, Анастасиос С. Камбарлис, доктор, Нигель Г. Лаинг, кандидат, Мэрион Мэйн, Лесли А. Моррисон, Доктор, Крэйг Муннс, доктор, Кристи Роуз, Памелла М. Шулер Доктор, Каролина Севри, кандидат, Кари Сторауг, кандидат, Марис Ваинзоф, кандидат и Нэнси Ян, доктор

Аннотация

Прогресс, недавно достигнутый в научных исследованиях, способствовал постановке точного генетического и нейропатологического диагноза врожденных миопатий. Однако, учитывая их относительно низкую частоту, врожденная миопатия остается незнакомым заболеванием для большинства поставщиков медицинских услуг, при этом уровни обслуживания пациентов чрезвычайно разнообразны. Цель данного заявления - предоставить рекомендации по уходу за больными с врожденной миопатией. Международный стандарт комитета по уходу за больными с врожденной миопатией был разработан посредством частой электронной переписки,

1 Стэнфордский университет, Медицинский факультет, Стэнфорд, Калифорния, США

2 Мичиганский университет, Анн-Арбор, Мичиган, США

3 Университет Сиднея, Вестмид, Австралия

4 Университет Висконсин, Факультет медицины и общественного здравоохранения, Мэдисон, Висконсин, США

5 Королевский Институт, Стокгольм, Швеция

6 Гарвардский медицинский факультет, Бостон, штат Массачусетс, США

7 Главное здание, Пало-Альто, Калифорния, США

8 Детская больница Сиэтла, штат Вашингтон, США

9 Научно-исследовательская детская больница Бамбино Джезу, Рим, Италия

10 Национальные Институты Здоровья, Вифезда, Mэриленд, США

11 Медицинский факультет Университета Вашингтона, Санкт-Луис, Миссури, США

12 Больница Реймон Пуанкаре, Гарш, Франция

13 Федеральный университет штата Минас-Жерайс, Бело-Оризонте, Бразилия

14 Детская больница Филадельфии, Филадельфия, Пенсильвания, США

15 Детская больница Эвелина, Лондон, Великобритания

16 Детский Национальный медицинский центр, Вашингтон, округ Колумбия, США

17 Университет Западной Австралии, Недлендс, Aвстралия

18 Дубовиц Нервно-мышечный центр, Лондон, Великобритания

19 Университет Нью-Мехико, медицинский факультет, Альбукерке, Нью-Мексико

20 Университет Флорида, Гейнсвилл, Флорида, США

21 Центр Национальных Ресурсов для гигиены полости рта при редких заболеваний, Осло ,Норвегия

22 Университет Сан-Паулу, Сан-Паулу, Бразилия

Ответственный Автор:

Чинг Ван Х., доктор медицинских наук, кафедра неврологии и неврологических наук, Отделение детской неврологии медицинского факультета Стэнфордского университета, 750 Уэлч Роад, офис 317, Пало-Альто, Калифорния 94304

Электронная почта: ching.wang11@gmail.com

*Журнал детской неврологии*

В комитет входят 59 представителей 10 медицинских дисциплин. Они организованы в 5 рабочих групп: генетика / диагностика, неврология, пульмонология, гастроэнтерология / питание / речь / гигиена полости рта, ортопедия / реабилитация. В каждой области исследования авторы обобщили рекомендации комитета для оценки симптомов и терапевтических вмешательств. Цель комитета - достичь того, чтобы с помощью этих рекомендаций, пациенты с врожденными симптомами миопатии получили оптимальный уход а также улучшить исход их заболевания.

Ключевые слова

стандарт медицинской помощи, врожденная миопатия, палочка, миотубулярная, центрально-ядерная, центральные волокна, мышечная слабость, немалиновая, миопатия зебры, аккумулирование миозина

Поступило в редакцию 27 августа 2011 года. Принято к публикации 3 декабря 2011.

Врожденные миопатии - это группа редких нервных расстройств, которые представляют широкий спектр клинических патологий. Последние достижения в области исследований молекулярной генетики позволили осуществлять точную генетическую диагностику многих из этих расстройств. Точно так же, достижения в области мышечной патологии позволили расширить понимание различных патологических особенностей различных врожденных миопатий. Однако, учитывая их редкость, врожденные миопатии плохо и недостаточно известны большинству поставщиков медицинских услуг. Комплексный характер врожденных миопатий требует сотрудничества врачей различных специальностей в целях обеспечения оптимального лечения этой группы пациентов. Тем не менее, эта модель лечения не была принята многими поставщиками и лечение таких пациентов в настоящее время довольно разнообразно. Существует настоятельная необходимость разработки руководящих принципов для врачей с целью обеспечения стратегий и методов диагностики для врачей, могущих столкнуться с врожденными миопатиями.

В начале 2009 года группа специалистов по нервно-мышечной медицине решила взять на себя эту задачу и разработать согласованное руководство по лечению таких пациентов. Группа работала посредством периодических телефонных конференций, частых сообщений по электронной почте, и с помощью 3-дневных семинаров, что позволило выработать 2 консенсуса: один касался руководящих принципов диагностики, а второй - междисциплинарного руководства по клинической терапии. В руководстве по диагностике был представлен подход к диагностической оценке врожденных миопатий. Акцент был сделан на клинических, патологических и генетических признаках в отдельных случаях миопатии, с концентрацией на различиях в функциях, которые позволяют различать врожденные подтипы миопатии и позволяют поставить точный диагноз. Классификация врожденных миопатий приведена в таблице 1 в качестве эталона для рассматриваемых нами заболеваний. Врожденные миопатии в настоящее время классифицируются на основе основных морфологических особенностей, наблюдаемых на биопсии мышц, то есть накоплений белка, таких как палочки, центральные ядра и селективной гипотрофии 1 типа волокон. Как видно из таблицы, каждая врожденная миопатия может быть вызвана мутациями в более чем 1 гене, а мутации в том же гене могут вызвать различные патологические изменения в мышцах. Дальнейшее обсуждение диагностического подхода к врожденным миопатиям описано в отдельной статье, которая готовится для представления к публикации.

В этой статье по руководству для клинической терапии мы представляем созданные на основе консенсуса рекомендации по лечению пациентов с врожденными миопатиями, с акцентом на руководящие принципы, применимые ко всем подтипам врожденных миопатий. Мы отмечаем также клинические особенности и требования к лечению конкретных и / или уникальных для индивида подтипов миопатии. Как и в случае других педиатрических нервно-мышечных расстройств, лечение сконцентрировано на комплексном подходе с привлечением врачей различных специальностей. Оптимально, такая группа должна включать в себя специалистов в области неврологии, генетики, пульмонологии, ортопедии, реабилитации, гастроэнтерологии и питания, а также гигиены полости рта; терапевтические специальности должны включать в себя лечение профессиональных заболеваний, физиотерапию и логопедию. Что касается конкретных рекомендаций, то комитет подчеркнул важность руководства в области профилактики и элементов терапии, направленных на предотвращение или уменьшение количества вторичных заболеваний. Эти принципы были сформулированы благодаря многоступенчатому подходу, который включал в себя полный обзор литературы, онлайн-опрос из 2 частей и интенсивный семинар с присутствием. Конкретные методы, используемые для разработки руководящих принципов терапии подробно описаны в следующем разделе.

Методы

*Международный комитет по стандарту лечения врожденных миопатий*

В феврале 2009 года группа клинических врачей, занимающаяся лечением детей с нервно-мышечными расстройствами, организовала телеконференцию для обсуждения актуальных вопросов лечения врожденных миопатий. Ключевая группа участников решила пригласить больше коллег в целях формирования международного стандарта комитета по лечению врожденных миопатий и для решения различных вопросов, связанных с этой обширной категорией мышечных заболеваний. В общей сложности 59 экспертов в этой области вошли в этот комитет. Комитет был разделен на 5 рабочих групп: диагностика / генетика, неврология, пульмонология, ортопедия / физиотерапия и реабилитация, а также гастроэнтерология / питание / речь / уход за полостью рта. Группа общалась посредством телеконференций и частой переписки по электронной почте в целях определения задач, целей, а также сроков для достижения этих целей. Было решено, что миссия комитета будет заключаться в улучшении жизни пациентов с врожденными миопатиями, предоставляя руководящие принципы консенсуса для лечения этой группой пациентов. Целью являлась публикация 2 документов: одного по диагностическим аспектам расстройства и другого по решению различных проблем лечения. Документы должны быть легко доступны поставщикам медицинских услуг. Для достижения консенсуса по рекомендациям лечения группа провела 2 раунда онлайн-опросов, чтобы получить мнения по различным вопросам клинической помощи от специалистов в различных областях. Комитет собрался на 3-дневный семинар в мае 2010 года, чтобы достичь консенсуса в отношении этих рекомендаций для лечения.

Таблица 1. Классификация врожденных миопатий

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Нарушение | Наследственность | Белок (ген) / Локус |
| Врожденная миопатия, связанная  с белковыми накоплениями |  |  |
| Немалиновая миопатия | AD, AR | α-тропомиозинМЕДЛЕННЫЙ (ТРМ3) |
|  | AR | небулин (NEB) |
|  | AD, AR | скелетный α-актин (АСТАI) |
|  | AD | β-тропомиозин (ТРМ2) |
|  | AR | тропонин Т (TNNT1) |
|  | AR | кофилин (CLF2) |
| Болезнь Кап (вариант немаминовой миопатии) | AD | β-тропомиозин (ТРМ2) |
|  | AD | α-тропомиозинМЕДЛЕННЫЙ (ТРМ3) |
|  | AD | скелетный α-актин (АСТАI) |
| Миопатия зебры (вариант немалиновой миопатии) | AD | скелетный α-актин (АСТАI) |
| Миопатия с накоплением миозина (гиалиновое тело) | AD | Тяжелая цепь медленного \ β-сердечного миозина |
| Врожденные миопатии, связанные с волокнами |  |  |
| Болезнь сердцевины мышечных волокон | AD, AR | рецептор рианодина (RYR I) |
| Доброкачественная врожденная гипотония | AD, AR | рецептор рианодина (RYR I) |
| В том числе врожденные миопатии | AR | селенопротеин N (SEPN I) |
| мышечных волокон(как центральных так и мини) | AD | скелетный α-актин (АСТАI) |
| Врожденные миопатии, связанные с волокнами и стержнями |  |  |
| Стержневая миопатия | AD, AR | рецептор рианодина (RYR I) |
|  | AD | Белки «келч» и группа белков ВТВ (POZ),содержащая I3 (KBTBDI3) |
|  | AR | небулин (NEB) |
| Врожденные миопатии, связанные с централизованными ядрами |  |  |
| миотубулярная миопатия | Х-сцепленная | миотубуларин (МТМI) |
| Центральнодерная миопатия | AD | динамин 2 (DNM2) |
|  | AR | амфифизин 2 (BIN I) |
|  | AR | рецептор рианодина (RYR I) |
| Врожденные миопатии, связанные только с мелкими волокнами типа I |  |  |
| Врожденная диспропорция типа волокна | AD | скелетный α-актин (АСТАI) |
|  | AD | α-тропомиозинМЕДЛЕННЫЙ (ТРМ3) |
|  | AR | селенопротеин N (SEPN I) |
|  | AD | β-тропомиозин (ТРМ2) |
|  | X-сцепленная | Хр22.13 – Xq22.1 |

Сокращения: AD, аутосомная доминанта; АР, аутосомный рецессив. Взято из Северной KN. Что нового во врожденных миопатиях? Neuromusc Disord. 2008 года; 18 (6): 433-442

*Онлайн-обзор мнений экспертов по стандарту лечения врожденных миопатий*

Международный стандарт комитета по лечению врожденных миопатий провел 2 раунда онлайн-опросов, изучая с целью получения мнений экспертов по различным вопросам терапии. Экспертный совет Стэнфордского университета дал разрешение на отказ от обязательств. Данные, полученные из этих опросов, предоставили широкую базу для создания консенсуса по рекомендациям касательно лечения. Вопросы были изначально разработаны двумя руководителями каждой рабочей группы. Они были рассмотрены всеми членами каждой рабочей группы, а затем представлены председателю комиссии. Все 5 разделов опросника были затем собраны в один документ и направлены всем членам комитета для получения ответов. Первый раунд опроса включал в себя 66 открытых вопросов, при этом от респондентов требовалось перечислить все подходящие ответы по каждой проблеме лечения с тем, чтобы охватить широкий диапазон клинических практик в различных областях здравоохранения. Все члены комитета получили возможность ответить на все вопросы в соответствии с их текущей клинической практикой. Сорок восемь членов комитета участвовали в первом раунде опроса. Их ответы были собраны и сведены в таблицу, а затем розданы руководителям группы. Руководители группы затем подсчитали частоту каждого ответа и отобрали от 5 до 7 наиболее частых ответов на каждый вопрос. Затем наиболее распространенные ответы были использованы ими для построения второго раунда опроса. Второй раунд опроса включил в себя 66 первоначальных вопросов, но вместо открытых ответов респондентам было предложено ранжировать порядок ответов, перечисленных в каждом вопросе по степени их важности или уместности в качестве стратегии для решения клинической проблемы с которой они столкнулись. Каждый ответ получил средний балл, представляющий рейтинг группы согласно ее предпочтительной стратегии разрешения вопроса, связанного с лечением. Пятьдесят два члена комитета прошли второй раунд опроса. Результаты были собраны и представлены участникам на семинаре по международному стандарту лечения врожденных миопатий в мае 2010 года.

