



# Диагностика и ведение мышечной дистрофии Дюшенна. Часть 1: диагностика, фармакотерапия и психосоциальная помощь<sup>1</sup>

*Lancet Neurol* 2010; 9: 77–93

Опубликовано онлайн  
30 ноября, 2009 г.  
DOI:10.1016/S1474-  
4422(09)70271-6

См. онлайн также  
DOI:10.1016/S1474-  
4422(09)70272-8

<sup>1</sup>Члены рабочей группы перечислены в конце статьи

**Institute of Human Genetics, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK** (K. Bushby, MD); **Division of Neurology** (R. Finkel, MD); **Divisions of Pulmonary Medicine and Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition** (J. Tomezsko, PhD), **Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA**; **Division of Pediatric Pulmonary Medicine, MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA** (D.J. Irnkant, MD); **Division of Physical Therapy, Department of Community and Family Medicine, Duke University, Durham, NC, USA** (L.E. Case, DPT); **Department of Neurology, Molecular Genetics and Biochemistry, University of Pittsburgh; Department of Veteran Affairs Medical Center, Pittsburgh, PA, USA** (P.R. Clemens, MD); **Division of Cardiology** (L. Cripe, MD, K. Kinnett, MSN); **Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition** (A. Kaul, MD), **Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA**; **Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University of California, Davis, CA, USA** (C. McDonald, MD); **Department of Neurology, University of Rochester, Rochester, NY, USA** (S. Pandya, PT); **School of Allied Health Sciences, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA** (J. Poysky, PhD); **Department of**

## Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management

*Katharine Bushby, Richard Finkel, David J. Birnkrant, Laura E. Case, Paula R. Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin; DMD Care Considerations Working Group\**

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — тяжелое прогрессирующее заболевание, распространенность которого составляет 1 случай на 3600–6000 мальчиков, рожденных живыми. Несмотря на существование руководств по различным аспектам МДД, всеобъемлющих клинических рекомендаций по ведению больных в настоящее время нет. Для создания таких рекомендаций при помощи метода определения целесообразности оценок или вмешательств, разработанного корпорацией RAND и Калифорнийским университетом (Лос-Анджелес) (RAND Corporation–University of California Los Angeles Appropriateness Method), Центрами по контролю и профилактике заболеваний, США (US Centers for Disease Control and Prevention — CDC) были отобраны 84 клинициста. Рабочая группа по изучению вопросов оказания помощи при МДД (DMD Care Considerations Working Group) оценивала показатели и вмешательства, которые применяются при ведении МДД в сферах диагностики, гастроэнтерологии и диетологии, реабилитации, а также нейромышечные, психосоциальные, сердечно-сосудистые, респираторные, ортопедические и хирургические аспекты МДД. Эти рекомендации, представленные в двух частях, рассчитаны на широкий круг практикующих специалистов, оказывающих помощь больным МДД. Рекомендации дают основу для распознавания мультисистемных первичных проявлений и вторичных осложнений МДД, а также для организации скоординированной многопрофильной помощи. В первой части данного обзора мы описываем методы, использованные для создания рекомендаций, общие перспективы в отношении оказания помощи больным МДД, фармакотерапии и психосоциальной помощи.

## Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД; регистрационный номер 310200 согласно онлайн-версии базы данных менделевского наследования у человека (Online Mendelian Inheritance in Man — OMIM) — это заболевание, сцепленное с X-хромосомой, распространенность которого составляет 1 случай на 3600–6000 мальчиков, рожденных живыми [1–3]. У таких детей может наблюдаться легкая задержка этапов развития двигательных функций и большинство из них не способны нормально бегать и прыгать из-за слабости проксимальных мышц, которая также обуславливает использование [ребенком] специфического, описанного Говерсом, приема при вставании с пола. Большинству пациентов диагноз устанавливают в возрасте около 5 лет, когда физические возможности ребенка начинают заметно отличаться от возможностей здоровых сверстников [4]. При отсутствии лечения мышечная сила неуклонно снижается, и мальчики начинают нуждаться в кресле-каталке до наступления подросткового возраста. Развиваются респираторные, ортопедические и кардиологические осложнения, и, при отсутствии медицинского вмешательства, средний возраст наступления смерти больного составляет около 19 лет. Также может иметь место непрогрессирующее нарушение когнитивных функций [5].

МДД развивается вследствие мутаций (чаще всего делеций) гена, кодирующего белок дистрофин (*DMD*; locus Хр21.2). Эти мутации приводят к недостаточной выработке или нарушению структуры дистрофина, что, в свою очередь, вызывает развитие прогрессирующей мышечной дегенерации и, как следствие, до 13-летнего возраста пациент теряет способность к самостоятельному передвижению [6]. Различия в фенотипическом проявлении болезни обусловлено, в основном, типом мутации и ее влиянием на синтез дистрофина. Существуют также протекающие в более легкой форме аллельные формы заболевания, включая промежуточные варианты