*Семинар по международному стандарту лечения врожденных миопатий*

Комитет по международному стандарту лечения врожденных миопатий собрался в мае 2010 года в Стэнфордском университете, чтобы рассмотреть актуальные вопросы лечения и для достижения консенсуса по рекомендациям лечения больных с врожденными миопатиями. Тридцать пять членов комиссии из 8 стран посетили этот 3-дневный семинар. В ходе семинара рабочие группы представили свои обзоры литературы и современного состояния науки в своих областях. Они также изложили вопросы, связанные со своей специальностью. В ходе конференции было проведено несколько секционных заседаний для рабочих групп с целью рассмотрения вопросов, связанных с лечением, изучения результатов и достижения консенсуса по рекомендациям лечения, связанным с их специальностями. Руководителям групп было предложено обобщить групповой консенсус и представить всему комитету комментарии от всех его участников. Были обсуждены и рекомендованы будущие направления исследований в каждой области. В следующих разделах приведены рекомендации по лечению от данного комитета. Принципы диагностики представлены в отдельной статье.

Согласованное руководство по лечению врожденных миопатий

*Руководство по лечению неврологических заболеваний*

Специалисты по нервно-мышечной системе играют центральную роль в диагностировании и лечении врожденных миопатий. Пациенты, как правило, наблюдались в многопрофильной клинике детским неврологом. Рекомендации для неврологического лечения пациентов с врожденными миопатиями перечислены ниже.

*Обнаружение или первое интервью после постановки диагноза.* Первичное обнаружение и разговор с семьей являются чрезвычайно важными после постановки диагноза врожденной миопатии у ребенка. Этот интервью должен состояться, как только клинический диагноз врожденной миопатии будет установлен, даже если конкретная генетическая диагностика еще не была проведена. Этот разговор может происходить в офисе, но также и в отдельном зале в течение достаточно длительного времени. Также родители могут пригласить других членов семьи, включая бабушек и дедушек, а также взрослых братьев и сестер пациента*.*

Информация, предоставленная семье должна включать в себя 5 основных тем: диагноз, прогноз, генетический риск рецидива, если это известно, план лечения и поддержки семьи, а также ресурсы. Во-первых, специалист по лечению нервно-мышечных заболеваний должен назвать конкретные патологические и / или генетические диагнозы, если это известно. Во-вторых, семье должна быть предоставлена информация о прогнозе миопатии, исходя из того, какие органы и системы были поражены. В частности, врач должен разъяснить семье, как слабость может повлиять на движения, дыхание и прием пищи. Люди, страдающие различными врожденными миопатиями, имеют различную продолжительность жизни, поэтому трудно дать прогноз для конкретного человека. В-третьих, если конкретный генетический диагноз известен, риск рецидива во время будущих беременностей следует обсудить исходя из формы передачи генной мутации. Даже если конкретный генетический диагноз не известен, риск рецидива по-прежнему следует учитывать, хотя и с меньшей вероятностью. Часто бывает полезно получить консультацию генетика. Следует отметить другие связанные медицинские риски, такие как злокачественная гипертермия у пациентов с мутациями рианодин рецептора 1 (RYR1) и высокой степенью поражения дыхательных путей у людей с мутациями селенопротеина N (SEPN1. Если существует риск злокачественной гипертермии, то на случай внепланового хирургического вмешательства или несчастного случая рекомендуется иметь при себе уведомление для врачей или браслет. В-четвертых, врач должен рассмотреть прогноз и конкретный план лечения, включая общие профилактические медицинские меры, такие как вакцинация и вопросы, связанные с ростом и развитием. Следует отметить необходимость участия группы специалистов различного профиля. Семья должна понять, что специалист по нервно-мышечной патологии (совместно с терапевтом) поможет организовать лечение, дав направления к соответствующим специалистам. В-пятых, следует обсудить поддержка семьи и ресурсы, в том числе участие правозащитных групп, учебные ресурсы и возможности участия в научно-исследовательских проектах.

*Последующий уход.* После постановки первоначального диагноза, частота последующих визитов к врачу определяется возрастом ребенка, тяжестью заболевания и различными органами и системами, вовлеченными в процесс заболевания. Для пациентов без определенного патологического или генетического диагноза последующий уход по существу ничем не отличается, то есть напрямую зависит от возраста и клинических симптомов. Для грудных детей младше 12 месяцев, рекомендуется посещение врача каждые последующие 3 - 4 месяца. Для детей старшего возраста, посещение последующие каждые 6 - 12 месяцев является стандартным. Тем не менее, точная частота наблюдения всегда должна быть определена на индивидуальной основе, с учетом общей заболеваемости и специфических симптомов. В идеале, это наблюдение должно происходить в многопрофильной клинике.

Во время всех последующих посещениях, специалист по нервно-мышечным заболеваниям должен быть готов к таким возможным проблемам как проблемы с дыханием, речью и трудности при глотании, и отслеживать их. Симптомы со стороны сердца следует рассматривать как редкое первичное проявление конкретных врожденных миопатий или, чаще, как вторичные симптомы по отношению к дыхательной недостаточности (легочное сердце). Ортопедические осложнения встречаются часто и включают в себя сколиоз и прогрессивные контрактуры суставов. Наличие таких симптомов должно быть проверено во время каждого визита. Мониторинг роста (рост и вес) особенно важен для обнаружения и предотвращения ранней патологии или ранних признаков ожирения.

*Руководство по предотвращению развития патологий*. Наивысшая степень консенсуса была достигнута по вопросу проведения мероприятий по предотвращению патологий при последующих посещениях. Такое руководство должно включать в себя рекомендации по обеспечению здорового веса тела, стимулированию к занятиям физкультурой, хорошему питанию с обязательным вводом витамина D, а также профилактическим прививкам (особенно в случаях врожденной миопатии, при которых явно наблюдается поражение дыхательных путей). Следует рассмотреть возможности для профилактической физиотерапии (двигательной системы и легких). Родители и / или пациент должен быть предупреждены о риске злокачественной гипертермии.

*Роль консультанта-невролога в стационарных условиях*. В случае госпитализации при критической стадии болезни, специалист по нервно-мышечным заболеваниям должен предоставлять информацию медицинскому персоналу, включая конкретный диагноз. Он также должен рассказать основному персоналу о конкретных клинических признаках, потребностях ухода и прогнозам врожденной миопатии, если это известно.

*Пересмотр диагноза*. В случае если у ребенка имеются клинические признаки врожденной миопатии, но не имеется конкретного гистопатологического и / или генетического диагноза, специалист по нервно-мышечным заболеваниям должен пересмотреть поставленный ранее диагноз и пересматривать диагноз на каждом последующем визите. Принципы диагностики, подготовленные этим комитетом, будут опубликованы отдельно, они содержат углубленное описание дифференциальной диагностики врожденных миопатий. Примерами являются врожденные мышечные дистрофии и врожденные миастенические синдромы2. Если конкретный диагноз поставить не удается, то следует подумать о вторичной биопсии. При последующей постановке диагноза могут использоваться новые клинические признаки и стандартные изображения мышц (магнитно-резонансная томография мышц [МРТ] или ультразвук), если это доступно.

*На что следует обратить особое внимание*. Некоторые области, относящиеся к узким специализациям, имеют основополагающее значение для лечения пациентов с врожденными миопатиями. Они включают в себя наблюдение за состоянием легких, лечение ортопедических заболеваний, реабилитацию и физиотерапию, трудотерапию и логопедию, рекомендации по питанию и лечение осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, а также оценку нейропсихологического статуса и работу с ним. Эти вопросы обсуждаются отдельно в следующих разделах. Здесь обсуждаются другие вопросы, связанные с лечением, или специальные темы, которые были первоначально определены или с которыми работали специалисты в области детских нервно-мышечных заболеваний.

*Боль и усталость.* Даже если врожденные миопатии представляют собой гетерогенную группу расстройств, можно выявить общие нарушения, которые влияют на качество жизни. Некоторые из наиболее распространенных жалоб - мышечная слабость, снижение способности выполнять физические упражнения и боль. Несмотря на то, что было проведено несколько систематических исследований хронической боли и усталости, свойственных группе нервно-мышечных расстройств3,4, нет опубликованных данных по этим конкретным проблемам врожденных миопатий. Происхождение боли при нервно-мышечных расстройствах, вероятно, обусловлено многими факторами, их причиной является заболевание самой скелетной мышцы или контрактуры суставов, что ведет к уменьшения диапазонов движения, остеопении с или без переломов, или другие деформации позвонка или скелета. Последние исследования позволяют предположить, что хроническая боль может быть серьезной проблемой у многих пациентов с нервно-мышечными расстройствами4-6. Однако, систематических исследований хронической боли при врожденных миопатиях не хватает, и таковые были зарегистрированы только у нескольких пациентов7,8. Наш опрос показал, что миалгии часто встречаются при врожденных миопатиях, особенно у пациентов, несущих мутации RYR1. Лечение миалгии и боли может включать в себя нестероидные противовоспалительные препараты, габапентин и массаж.

Снижение выносливости и проявление усталости часто представлены в многочисленных жалобах у лиц, страдающих врожденными миопатиями. Эти симптомы часто сопровождаются и усугубляются вызванными физической нагрузкой миалгиями. Справиться с невозможностью выполнять физические упражнения лучше всего помогает смена вида деятельности, также этому в значительной степени способствует использование передвижных устройств, включая ходунки, скутеры и инвалидные коляски. Оценка реабилитации (с акцентом на физиотерапию) рекомендуется в качестве дополнения к лечению миалгий, усталости и снижения выносливости.

*Поражение органов зрения*. Офтальмопарез с или без опущения является общим симптомом у пациентов с миопатией, имеющей различные генетические предпосылки9. Поражение органов зрения также наблюдается при миопатиях, являющихся следствием мутации рецессивных генов RYR110. Случаи поражения глаз чрезвычайно редки при немалиновой миопатии11. Часто пациенты не замечают этих отклонений, хотя в некоторых случаях могут причинять серьезный ущерб здоровью пациентов. Неизвестно, принесет ли хирургическое вмешательство пользу при разрешении этих проблем, оно должно рассматриваться только в крайних случаях птоза, при которых значительно повреждено зрение.12 У пациентов имеется риск развития раздражения глаз и роговицы из-за неполного закрытия века в сочетании с офтальмоплегией. Для предотвращения этих осложнений рекомендуется смазка для глаз. Пациенты с эрозией роговицы должны наблюдаться у офтальмолога.

*Поражение центральной нервной системы*. Центральная нервная система редко поражается при врожденных миопатиях. При значительном нарушении когнитивных функций следует немедленно исследовать причины, не связанные с врожденными миопатиями или пересмотром первичного диагноза. Единственным исключением является наблюдаемое наличие гипоксически-ишемической энцефалопатии у пациентов, которые пережили тяжелую декомпенсированную дыхательную недостаточность при рождении -ситуацию достаточно обычную, например, при тяжелых случаях Х-сцепленной миотубулярной миопатии.13,14 Случаи прогрессирующей деменции были документально подтверждены только в одном случае миотубулярной миопатии15, умеренные когнитивные нарушения также отмечались у пациентов с центрально-ядерной миопатией, вызванной в результате мутаций гена динамина (DNM2)16.

*Поражение сердечной деятельности*. Поражение сердечной деятельности, в частности первичные кардиомиопатии, редко встречаются при врожденных миопатиях и не были еще зарегистрированы при генетически подтвержденных случаях с мутаций в рианодин рецепторах 1 (RYR1) и генах миотубуларина 1 (MTM1). Тем не менее, первичная кардиомиопатия редко отмечалась у пациентов с мутациями актина α1 (ACTA1)17, динамина 2 (DNM2), и тропомиозина 2 (TPM2) (неопубликованные наблюдения). Преходящая сердечная недостаточность наблюдается при немалиновой миопатии, иногда в таких случаях на электрокардиограмме видны патологии неопределенной клинической значимости.11. Первичные кардиoмиопатии были зарегистрированы в генетически неясных случаях с гистопатологическими особенностями непрогрессирующей и прогрессирующей врожденной гипотонии18-22, центральноядерной миопатии,18-22 и врожденной диспропорцией волокна23. Вторичное нарушение функции правого желудочка может произойти в случае выраженного поражения дыхательных путей, в частности, при непрогрессирующей и прогрессируюшей врожденной миопатии вследствие мутации гена *SEPNI*24,25.

За исключением нижеперечисленного общими рекомендациями является проведение скрининга кардиологом у бессимптомных пациентов каждые 2 года, в частности, у тех пациентов, у которых точный диагноз является генетически неопределенным. Более частые исследования могут быть показаны врачом-кардиологом при определении явных симптомов или нарушений, выявленных при помощи электрокардиограммы или эхокардиограммы. При отсутствии явных признаков или симптомов пациенты с мутациями MTM1 и RYR1 скорее всего не будут требовать регулярного мониторинга, поскольку в данном генетическом анамнезе не отражено первичное поражение сердечной деятельности, хотя данная рекомендация содержит потенциальный риск развития легочного сердца у пациентов с MTM1 или RYR1 при тяжелых заболеваниях дыхательных путей.

*Беременность.* Беременность у больных с врожденной миопатией является особой проблемой, которая еще не была систематически изучена. Пациенты могут испытывать ухудшение двигательной функции и функции легких в течение беременности.26-28 Особые подтипы, у которых в будущем весьма вероятно развитие диафрагмальной слабости, могут быть подвержены особому риску во время беременности. Потенциальный риск связан со злокачественной гипертермией, и следует принимать во внимание выбор анестетиков для немедленного предоставления пациентам при скрытых мутациях *RYR1*. Мы рекомендуем, чтобы все беременности были отнесены к повышенному риску и постоянно находился под контролем акушеров, специализирующихся на уходе за пациентами, относящимися к группе высокого риска, с возможностью потенциального подключения услуг фтизиатрии и кардиологии.

*Конкретные рекомендации для индивидуальных врожденных миопатией*. В дополнение к общим рекомендациям, применимым к лечению врожденных миопатий как группы, необходимо адаптировать такие рекомендации к отдельным условиям, требующим конкретного лечения.

*Выраженные бульбарные поражения*. Часто несоразмерно к степени общей мышечной слабости, при немалиновой миопатие11 развиваются выраженные бульбарные поражения, особенно при мутации гена небулина *(НЭБ)*. Этот вопрос должен решаться посредством как можно раннего направления к логопеду, включая более формальные назначенные исследования. Хотя, выраженное бульбарное поражение не является обычно признаком болезни центральных волокон, вызванной доминантными мутациями гена *RYR1* скелетной мышцы, это может быть заметно при непрогрессирующих и прогрессирующих врожденных миопатиях24 и в подгруппах центрально-ядерной миопатии связанных с рецессивной мутацией того же гена.29 Аналогично, бульбарное поражение может свидетельствовать о тяжелых случаях центрально-ядерной миопатии, связанной с *DNM2,* но обычно не представлен в более мягких формах заболевания.30,31

*Поражение органов дыхания.* Глубокое поражение дыхательных путей, требующее вентиляции легких с рождения, является типичным для Х-сцепленной миотубулярной миопатии в связи с *MTM1* мутациями32, а также в тяжелых случаях немалиновой миопатии с мутациями *ACTA1*.33 Поражение дыхательных путей средней тяжести, может наблюдаться при непрогрессирующих и прогрессирующих врожденных миопатиях, связанных с рецессивным *RYR1* мутациями,34 при центро-ядерной миопатии, обусловленной мутациями DNM2, влияющих на плекстрин-гомологичный домен,30,31 и при центро-ядерной миопатии, обусловленной мутациями связующего интегратора 1 *(BIN1)* мутация.29,35 Тем не менее, такие условия требуют более систематических исследований более редких врожденных миопатий. Поражение органов дыхания, совершенно непропорциональное общей слабости конечностей, является типичным для непрогрессирующей и прогрессирующей врожденной миопатии, связанной с *SEPN1* 36,37 и немалиновой миопатии связанной с мутациями *NEB* или *ACTA1*38 , а у некоторых больных - с *TPM3* мутациями39,40 . Дыхательная недостаточность наименее часто встречается при типичных центрально-ядерных патологиях, вторичных по отношению к доминантным гетерозиготным мутациям *RYR1* и поздно развившейся центро-ядерной миопатии, связанной с мутациями среднего домена *DNM2.*41-43

*Ортопедические проявления*. Ортопедические проблемы часто встречаются как в доминантных, так и в рецессивных *RYR1*- связанных миопатиях, особенно характерно представлены при врожденном вывихе бедра. 1,42,44 Сколиоз, как связанный, так и не связанный с жесткостью позвоночника может развиваться во всех формах врожденных миопатий, но особенно часто в формах с выраженной осевой слабостью. Эти формы включают особенно миопатии, вызванные мутациями генов *SEPN1* и *NEB1* в генах .36,37,45

*Потенциальная связь со злокачественной гипертермией.* Злокачественная гипертермия является фармакогенетическим расстройством и характеризуется патологической гипертермией, жесткостью мышц, и гиперметаболизмом при использовании анестетиков.46 Эти анестетики включают в себя летучие газы, такие как галотан, севофлуран и десфлуран а также такие деполяризующие миорелаксанты как сукцинохолин. Злокачественная гипертермия является заболеванием, требующим неотложной медицинской помощи, лечится дантроленом и дополнительными средствами ухода и поддержки. Подозрения на злокачественную гипертермию чаще всего наблюдаются у человека с врожденной миопатией, когда (а) имеется злокачественная гипертермия в анамнезе (б) были трудности при предыдущей анестезии и (в) пациент имеет документально подтвержденную мутацию *RYR1*. Ин витро тест на сокращение, хотя и проводимый не регулярно, является окончательным диагностическим тестом на подверженность злокачественной гипертермии.

Риск развития злокачественной гипертермии наиболее связан с *RYR1* - миопатиями, особенно, с доминирующими или впервые обнаруженными мутациями, или с синдромом Kинг-Денборо 1,42,47 Риск гораздо менее четко отмечен в случаях рецессивных мутаций *RYR1*. Восприимчивость к злокачественной гипертермии является также признаком миопатии коренных американцев – редкого врожденного мышечного заболевания, отмеченного у индейцев племени ламби.48 Недостаточно доказательств присутствия злокачественной гипертермии при других генетически определенных врожденных миопатиях. Тем не менее, в качестве общей рекомендации при наличии врожденных миопатий рекомендуется избегать летучих анестетиков и деполяризующих миорелаксантов насколько это возможно. Восприимчивость к злокачественной гипертермии следует учитывать в случаях анестезиологического вмешательства, когда генетический анамнез еще не известен, и / или гистопатологические характеристики являются неспецифическими. Существует также некоторые свидетельства более общего нарушения температурного режима у больных с *RYR1-*связанными миопатиями, таких как чрезмерная потливость и предрасположенность к тепловому удару49. Следует отметить, что профилактика дантроленом не рекомендована до анестезии, даже в тех случаях, когда установлена восприимчивость к гипертермии.

*Другие особенности*. Другие подтипы конкретных особенностей включают в себя частые интенсивные миалгии, вызванные физической нагрузкой и замеченные у *RYR1* -вязанными миопатиями. Мышечные боли могут также быть особенностью *DNM2-*связанной центрально-ядерной миопатии. Неопустившиеся яички часто встречаются при *RYR1-*связанных миопатиях и у мужчин с Х-сцепленной митобулярной миопатией. Геморрагический диатез и желудочно-кишечные осложнения были зарегистрированы у долгожителей, страдающих Х-хромосомной миотобулярной миопатией.50,51

*Прогрессирование.* Резкое прогрессирование обычно не связано с врожденными миопатиями. На самом деле, у многих пациентов отмечается значительный прогресс развития моторики после периода новорожденности и сохранение силы в зрелом возрасте. Тем не менее, очевидно, что эти условия не являются статичными и что некоторые симптомы могут ухудшиться впоследствие в течение заболевания. Глубокое понимание этого аспекта болезни ограничено отсутствием естественных данных; это особенно верно для пациентов с врожденными заболеваниями, в тот период как только они достигают совершеннолетия. Три конкретные области прогресса особенно важно учитывать и отслеживать: двигательная функция, дыхательная функция, и сколиоз.

*Передвижение.* В общем, слабость в конечностях в основном не прогрессивна. Пациенты, которые достигают способности ходить, как правило, не теряют эту способность позже в детстве. Одним из примечательных исключений является поздняя стадия *DNM2 -* связанная центрально-ядерная миопатия, при которой подавляющее большинство больных имеют прогрессивную фазу слабости конечностей, что связано с нарушениями при ходьбе.31 Потенциальная потеря способности передвигаться в зрелом возрасте не является обязательной, но была отмечена. Вторичные факторы, которые могут негативно повлиять на способность к передвижению -контрактуры суставов, сколиоз, переломы конечностей и набор лишнего веса.

*Дыхательные функции.* Многие пациенты с врожденными миопатиями имеют некоторую степень дыхательной недостаточности, наиболее часто проявляемую, как нарушение дыхания во сне. Рекомендуется некоторая степень вмешательства с целью предотвращения осложнений дыхательной недостаточности с ранним привлечением специалистов. Тяжелая дыхательная недостаточность не на первом году жизни является редкостью, если только не имела места во младенчества. Исключением являются пациенты с SEPN1, TPM3, ACTA1, NEB, и DNM2 мутациями11,31,36,52,, у которых прогрессивная дыхательная недостаточность может возникнуть в подростковом и взрослом возрасте, даже если проблемы с дыханием не были заметными в начале жизни. Пациенты с миотубулярной миопатией часто требуют 24-часовой вентиляции легких на протяжении всей их жизни.32

*Сколиоз.* Прогрессивный сколиоз не редкость; таким образом, искривление позвоночника является предметом для пристального наблюдения и направления на консультацию к ортопеду, при первых признаках значительного прогрессирования. Пациенты с мутациями *SEPN1* находятся на очень высокой ступени риска развития сколиоза в конце первого десятилетия и во втором десятилетии36 их жизни. Дыхательная функция и искривление позвоночника не всегда коррелирует с силой конечности, и пациенты могут испытывать ухудшение в этих областях без явного изменения в моторной функции.

*Спорадическое позднее начало немалиновой миопатии.* Этот раздел заслуживает особого упоминания, потому что это и быстро прогрессирующий и поддающийся определенному терапевтическому вмешательству процесс. Спорадическое позднее начало немалиновой миопатии развивается в зрелом возрасте и представляет собой слабость конечностей и дыхательной мышцы при подостром прогрессировании.52,53 Его причина неясна, и это не связано с мутациями конкретного гена. Пациенты с запущенным процессом болезни могут умереть от респираторных заболеваний в период от 1 до 5 лет. Сообщалось об успешном лечении спорадического позднего начала немалиновой миопатии внутривенным введением иммуноглобулина (с или без дополнительной иммуносупрессии) 53,54 и мелфаланом с одновременной трансплантацией стволовых клеток.55,56

*Прогнозы.* На выживание в зрелом возрасте распространяются те же прогнозы, что и на всех врожденные миопатии, если только во младенческом возрасте не наблюдаются признаки тяжелой дыхательной недостаточности и сильная слабость. Течение этих расстройств в зрелом возрасте менее ясно, и пока не ясно, будет ли в конечном счете влиять на среднюю продолжительность жизни. Одним исключением является миотубулярная миопатия, обусловленная мутациями *MTM1*, при которых значительный процент пациентов, у которых заболевание развилось во младенчестве, умирают в первый год или годы жизни. 32,50 Еще одно исключение относится к пациентам с *ACTA1* мутациями и тяжелым неонатальным течением, так как они часто умирают в первый год жизни.33

*Руководство по уходу за легкими*

*Предпосылки.* Отличительной чертой врожденных миопатией является обобщая мышечная слабость.1,11,57-60 Мышечная слабость может повлиять на здоровье дыхательных путей как с рождения, так и на протяжении всей жизни, также респираторные осложнения могут перейти в острую либо хроническую степень. 1,11,24,38,60-67 Осложнения со стороны дыхательных путей разнообразны, однако, они не обязательно коррелируют с функцией скелетной мышцы.1,11,57-60 Факторы, угнетающие дыхательную функцию, включают в себя слабость дыхательной мышцы (особенно слабость диафрагмы), нарушение контроля за дыханием, глотательную и бульбарную дисфункции и снижение прибавки тела, что в результате приводит к рестриктивному легочному процессу, затруднению оральной секреции и секреции из органов дыхания и нарушению дыхания во сне.1,11,24,38,60-67 Дыхательная функция также может быть значительно нарушена такими факторами, как сопутствующие заболевания и прогрессирующий сколиоз. Это имеет важное значение для поставщиков медицинских услуг, позволяя им быть в курсе возможных проблем дыхательных путей у больных с врожденными миопатиями всех возрастов и на всех стадиях заболевания. Дыхательная недостаточность может сопровождаться проблемами с дыханием.62

*Обзор литературных источников.* Учитывая относительную редкость и разнородность врожденных миопатий, количество медицинской литературы о поражении легких ограничено. Крупнейшее имеющееся исследование о задействовании легких при врожденных миопатиях было опубликовано Райаном и др11 по 143 пациентам с немалиновой миопатией. Дыхательная недостаточность являлась основной причиной смерти в 17 из 23 случаях у детей с тяжелой врожденной формой.11 Более продолжительное исследование врожденных миопатий, опубликованное Акиямой и Нонакой63 в 1996 году выявило, что от 9% и 13% пациентов имели заболевания дыхательных путей. В этом исследовании, 16% пациентов имели прогрессирующее ухудшение мышечной силы и дыхательной функции после того как обрели способность к передвижению, при 14% смертности от дыхательной или сердечной недостаточности к 20 годам. Как обсуждалось в подразделе по неврологии, тяжелые осложнения со стороны дыхательных путей, часто несоразмерно с задействованием мышц конечностей, отмечались в подгруппе врожденных миопатий (связанной с мутациями в *MTM1, SEPN1, DNM2, NEB, TPM3, ACTA1* генах1,11,24,38,57-60). Масштаб и степень задействования легких можно было часто наблюдать при немалиновой миопатии, Х-сцепленной миопатии и *SEPN1*- связанной миопатии. Тяжелая дыхательная недостаточность, часто являющаяся причиной смерти в первый год жизни, часто наблюдалась у младенцев с тяжелой врожденной немалиновой миопатией и почти повсеместно наблюдалась у младенцев с Х-сцепленной миотубулярной миопатией.11,57-59 Выжившим пациентам с такими отклонениями, как правило, требуется постоянная вентиляция. Кроме того, пациенты, относящиеся к классам промежуточной врожденной и типовой врожденной немалиновой миопатии часто имеют дыхательную недостаточность (примерно 96% и 37%, соответственно) при легочной дисфункции, как правило, пропорционально возрасту и тяжести общих клинических проявлений. Значительная дыхательная дисфункция гораздо реже представлена в подгруппе начала немалиновой миопатией в детстве. Пациенты с *SEPN1*-связанными миопатиями часто имеют дыхательную недостаточность, не соответствующую слабости их конечностей. В частности, в одном исследовании отмечалось затруднение дыхания с уменьшением жизнеспособности от 18% до 65% у 11 из 11 подвижных детей с *SEPN1* мутациями.36

*Рекомендации по уходу за легкими.* Все пациенты с врожденной миопатией должны расцениваться как имеющие риск развития дыхательной недостаточности.61,68-74 Осложнения со стороны дыхательных путей, за исключением некоторых конкретных подтипов миопатии (см. выше), как правило, развиваются постепенно в результате прогрессирующей слабости дыхательных мышц.11,24,61-63 Постепенная гиповентиляция и ателектаз являются одними из самых распространенных осложнений, и они могут оставаться незамеченными в течение длительного времени из-за отсутствия сопутствующих клинических симптомов.11,24,61-63 Таким образом, важно, чтобы пострадавшие пациенты получали ранние и регулярные оценки своего дыхательного статуса в целях выявления отклонений, прежде чем они станут клиническими.

*Общие скрининговые исследования легких.* Скрининговые исследования легких должны быть выполнены у всех пациентов с врожденной миопатией кроме тех, которые физически не в состоянии выполнять тестирование. Стандартом комитета по уходу настоятельно рекомендуется пройти минимальный набор скрининговых исследований. Эти тесты, оценивающие функцию легких и силы дыхательной мышцы, следует выполнять по крайней мере ежегодно у пациентов, которые считаются имеющими низкий риск из-за их генотипа и / или отсутствия клинических симптомов. Эти тесты должны проводиться чаще (например, каждые 6 месяцев) у пациентов, которые считаются имеющими высокую степень риска, и / или имеют повторяющиеся симптомы со стороны дыхательных путей. Тесты включают в себя следующее:

● Спирометрию с максимальной кривой потока-объема для оценки объема легких (форсированная жизненная емкость) и работы верхних дыхательных путей

● Максимальное давление на вдохе, максимальное давление на выдохе, и пиковый поток кашля для оценки силы дыхательной мышцы

● Точечная пульсоксиметрия для выявления гипоксемии.

*Интерпретация скринингового исследования.* Особое внимание должно быть уделено интерпретации результатов тестов легочной функции. В общей популяции увеличение легких напрямую связано с увеличением роста, что служит основой для создания прогнозируемых нормальных контрольных значений. Тем не менее, рост в положении стоя не является показателем увеличения объема легких у больных со сколиозом и другими аномалиями скелета.75 Росту в положении стоя предлагались такие альтернативы как размах рук, длина локтя и длина от колена до бедра, учитывая сложность получения точных измерений в человека, который не может стоять и имеет контрактуры. Комитет рекомендует проведение серийных тестов легочной функции для оценки пациентами с врожденной миопатией самих себя, то есть, по сравнению с предыдущими тестами. Жизнеспособность пациентов с мышечной слабостью значительно варьируются по сложности. Например, объем максимального выдоха у пациентов, находящихся на спине, может быть значительно ниже, чем объем максимального выдоха, измеренный сидя или вертикальном положении. Таким образом, в дополнение к измерению жизненную емкость в сидячем положении, врачи должны измерять объем максимального выдоха в положении лежа, особенно у больных с уменьшением функции легких. В положении лежа на спине объем максимального выдоха ниже более чем на 20% по сравнению с таким объемом в положении сидя, соответственно предполагает значительную слабость диафрагмы, и пациент имеет риск ночной гиповентиляции, независимо от наличия или отсутствия симптомов во время бодрствования.68

*Оценка ночной дыхательной функции.* Потому дыхательные осложнения во время сна, такие как синдром обструктивного апноэ сна, гипоксемия при гиповентиляции и гиперкапния, как правило, предшествуют нарушениям во время бодрствования и не предсказуемы по состоянию силы скелетной мышцы, рекомендуется проводить ежедневную рутинную оценку пациентов во время сна.11,61,68 Несмотря на то, что полисомнографическок исследование является наиболее полным, посольку информации основывается на механике сна и газообмене, оно не всегда легко доступно. Таким образом, комитет настоятельно рекомендует, чтобы пациенты имели минимум, скрининговую оценку ночной оксиметрии для обнаружения гипоксемии и капнографии или оценку CO2 конечного выдоха или чрескожную оценку содержания CO2 для обнаружения гиперкарбии, а также оценку рН и РСО2 как показателей дыхательного ацидоза. Если последнее условия отсутствуют, то газ, содержащийся в венозной крови, должен использоватсья для измерения бикарбоната сыворотки в качестве показателя хронической гиперкарбии. Аномалии, обнаруженные при скрининговых исследованиях, должны быть оценены и направлены в центр для Полисомнографической оценки. Частота оценки будут зависеть от того, считаются ли пациенты имеющими высокий риск по своему генотипу, симптомам и / или легочной функции. Пациенты с уменьшенным объемом легких имеют более высокую степень риска возникновения нарушений, связанных со сном. В таблице 2 приведена рекомендуемые частота проведения различных тестов функции легких.

*Регулярная профилактика поражения дыхательных путей*. Процедура ухода за больными с врожденными миопатиями аналогична той, которая используется у пациентов с другими состояниями, связанными со слабостью дыхательной мышцы. Благодаря широкой изменчивости фенотипов врожденных миопатий, нет ни одного режима применимого ко всем пациентам. Таким образом, план лечения должен быть адаптирован к конкретному фенотипу пациента. Тем не менее, комитет настоятельно рекомендует следующее для всех пациентов:

- Прививки от пневмококков и гриппа в дополнение к обычным прививкам.

Таблица 2. Рекомендуемая частота тестирования легочной функции при врожденных миопатиях

|  |  |
| --- | --- |
| Тест | Частота |
| Настоятельно рекомендуется |  |
| Спирометрия в положении сидяа | 6-12 мес |
| Максимальное давление на вдохе, максимальное давление выдоха | 6-12 мес |
| Пик кашлевого потока | 6-12 мес |
| Ночная оксиметрия с измерением СО2 (CBG, чрескожное введение СО2, СО2 в конце выдоха) | Ежегодно, если невозможно пройти полисомнографию |
| Рекомендуется |  |
| Спирометрия в положении лежа на спине помимо измерений в положении сидя | 6-12 мес |
| Комплексное тестирование легочной функции, включая объемы легких | ежегодно |
| Выборочная оксиметрия и / или внутривенное введение бикарбоната | 6-12 мес |
| Полисомнография | 1-2 года при стабильном состоянии, раньше в случае изменения исходного состояния |

Спирометрия назначается детям старше 5 лет.

● Использование механических или ручных техник кашля в том числе механическое вдувание - выдувание, нагнетание воздуха и ручная техника кашля, когда кашель пациента является неэффективным. Нарушение кашля может самостоятельно способствовать рецидивирующие инфекции грудной клетки и дыхательной недостаточности посредством нарушения клиренса выделений дыхательных путей Следует отметить, что и пациентам и тем, кто ухаживает за ними, настоятельно рекомендуется, ознакомиться с этими методами в течение периода клинической стабильности.

● Знакомство с техникой активации секреции в дополнение к методам очищения дыхательных путей и применение этих техник как указано выше, исходя из конкретного фенотипа пациента и степени слабости дыхательной мышцы. Лица с тяжелой степенью слабости дыхательной мышцы применять плановую активацию секреции дыхательных путей с частотой от 1 до 2 раз в день, даже если они хорошо себя чувствуют. Тип техники активации секреции (ручная или механическая перкуссия, высокочастотное колебание грудной стенки, или внутрилегочная перкуссионная вентиляции) должен определяться в зависимости от того, насколько он приемлем для пациентов и насколько хорошо они переносят технику.

● Несмотря на ограниченное количество подтверждающих литературных источников об использовании профилактического вдувания для улучшения расширения грудной стенки и раскрытия объема легких, а также роста, комитет рекомендует при развитии ранней слабости дыхательной мышцы, использовать расширение стенки грудной клетки для улучшения ее растяжимости.

● Бронхорасширители и муколитики не рекомендуются, но могут быть полезными во время резких ухудшений. Их эффективность не установлена.

*Неинвазивная вентиляционная поддержка*. Неинвазивная вентиляция с положительным давлением рекомендуется для лечения осложнений со стороны дыхательных путей при нервно-мышечных заболеваниях.61,71-74,76,77 Использование двухфазной вентиляции с положительным давлением в дыхательных путях неинвазивным способом рекомендуется для лечения гиповентиляции, связанной с врожденной миопатией. Двухфазная вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях обеспечивает отдых дыхательной мышце, облегчая вентиляцию. Непрерывное положительное давление в дыхательных путях не рекомендуется в случае обычных осложнений дыхательных путей при врожденной миопатии и не излечивает гиповентиляцию. Пациенты с врожденными миопатиями не имеют достаточной мышечной силы вдоха во время сна, чтобы генерировать достаточное дыхание. Пациенты с хронической дыхательной недостаточностью, нарушением дыхания во время сна, как показывают результаты исследования сна, рецидивирующими инфекциями дыхательных путей и хроническим ателектазом являются кандидатами для неинвазивной вентиляции под положительным давлением. Цель заключается в использовании неинвазивного положительного давление при вентиляции в ночное время, чтобы улучшить расширение легких, улучшить газообмен и обеспечить отдых дыхательной мышце. Активация секреции и техники вызова кашля должны использоваться также днем и ночью по мере необходимости. Прогрессивная или острая дыхательная недостаточность, например, вызванная острой инфекцией дыхательных путей, может потребовать добавления в дневное время неинвазивной вентиляции с положительным давлением, чтобы поддерживать достаточную вентиляцию.

*Инвазивная вентиляция.* Дыхательная недостаточность со значительной гипоксемией и гиперкапнией с нечувствительностью к неинвазивной вентиляции при положительном давлении требует интубации и механической вентиляции. Инвазивная вентиляция может потребоваться при возникновении острой дыхательной недостаточности, связанной с болезнью, или может быть связана с хронической дыхательной недостаточностью. Также используется при временных состояниях, таких, как воздействие процедур.

*Трахеотомия*. Трахеотомия может быть применена, неинвазивной вентиляция с положительным давлением требуется непрерывно 24 часа в сутки, или если пациенту неоднократно не делалась экстубация с последующей инвазивной вентиляцией. Семья должна участвовать во всех обсуждениях, касающихся трахеотомии. В отдельных ситуациях при применении непрерывного двухфазного положительного давления в дыхательных путях, это может быть хорошо для продолжения механической вентиляции с помощью трубки для трахеотомии, чтобы оптимизировать неврологическое развитие и автономность. В этих условиях экстренных показаний к трахеотомии нет.

*Острая дыхательная недостаточность.* Необходимо срочно обеспечить поддержку дыхания. Когда это возможно, следует использовать неинвазивную вентиляцию с положительным давлением и интенсивное очищение дыхательных путей. Инвазивную вентиляцию следует использовать, когда неинвазивная вентиляция с положительным давлением не дает результата или в случаях острой тяжелой дыхательной недостаточности, если пациент и / или родители, или законные опекуны четко выразили свое несогласие на это вмешательство. Например, во время острого заболевания, при острой тяжелой дыхательной недостаточности с гиперкапнией и гипоксемией лучше всего поможет интубация трахеи. Когда пациентам требуется инвазивная вентиляция, должны быть предприняты усилия для оптимизации активации секреции и очищения дыхательных путей а также экстубации для неинвазивной вентиляции с положительным давлением, как только их состояние позволит.

*Хроническая дыхательная недостаточность.* Инвазивная вентиляция при хронической дыхательной недостаточности может потребоваться в некоторых случаях врожденной миопатии. Особенно уязвимы пациенты во время младенческого возраста, когда новорожденные с тяжелой врожденной миопатией могут иметь ограниченное дыхательное усилие и, что потребует эндотрахеальной интубации и механической вентиляции. Хроническая дыхательная недостаточность, требующая инвазивной, 24-часовой вентиляции вне неонатального периода сравнительно редко встречается при врожденных миопатиях. К наиболее важным исключениям относятся Х-сцепелнная миотубулярная миопатия и тяжелая врожденная немалиновая миопатия.11,57-59 В некоторых ситуациях, долговременная вентиляция может оказаться нежелательной, и варианты лечения должны быть обсуждены с семьей и медицинским персоналом. Тема паллиативной помощи подробно обсуждалась в недавно опубликованном стандарте лечения врожденных мышечных дистрофий.78

*Периоперационное ведение.* Управление дыхательными путями во время оперативных процедур является особой проблемой у пациентов с врожденными миопатиями. Пациентам часто необходима вентиляционная поддержка в послеоперационном периоде. Сама по себе анестезия, даже во время незначительной процедуры несет риск длительного угнетения дыхания и, таким образом, потенциальной необходимости его длительной поддержки. Неинвазивные вентиляции с положительным давлением часто требуется в периоперационном / послеоперационном периоде в качестве промежуточного периода к восстановлению после анестезии. Кроме того, если в послеоперационном периоде, например, при последующих процедурах спондилодеза, потребуется поддержка органов дыхания, следует рассмотреть либо инициирование неинвазивной вентиляции с положительным давлением до операции или профилактическую экстубацию для неинвазивной вентиляции с положительным давлением в послеоперационном периоде.79

*Дополнительные соображения*

*Заболевания дыхательных путей.* Поскольку пациенты с мышечной слабостью имеют слабый дыхательный резерв, у них могут развиваться непропорционально тяжелые симптомы, даже при относительно мягкой инфекциях дыхательных путей. Факторы, отрицательно влияющие на состояние легких во время острого респираторного заболевания, включают в себя слабый кашель, плохую активацию и клиренс секреций дыхательных путей. Уровень секреции дыхательных путей увеличивается при текущем вирусном заболевании и может способствовать накоплению слизи и развитию ателектаза. Кроме того, вирусные респираторные инфекции могут создать предрасположенность к вторичной бактериальной инфекции. Таким образом, рекомендуется, чтобы во время острого заболевания с сильно выраженными респираторными симптомами, были проведены: рентгенограмма грудной клетки, точечная пульсоксиметриия и снятие показателей газа крови, (венозной или капиллярной) с целью выявления пневмонии, ателектаза, острой гипоксемии, и / или гиперкапнии. По возможности следует рассматривать спирометрию и измерение максимальной скорости выдоха при кашле.

Рекомендуемые меры зависят от степени слабости дыхательной мышцы и включают в себя частый клиренс дыхательной секреции наряду с техниками кашля, например, устройство для помощи при кашле и / или ручные техники кашля, необходимые для его облегчения. Антибиотики часто используются профилактически, так как последствия бактериальной пневмонии могут быть опасными для жизни человека. Для пациентов, прибегающих к неинвазивной вентиляции под положительным давлением, может потребоваться увеличение частоты ее использования в течение дня и во время сна. Техники активации секреции следует применять чаще, включая ручную или электрическую перкуссию или высокочастотные колебания грудной стенки, или внутрилегочную вибрационную вентиляцию с последующим использованием техник клиренса секреции (например, CoughAssist).

*Контроль за cекрециями полости рта*. Пациенты с врожденными миопатиями часто испытывают затруднение контроля секреций полости рта в новорожденный период и в детстве из-за чрезмерного слюноотделения и / или плохого контроля оральной моторики. Чрезмерные выделения из полости рта могут привести к легочным осложнениям, таким как проникновение инородного тела в дыхательные пути, и могут иметь значительные отрицательные социальные последствия. Таким образом, контроль за выделениями полости рта необходим для общего ухода за больными с врожденными миопатиями.

Более подробные рекомендации по контролю за чрезмерными выделениями из полости рта будут рассмотрены позже в разделе ЖКТ / питания / ухода за полостью рта.

*Руководство по ортопедии и реабилитации*

Ортопедические осложнения часто встречаются при врожденных миопатиях.1,9,11,36,37,42,80-84 Они особенно заметны у пациентов с *RYR1*-82,83 и *SEPN1*- связанными36,37 миопатиями. Общие рекомендации для этой группы пациентов - максимизировать различные функции и автономность посредством совершения следующих действий:

● Содействие физической активности и избежание бездействия

● Профилактика и коррекция деформаций

● Поддержание здоровья костей

● Борьба с болью

● Образование и распространение информации о терапии

● Предоставление вспомогательных технологий для максимального функционирования

● Доступ к соответствующему специализированному ортопедическому лечению при необходимости.

*Общие принципы, относящиеся к ортопедии и проведению реабилитации*

*Упражнения.* Для поддержания и увеличения мышечной силы, мы советуем регулярные симметричные упражнения на выносливость, идеально концентрические по своей природе, а также обязательное включение развлекательных мероприятий в план упражнений. Упражнения направлены на поддержание функции мышц. Нет доказательств того, что упражнения вредны для этой группы заболеваний, что, как полагают некоторые, относятся к мышечным дистрофиям. Симметричные упражнения на выносливость должны проводиться на регулярной основе. Несмотря на отсутствие прямых указаний по поводу частоты или интенсивности упражнений при врожденных миопатиях, консенсус предполагает (как и у здоровых детей) минимальную рекомендуемую частоту от 2 до 3 раз в неделю. Следует избегать вызванной физической нагрузкой усталости и мышечных болей. Если они присутствуют на определенном уровне активности, это должно служить сигналом для снижения интенсивности упражнений. Жестких контактных видов спорта следует избегать из-за повышенного риска получить травму.

*Положение стоя.* Положение стоя настоятельно рекомендуется даже для очень слабых детей, такую позу может облегчить вертикальные или лежачие вертикализаторы, параподиумы и биопротезирование. Управление контрактурой через растяжку и биопротезирование поможет сохранить способность стоять. Положение стоя поможет справиться с контрактурой и будет способствовать развитию позвоночника, таза и удержанию головы. Положение стоя также является прекурсором возможности передвижения и способствует развитию чувства собственного достоинства. Прочность костей и их развитие могут быть улучшены за счет положения стоя. Осторожность необходима при позиционировании пациентов в вертикализаторах, особенно пациентов, у которых наблюдается контрактура суставов и остеопения. Пациенты могут получить патологические метафизарные переломы бедренной кости или большой берцовой кости, особенно в области колена при чрезмерном затягивании поддерживающих ремней или прокладок.

*Помощь при передвижении и подвижность.* Обеспечение независимой подвижности имеет важное значение для пациентов с врожденными миопатиями и часто осуществляется с помощью вспомогательных средств для передвижения, ручных инвалидных колясок или с мотором. Функциональная подвижность должна поддерживаться на протяжении всей жизни. Инвалидные коляски с мотором могут быть предоставлены детям, начиная с 2 лет, когда это необходимо. Сиденья для ручных инвалидных колясок и инвалидных колясок с мотором должны обеспечивать эффективную поддержку малого таза, туловища, обеспечивать равновесие позвоночника и снижение давления. Поясные ремни должны быть предусмотрены для безопасности во всех транспортных средствах, в то время как грудной ремень и опоры затылка и шеи могут быть целесообразными лишь в некоторых случаях. Для инвалидных кресел могут быть необходимы адаптированные автомобили и преобразование окружающей среды.

*Объем движений в суставах.* Рекомендации для поддержания объема движений в суставах включают в себя пассивную и активную растяжку (последняя проводится с чьей-либо помощью), статическое и прогрессивное шинирование (биопротезирование), и серийное литье. Ортезы используются для улучшения контроля осанки и минимизации контрактур. Биопротезирование можно использовать, чтобы максимизировать независимую подвижность в рамках программы неподвижного стояния. Средства укрепления туловища могут быть использованы для стабилизации позвоночника в сидячей или стоячей позиции. Токсин ботулизма (ботокс) противопоказан для использования в скелетных мышце у детей с первичными мышечными заболеваниями при любых показаниях. Ботокс вызывает паралич мышц и в течение его вывода от 3 до 6 месяцев развивается атрофия мышц, которая накладывается на первичное мышечное заболевание, что заметно задерживает восстановление или может привести к неподвижности больного.

*Соображения безопасности, связанные с подвижностью.* Безопасность и профилактика падений являются первостепенными соображениями как для пациента, так и для поставщиков медицинской помощи. Поощряется использование лифтов для перемещений. Преобразования окружающей среды дома, в школе и на работе включают в себя пандусы, перила, душевые стулья, роликовые опоры и лифты (подъемники). Вспомогательные устройства, способствующие большей независимости, включают в себя мобильные опоры для рук, приспособления для ванной, устройства подачи и собак-поводырей. Для обеспечения полного доступа к школьной программе могут потребоваться специалисты в области образования и преподавания.

*Помощь при сколиозе.* Сколиоз (боковое искривление позвоночника) является очень распространенным явлением при врожденных миопатиях, раннее выявление и лечение этого недуга являются существенными факторами. Усугубление деформации отрицательно сказывается на легочной и сердечной функции, часто неприемлемо с эстетической точки зрение, делает сидение затруднительным из-за связанных с ним перекоса таза и деформации туловища, все это может ухудшить способность ходить, и часто становится болезненным. Направление к детскому хирургу-ортопеду является оправданным, при обнаружении сколиоза.

Лишенные подвижности дети без способности сидеть в возрасте от 18 до 24 месяцев могут воспользоваться мягким спинным ортопедическим аппаратом для достижения равновесия при сидении. Такие устройства часто используются в течение коротких промежутков утром и вечером, но не являются необходимыми для положения лежа или ночного использования. Использование этих ортезов, как правило, временно, поскольку большинство детей самостоятельно достигают равновесия при сидении.

Клиническое обследование позвоночника должно быть сделано при каждом визите пациента в положении сидя или позиции стоя. У детей, лишенных подвижности, делается базовая рентгенограмма в положении сидя в передне-задней и боковой проекциях при первых признаках клинического сколиоза и каждые 6 месяцев в случае ухудшения кривизны. Съемка сбоку также позволяет обнаружить кифоз. Ортез позвоночника необходим при кривых между 20○ и 40 ○  в сидячем положении. Ортезы должны создать баланс для стабилизации позвоночника, исправляя деформацию, поддерживая комфорт, не оказывая отрицательного влияния на дыхание и позволять осуществление питания как перорального, так и через гастростомическую трубку. Многие виды корсетов были разработаны, часто специально для различных учреждений и разных стран85-87 Они не являются необходимыми для использования в лежачем положении или ночью. Прогрессирующие искривления, превышающие 50 ○ требуют оперативного вмешательства на позвоночнике. Растущие стержни показаны некоторым детям младше десятилетнего возраста в целях коррекции деформации и внутренней стабилизации одновременно с ростом позвоночника. Обычно используются системы для позвоночника с 2 стержнями используются в наше время, но этот метод находится на относительно ранней стадии развития и может повлечь за собой осложнения, хотя видны многие положительные результаты.85,88 Когда ребенок находится на уровне или близко к скелетной зрелости, растущие стержни будут удалены или включены в полный задний спондилодез от верхнего грудного отдела в таз. Многие хирурги по-прежнему предпочитают использовать спинные ортезы для стабилизации сколиотических кривых даже более чем с 50° в первой декаде жизни, а затем выполняют окончательный спондилодез в начале второго десятилетия, когда весь или почти весь рост позвоночника завершен. Если деформация остается гибкой, то она значительно снижается, когда пациент находится на спине или в корсете, этот подход может также привести к хорошим результатам. Если деформация становится жесткой, задержка операции может поставить под угрозу долгосрочность спондилодеза, поскольку значительное исправление деформации может не быть достигнуто даже хирургическим путем. Время окончательного спондилодеза в основном определяется стадией Таннера, стадией Риссера, и определением возраста кости на рентгенограмме запястья и кисти, а не только по хронологическому возрасту. При тяжелых нервно-мышечных расстройствах, пациенты часто подвергаются спондилодезу от 11 до 13 лет.

У лишенных подвижности детей делаются базовые рентгенограммы в положении стоя при начальном клиническом обнаружении кривой, а затем ежегодно. Ортопедическое лечение рассматривается для кривых 20 ○ - 40 ○ если функция подвижности не нарушена корсетом. Растущие стержни предусмотрены для детей младше 10 лет, имеющих кривые больше 40 ○. Задний спондилодез делается пациентам от 12 лет и старше при кривых более 50°. Коррекция искривления проходит от верхнего грудного отдела до нижней поясничной области и избегает слияния с тазом, чтобы сохранить способность к передвижению. Спондилодез и хирургическое вмешательство, возможно, потребуется отложить до тех пор, пока ребенок не потеряет подвижность, если покажется, что вмешательство в противном случае может ограничить подвижность или стать причиной ее потери.

У истощенных или недопущенных к хирургическому вмешательству детей, а также в соответствии с решением членов семьи или учитывая предпочтение пациента, поддержка позвоночника может быть продолжена после созревания скелета с помощью корсета или изменений кресла-коляски. Следует отметить, что в отличие от ситуации у здоровых детей с идиопатическим сколиозом, нервно-мышечный сколиоз может продолжать ухудшаться даже после того как скелет достигнет зрелости.

*Дополнительные конкретные способы решения ортопедических проблем.*

*Врожденный вывих и подвывих бедра*. Подвывих или вывих при рождении, в частности встречается при центрально-ядерных (RYR1- связанных) миопатиях, но может иметь место при любом варианте. В связи с высокой степенью заболеваемости рекомендуется УЗИ тазобедренного отдела в раннем послеродовом периоде наряду с тщательным клиническим изучением бедра. Такие патологии бедра лечатся в большинстве центров при помощи шинирования со сгибом-отведением (Павлик) как и у здоровых детей. Это, как правило, влечет за собой репозицию головки бедренной кости и достаточно хорошую ее стабилизацию там для капсульной стяжки и перестроения хряща и кости для ускорения нормального развития бедра. Пациенты с центрально-ядерной миопатией склонны к развитию тазобедренных контрактур либо у них имеется дисплазия тазобедренного сустава при рождении, или же. это развивается или ухудшается в течение нескольких недель иммобилизации в фиксированном положении. Результаты не такие благоприятные, как у здоровых детей, но улучшаются при нормальном положении бедра, что предпочтительнее нелеченной упорной дислокации или подвывихе, приводящем к дислокации. Принимая во внимание образование контрактур, иммобилизации сроком более чем 10 до 12 недель следует избегать. Если возникают контрактуры, может возникнуть потребность в длительной физиотерапии для восстановления подвижности после перестановки бедра или, в отдельных случаях, хирургических вмешательств в мышцы и сухожилия. Большинство таких больных с врожденной миопатией, которые имеют подвывих бедра и дислокацию, обычно делают это с течением времени, но, тем не менее, в течение нескольких лет. Это позволяет предположить, что врожденная дислокация или подвывих бедер представляют собой вариант дисплазии тазобедренного сустава, налагающийся, но не имеющий ничего общего с врожденной миопатией. Эта точка зрения подтверждается большим числом зарегистрированных ягодичных предлежаний, отмеченных у пациентов с центрально-ядерной миопатией, а также ранней слабостью связок, сопровождающей большинство миопатий, что предполагает неправильное расположение бедер. Пациенты могут получить облегчение от шинирования Павлика, тем более, что возможный прогноз миопатии трудно определить у новорожденных. Высокий уровень восстановления у этих больных позволяет предположить лучшие результаты при ранней диагностике бедра, то есть, в период новорожденности или первых нескольких недель жизни. Постоянное смещение после 1 года, возможно, потребует большее количество инвазивных хирургических процедур (открытая репозиция, остеотомия) в зависимости от тяжести миопатии у ребенка.

*Подвывих или дислокация бедра у лишенных подвижности детей*. С подвывихом или дислокацией бедра, развивающимися со временем у лишенных подвижности детей, можно справиться следующим образом: дети получают клиническую оценку тазобедренных отклонении при каждом визите. Не существует единого мнения касательно обязательного поддержания положения бедра у лишенных подвижности детей при отсутствии боли или значительных клинических симптомов. Многие дети с миопатиями имеют одностороннюю или двустороннюю дислокацию бедра, при этом симптомы отсутствуют в течение всей жизни. Односторонняя дислокация бедра может потребовать оперативной коррекции, так как это может ухудшить равновесие при сидении и увеличить вероятность поясничного сколиоза. При наличии сильных или постоянных болей следует подумать о серьезном хирургическом вмешательстве. Оно должно включать в себя не только расслабление сухожилий, но и проксимальную бедренную остеотомию для уменьшения головки бедренной костив вертлужной впадине и, часто, переориентацию вертлужной впадины с увеличением охвата бедренной головки и снижением вероятности рецидива.

*Патологии бедер у подвижных детей.* Здесь следует руководствоваться следующими соображениями. Хирургическое вмешательство редко рассматривается для подвижных пациентов со слабостью проксимальных мышц бедра, а также подвывихои или дислокацией бедра, потому что перенесенная операция может значительно ограничить подвижность за счет отводящих и сгибающих мышц. Если операция становится необходимой в связи с невыносимыми болями, то пациент и семья должны быть проинформированы о возможности ухудшения состояния и даже потери возможности передвигаться.

*Контрактуры колена при сгибании*. Хирургическое вмешательство редко назначается при контрактуре колена при сгибании, особенно у пациентов, лишенных подвижности. Тем не менее, оправданным является лечение растяжением, ночным наложением шин или серийными слепками, чтобы минимизировать масштабы проблемы. Ухудшение контрактур колена свыше 15°  25° у лишенных подвижности пациентов, мешающее им пользоваться приспособлением для вставания, или у подвижных пациентов, мешающих им продолжать двигаться, может потребовать хирургической коррекции. Следует подумать об удлинении медиального подколенного сухожилия или (редко) операция кости по увеличению дистального отдела бедра, при этом необходимо принять меры предосторожности для предотвращения заднего нервно-сосудистого растяжения.

*Деформации стоп и лодыжек.* Для лечения косолапости новорожденных лечение проводится так же, как и при косолапости здоровых детей. Это включает в себя этапное гипсование, чрескожное удлинение пяточного сухожилия и шинирование на ночь. Если ребенок клинически стабилен, то этапное гипсование можно начинать в отделении для новорожденных или в реанимации для новорожденных.

Чем старше пациент с нервно-мышечной патологией и приобретенной косолапостью, тем выше вероятность того, что потребуется удлинение ахиллова сухожилия или гастросколеозной мышцы, сухожилия передней большеберцовой мышцы, и пяточная остеотомия для коррекции стопы.

*Хирургия и послеоперационное лечение.*

*Варианты обезболивания при злокачественной гипертермии.* Злокачественная гипертермия всегда заставляет задуматься, если страдающие миопатией пациенты получают общую анестезию. Практически, все случаи в прошлом были связаны с использованием миорелаксантов, таких как сукцинилхолин и ингаляционные средства, такие как галотан.89-91 Злокачественная гипертермия является фармакогенетическим заболеванием, при котором летучие галогенированные ингаляционные (анестетики) вызывают замедленное высвобождение Ca2+ из саркоплазматического ретикулума, что приводет к мышечной ригидности, гиперметаболизму (гипертермии), острому некрозу скелетных мышц и смерти90. Термин ''мышечная травма, вызванная анестезией'' используется некоторыми для обозначения злокачественной гипертермии, острого рабдомиолиза, и гиперкалиемической остановки сердца. Риск злокачественной гипертермии риск весьма свойствен RYR1-связанным миопатиям, но такие случаи были зафиксированы и в других вариантах врожденной миопатии.

Вместо того, чтобы определять или прогнозировать вероятность злокачественной гипертермии при любом конкретном типе врожденной миопатии или конкретном дефекте гена, для анестезиологов безопаснее всего рассматривать любого пациента с нервно-мышечным расстройством как имеющего злокачественную гипертермию. Анестезиологи должны использовать чистую технику и избегать сукцинилхолинов и средств для ингаляций (кроме закиси азота) при помощи альтернативных внутривенных инъекций с известными профилями высокой безопасности. Термин «чистая техника» относится к использованию только машин и оборудования для анестезии, прошедших специальную очистку сразу перед проведением операции у пациентов с нервно-мышечными расстройствами, с тем чтобы удалить все следы анестетиков, используемых для других пациентов в предыдущих процедурах. Дополнительные меры предосторожности включают в себя обширный мониторинг сердечно-легочных параметров, наличие дантролена, капнографии для измерения концентрации CO2 и поддержку в отделении интенсивной терапии. Дантролен натрия является релаксантом скелетных мышц прямого действия. Он должен присутствовать на тележке для анестезиологического оборудования для любого пациента с нервно-мышечными расстройствами, получающего анестезию. Во многих центрах Дантролен всегда применяется как часть комплекса анестезии для всех хирургических процедур. Несмотря на универсальную договоренность о том, что универсальный сукцинилхолин (деполяризующий нервно-мышечный блокирующий препарат) не применим для нервно-мышечных расстройств, некоторые анестезиологи в больницах указывают на важность летучих анестетиков и потенциальных недостатках альтернативных методов при лечении расстройств, связанных со злокачественной гипертермией.90 Однако, существует опасение, что врожденные миопатии - достаточно редкий случай, поэтому со статистической достоверностью трудно говорить о безопасности средств для ингаляций. Кроме того, многие пациенты с подозрением на миопатию проходят через операцию без известного гистопатологического или генетического диагноза. Если симптомы злокачественной гипертермии проявляются во время операции, то операция останавливается, все анестетики немедленно прекращаются, увеличивается подача кислорода и начинается внутривенное введение дантролена натрия в дозировке 1 мг / кг до максимального уровня 10 мг /кг.

*Переломы нижних конечностей и хирургическое вмешательство*. Важно прилагать как можно больше усилий, чтобы поддерживать способность к передвижению во время заживления перелома и после корректирующей хирургии нижних конечностей. Длительное бездействие мышц, вызванное неподвижностью без движения, приводит к повышенной атрофии либо значительно продлевает реабилитацию, или в некоторых случаях приводит к полной потере способности передвигаться, даже если деформированные кости или мягкие ткани корректируются. Внутренняя фиксация может быть оправдана при нестабильных переломах нижних конечностей, таких как использование интрамедуллярного стержня для бедренной кости у 7-летнего мальчика. Если для лечения используются шины или корсеты, они должны быть разработаны таким образом, чтобы обеспечить передвижение во время выздоровления. Такие модификации включают в себя легковесные шины и сочлененные ортезы. После удлинения или пересадки сухожилия необходимо , вернуться к ходьбе при помощи ходунков или костылей в течение от 1 до 2 дней и в течение реабилитации.

*Контрактуры верхних конечностей*. Управление верхними конечностями включают в себя поддержание диапазона движений в плечах, локтях, запястьях и кисти. Для запястья и кисти особенно полезны шины. Следует обратиться к трудотерапевтам за консультациями касательно повседневной жизни и обучения в школе. Для уменьшения сгибательных контрактур могут использоваться налокотники. Хирургия редко применяется для сгибательных контрактурах локтя. Предшествующие высвобождения локтевого сустава с удлинением бицепсов скрывает в себе риск ослабления сгибания локтя, что ухудшает его функцию. Кроме того, растяжение нервно-сосудистого пучка и ранний рецидив деформации ограничивает возможности хирургии.

*Поддержание и забота о здоровье костей*. Дети с ограниченной подвижностью подвержены повышенному риску остеопороза и патологическим переломам. Таким образом, меры для поддержания здоровья костей необходимы для детей с врожденными миопатиями. Взаимодействия мышц с костями посредством мобильности, физической активности и даже стоянии максимально содействует нормальному развитию костей. Витамин D должен быть представлен в 400 МЕ ежедневно у всех детей, и уровни 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови должны измеряться ежегодно для обеспечения нормальных показателей крови. Потребление кальция должна поддерживаться на уровне рекомендуемой суточной дозы посредством диет или добавок. Оценка в пубертатном периоде должна (метод Таннера) применяться в возрасте от 11 лет для отслеживания пубертатной прогрессии. При обычных посещениях должен рассматриваться анамнез на наличие переломов и задаваться вопросы относительно болей в костях.

Более интенсивная оценка здоровья костей должна быть предпринята у детей, имеющих патологический перелом, (длинных костей или позвоночника с малыми последствиями) или 2 или более травматических перелома, испытывающие боли в костях или демонстрирующих сильную остеопению на обзорных рентгенограммах или при пониженной прочности костей, возможно, что являлось причиной неудачного ортопедического вмешательства. Дальнейшие исследования включают оценку плотности костной ткани при помощи двухэнергетического рентге-абсорбциометрирования или количественной компьютерной томографии. Эти исследования должны быть выполнены и интерпретированы в педиатрических учреждениях с достаточным уровнем экспертизы и опыта. Боковая рентгенограмма грудопоясничного позвоночника должна быть выполнена для определения компрессионных переломов позвоночника. Дополнительные причины вторичной остеопении, такие как задержка полового развития, целиакия, и заболевания щитовидной железы должны быть исследованы и излечены. После того, как сосуществующие медицинские причины остеопении будут исключены и будет исследована полость рта, следует рассматривать терапию бисфосфонатами. Эта терапия должна применяться только по назначению врача, имеющего опыт с ее использования.

*Принципы по уходу за желудочно – кишечным трактом, руководства по питанию и уходу за полстью рта.*

*Введение и обзор литературных источников*. Младенцы и дети с врожденной миопатией часто ислытывают нарушения при кормлении и глотании, которые могут повлиять на многие аспекты их общего состояния здоровья, в том числе роста, легочной функции, гигиены полости рта, а также оказывают влияние на степень энергичности активности. Рекомендации по уходу и мерам стандарта комитета по уходу разработаны на основе существующей медицинской литературы, экстраполяции данных по другим нейромышечным заболеваниям, а также результатов онлайн опросов и мнениях экспертов.

Существует нехватка медицинской литературы с описанием конкретных рекомендаций по вопросам ухода за желудочно-кишечным трактом, питания и ухода полостью рта у детей с врожденными миопатиями. Таким образом, необходимо дополнительно рассмотреть литературу, связанную с другими подобными нервно-мышечными заболеваниями, такими как миотоническая дистрофия и спинальная мышечная атрофия. Наиболее полный обзор вопросов питания у детей с врожденной миопатией относится к немалиновой миопатии, при которой слабый рост является очень распространенной проблемой.92 Проблемы, связанные с кормлением, наблюдаются в течение первого года жизни детей с немалиновой миопатией, но они, как правило, разрешаются с возрастом.11 Проблемы с кормлением наблюдались у 17 из 19 оцененных детей, у большинства из них с младенчества наблюдалось слабое сосание. Часто требовалось альтернативное кормление через гастростомическую трубку. Улучшение роста и снижение рецидивов проблем дыхательных путей были зафиксированы после установки гастростомической трубки.

*Результаты онлайн-опроса по вопросам кормления и питания*. Проблемные вопросы, выявленные в результате обследования, включают в себя слабое сосание, проблемы с кормлением и глотанием, отсутствие прибавки в весе, излишняя секреция, попадание инородного тела, слюнотечение, проблемы с гастроэзофагеальным рефлексом и запоры.

Наиболее часто упоминаемые методы оценки роста включали в себя наблюдение за ростом и весом, а также оценка питания, часто осуществляемая в первый год жизни. Было рекомендовано привлечь многопрофильную группу специалистов для обеспечения комплексной оценки и лечения у младенцев и детей.

Аномалии черепно-лицевой области, выявленные в ходе обследования, включали в себя слабость нижней лицевой мускулатуры, плохую гигиену полости рта, уход за зубами, неправильный прикус, высоким небо и челюстные контрактуры.

*Общие рекомендации*

*Глотание и питание*. Орофациальная и бульбарная слабости являются отличительной особенностью у пациентов со врожденными миопатиями и могут привести к ослаблению сосательного рефлекса и глотательной дисфункции при рождении у некоторых новорожденных. У младенца может наблюдаться слюноотделение, более длительное время кормления, попадание инородного тела и гастроэзофагеальный рефлюкс. У ребенка более старшего возраста может иметь место замедление линейного роста, включая рост и вес, а также рецидивирующие инфекции дыхательных путей.

Измерения роста должны производиться при каждом визите к врачу или, по крайней мере, каждые 3 месяца у младенцев должны включать в себя измерения роста и веса. У ребенка, который не в состоянии стоять, включают также измерение размаха рук или длины локтей. 93 Оценка тенденций роста обеспечит врачу и диетологу важную информацию для соответствующих рекомендаций. Информацию о питании лучше собирать диетологу при каждом визите, чтобы сделать правильную оценку калорийности и статуса микроэлементов. Ежегодная оценка уровня содержания кальция и витамина D также должна быть получена (см. также раздел о здоровье костей).

Общая оценка младенца или ребенка, должны включать в себя клиническую оценку питания специалистом- терапевтом. Эта оценка может включать в себя проверку моторики полости рта, сконцентрированную на силе мускулатуры полости рта, визуальной проверке полости рта и проб напитков и продуктов питания. Видео-флюороскопическое исследование глотания рекомендуется, когда при клиническом рассмотрении выявляются потенциальные проблемы глотания. 94 Отсутствие кашля во время клинической оценки не должно препятствовать видео рентгеноскопическому исследованию глотания, поскольку может иметь место неосознанное попадание инородного тела без каких-либо явных признаков или симптомов. Рентгенограмма грудной клетки может помочь определить изменения в легких, связанные с хроническим попаданием инородных тел. Назогастральная оценка может быть полезна, когда доступна, но не считается стандартным инструментом оценки во многих учреждениях.

Многопрофильный подход к проблемам питания и глотания у детей с врожденной миопатией имеет решающее значение для обеспечения соответствующей оценки и лечения. Группа специалистов должна включать в себя педиатра или неонатолога, детского невролога, диетолога, и терапевта, который является экспертом в вопросах кормления в этой группе. 76 Как правило, логопед или трудотерапевт имеют наибольший опыт. Если рекомендуется постановка гастростомической трубки, то следует обратиться к хирургу или гастроэнтерологу. Эндоскопические или лапароскопические подходы также рассматриваются при необходимости, чтобы снизить уровень заболеваемости и боль. Рекомендуется консультация пульмонолога, когда наблюдаются трудности кормления, поскольку острое или хроническое проникновение инородного тела может привести к краткосрочной или долгосрочной перспективе проблем с легкими. Очень важно привлечь районного врача после выписки для обеспечения надлежащего отслеживания.

Лечение нарушений при глотании у младенца может включать в себя позиционирование ребенка, усиленное питание, обогащение калориями, выбор сосок и бутылок и щитки для сосков, чтобы помочь младенцу фиксироваться на груди. 95,96 Рекомендуются пероральная моторная стимуляция и обучение, но доказательств эффективности этих действий не зафиксировано. Использование назогастрального зонда следует рассматривать, если вышеуказанные методы оказываются неэффективными, или младенец не в состоянии удовлетворить свою потребность в калориях. Если предоставляется дополнительное питание через назогастральный зонд или гастростомическую трубку, то следует продолжать оральную стимуляцию, чтобы избежать в будущем орального отвращения. Назогастральный зонд не рекомендуется для длительного использования. Решение перейти от назогастрального зонда к гастростомической трубке должно быть принято, когда наблюдается очень медленный прогресс у ребенка в том, что касается перорального удовлетворения потребностей в калориях. Применение гастростомиической трубки настоятельно рекомендуется у ребенка с очень тяжелой миопатией в новорожденный период.97 Использование назоеюнальной или гастроеюнальной трубки может также быть полезным при гастроэзофагеальном рефлюксе. Отсасывание полости рта может быть необходимым, когда младенец не может глотать секреции.

Внимательное наблюдение за алиментарным статусом более старшего ребенка важно для обеспечения соответствующего роста. Длительное время приема пищи, вызванное слабой способностью к жеванию и глотанию, может привести к недостаточному приему пищи, потере веса, и рецидивирующим инфекциям дыхательных путей. Гастростомические трубки рекомендуется, когда ребенок не в состоянии удовлетворить потребности в калориях при приеме пищи через рот. Тем не менее, чрезмерное увеличение веса у детей с мышечной слабостью может также представлять собой проблему, что приводит к увеличению сложности с передвижением также это касается тех, кто зависит от инвалидной коляски. Плановые проверки веса во время посещения клиники позволяют определить чрезмерное увеличение веса и необходимость сокращения калорий.

*Моторика желудочно кишечного тракта.* Гастроэзофагеальный рефлюкс является часто встречающейся проблемой98 у детей с миопатиями. Симптомы, позволяющие предположить гастроэзофагельный рефлюкс, включают в себя боль в груди или верхней части брюшной полости, рвоту, аспирацию и рецидивирующие инфекции дыхательных путей. Эти признаки гастроэзофагеального рефлюкса требуют дальнейшей оценки и лечения. Получение подробной истории имеет первостепенное значение для этой оценки. Манометрия сопротивления и рН исследования могут дать дополнительную информацию при оценке гастроэзофагеального рефлюкса. Тем не менее, существует плохая корреляция между результатами анализа рН и возникновением гастроэзофагеального рефлюкса. Медицинские методы включают в себя ингибиторы протонной помпы, блокаторы H2 и антациды. Нефармакологическое лечение может включать в себя увеличение рациона младенца или ребенка, кормление в вертикальном положении и расположение младенца или ребенка таким образом, чтобы его голова была слегка приподнята. В некоторых случаях, антирефлексная хирургия была назначена для улучшения симптомов. 98

Желудочно-кишечное нарушение моторики, в том числе задержка опорожнения желудка и запоры, являются еще одной распространенной проблемой с многофакторными причинами. Рентген брюшной полости может быть полезен для выявления доказательств и масштабов запоров. Лечение включает в себя обеспечение достаточного потребления жидкости, позиционирование и активацию, а также использование смягчителей стула и слабительных. Некоторые врачи используют такие прокинетические препараты, как эритромицин.

*Чрезмерное оральная секреция (слюнотечение).* Чрезмерная оральная секреция является общей проблемой, которая может быть серьезной для детей с врожденными миопатиями. Это часто обусловлено слабостью бульбарных и лицевых мышц, в результате чего имеют место трудности при смыкании губ и глотании мокроты. В дополнение к отсасыванию предлагаются различные дополнительные виды лечения, но не существует единого консенсуса для решения проблемы слюноотделения. Упражнения по укреплению губ (например, духовой инструмент) были эффективны но в некоторых случаях. Инъекции ботулотоксина и перевязка слюнных желез не рекомендуются для этой группы пациентов. Антихолинергические препараты, назначаемые систематически (например, скополамин, гиосцин) могут быть эффективными, но должны использоваться с осторожностью, поскольку они могут привести к увеличению выделений, ведущих к большим трудностям с клиренсом дыхательных путей и запорами. Слюнотечение это область, которая нуждается в дальнейших исследованиях, чтобы найти соответствующее лечение. Такие дальнейшие исследования могут включать в себя альтернативный подход к использованию антихолинергий, например, местное введение атропина. Недавнее небольшое исследование показало обнадеживающие результаты: добавление L-тирозина может уменьшить слюнотечение у детей с немалиновой миопатией. 99

*Речь и общение*. При устной коммуникации могут возникнуть трудности в артикуляции, также выражения лица могут быть ограничены. Трудности с речью и артикуляцией обусловлены слабостью мышц полости рта, слабым голосом или гипофонией, трудностями с контролем дыхания, гнусавостью и аномалиями речевых структур. 92,100 Наличие трахеостомии также может влиять на способность общения. Другие специалисты могут предоставить консультацию по увеличивающимся альтернативным способам общения. При проблемах в общении следует немедленно обратиться к логопеду. В качестве альтернативы и с целью повышения способности к коммуникации можно обратиться к другим специалистам. Может потребоваться экспертиза специалистов челюстно-лицевой хирургии и ЛОР. Конкретные методы лечения, которые могут быть предложены, включают в себя логопедию для разработки стратегии по улучшению разборчивости речи, артикуляции, а также обучению дыханию для нормализации речевой сенсорной функции и предотвращению развития орального отвращения. Альтернативная и дополнительная коммуникация могут включать в себя использование знакового обозначения, звукоусиления и других вспомогательных коммуникативных устройств. В случае гнусавости может рассматриваться речевой протез. В отдельных случаях отмечалось благотворное влияние фарингопластики на речь и артикуляцию. Специалист-стоматолог может оказать помощь в поднятии нёба. В отдельных случаях отмечалось благотворное влияние фарингопластики на речь и артикуляцию.

*Уход за полостью рта и зубами*. Орофациальные проблемы, в том числе неправильный прикус, деформации лица в результате неинвазивной вентиляции, высокая арка неба, и плохая гигиена полости рта и зубов очень часто имеют место у детей с врожденными миопатиями. 101,102  У лиц постарше наблюдались контрактуры щек. Направление в педиатрическую стоматологию в возрасте одного года рекомендуется для получения первичных указаний. Родители должны быть проинструктированы о том, что ребенку необходимо чистить зубы два раза в день с момента первого выпадения зубов. У детей, которые имеют внутриротовую или внеротовую гиперчувствительность, возникает сложность при чистке зубов, в таких случаях, детский стоматолог может помочь методами десенсибилизации. Молочные зубы должны при необходимости наблюдаться, чтобы избежать инфекции и ненужных проблем при кормлении.

Обычные проверки зубов рекомендуется проводить каждые 6 месяцев регулярной стоматологической консультации у детского стоматолога. Направление к ортодонту для оценки аномалии прикуса и / или высокой арки неба должны быть сделаны в возрасте 6 лет или 8 лет. При планировании лечения необходимо принимать во внимание тяжесть и прогрессирование нервно-мышечных заболеваний, а также включить консультации с другими специалистами. Обширное ортодонтическое лечение у детей с очень слабыми лицевыми мышцами не рекомендуется, учитывая высокий риск рецидива.103,104 Хирургическое лечение серьезной аномалии прикуса не следует рассматривать, учитывая высокий риск серьезных осложнений от интубации и анестезии. Чтобы избежать ненужных проблем с зубами, подросткам и взрослым рекомендуется посещение стоматолога на регулярной основе.105,106 Варианты использования вспомогательных средств для независимой гигиены полости рта должны быть рассмотрены и представлены трудотерапевтом совместно со стоматологом.

*Оказание помощи взрослым.*

Дети с врожденной миопатией имеют особые потребности по уходу за здоровьем, которые требуют также планирования для перехода к медицинскому обслуживанию в зрелом возрасте. Успешный переход требует комплексного и скоординированного плана ухода с участием сиделок для взрослых, пациентов, а также поставщиков медицинской помощи для детей и взрослых. С пациентами-подростками следует поговорить о переходе к будущим поставщикам медицинской помощи для взрослых, новых потребностях будущего медицинского ухода, изменениях в медицинском страховании, а также поощрении пациентов-подростков, чтобы они сменились взять на себя ответственность за заботу о себе.107,108

*Дальнейшие направления исследования*

Международный стандарт комитета по уходу за больными врожденной миопатией осуществил оценку существующей медицинской литературы и провел обширные дискуссии, вследствие чего были идентифицированы различные потребности оценки диагноза и ухода за больными, страдающими врожденной миопатией. Самой первостепенной проблемой является недостаточное количество серьезных фармакологических вмешательств и пациентов, страдающих врожденной миопатией. Действительно, проспективных клинических испытаний по терапевтическому вмешательству при этой группе патологий не проводилось. Ещё одной областью, требующей дополнительного исследования, является история происхождения этих заболеваний. Практически по всем врожденным миопатиям отсутствует комплексное описание заболевания, что мешает разработке комплексных рекомендаций по уходу, применимых в течение всего жизненного цикла пациента, а также подготовке и проведению клинических испытаний. Комитет настоятельно рекомендует вести реестр пациента в форме общего реестра по миопатии или в форме вспомогательного конкретного реестра, облегчающего проведение тех или иных исследований.

Дополнительные конкретные области определяются комитетом следующим образом.

*Генетика и диагностика.* Были сделаны важные подвижки в лечении врожденных миопатий в том, что касается генетики и диагностики. Последующие исследования будут направлены на следующие сферы:

* Усовершенствование способов диагностики, связанное с мутациями гена небулина при немалиновой миопатии
* Улучшенный и менее затратный анализ на генетическое секвенирование
* Использование техник отображения мышц, таких как МРТ или ультразвук, для облегчения диагностирования конкретных типов врожденных миопатий

*Неврология.*

Неврологическая подгруппа нацелена на прикладное исследование с акцентом на поколение и использование позвоночных моделей конкретных врожденных миопатий для развития новых методов лечения. Преимущества нашего понимания развития заболевания и течение болезни, как указано выше, очевидны для развития новых методов лечения.

* Создание и комплексная оценка позвоночных моделей каждого генотипа врожденной миопатии
* Регистрация пациентов с каждым типом врожденной миопатии
* Введение комплексных исследований естественного течения болезни

*Пульмонология.* Учитывая ограниченное число исследований пациентов, страдающих врожденной миопатией, последующее исследование должно быть мультицентровым. Области исследования включают в себя следующие параметры:

* Выявление случаев нарушения дыхания во время сна, вызванного генной мутацией и \ или типом миопатии
* Выявление параметров дыхания, из которых впоследствии развивается нарушение
* Оценка эффективности паливизумаба (профилактика респираторно-синцитиального вируса) при врожденных миопатиях
* Оценка влияния тренировки дыхательной мышцы и тренировки выдоха легких на силу дыхания и развитие дыхательной недостаточности
* Оценка влияния CoughAssist или других техник положительного давления на расширения объема грудной клетки

*Ортопедия и реабилитация.* Много предстоит сделать для лучшего разрешения проблем ортопедии и реабилитации у детей, страдающих врожденной миопатией. Потенциальные темы исследований, рекомендованные комитетом, включают в себя:

* Определение оптимальных характеристик программ для упражнений – сила против выносливости, продолжительности, интенсивности и частоты – улучшение функциональных возможностей и подвижности.
* Исследования динамики костных заболеваний с целью получения данных, на которых могут основываться интервенционные исследования, например, физические упражнения, вибрация всего тела и бифосфонат.
* Исследования динамики конкретных заболеваний в целях обеспечения возможности планирования терапии и создания профилактического руководства
* Исследование потребности хирургической коррекции вывиха бедра у неподвижных пациентов, страдающих миопатией.

Резюме

В данном обзоре представлены согласованные рекомендации по стандартам лечения врожденных миопатий. Рекомендации были сформулированы группой врачей и ученых, специализирующихся на различных дисциплинах, включая генетику, неврологию, невропатологию, пульмонологию, ортопедию, гастроэнтерологию, диетологию, реабилитационную медицину, физиотерапию, трудотерапию, логопедию и стоматологию. Согласованные рекомендации основаны на обширном обзоре литературы, онлайн-опросе из 2 частей и интенсивном семинаре с присутствием. Это первый документ, в котором изложены клинические рекомендации для такого типа расстройств. Комитет надеется, что эти рекомендации позволят повысить уровень лечения врожденных миопатий. Следующая задача наша комитета – измерение влияния данной работы на усовершенствование качества жизни и улучшение исходов заболевания таких пациентов.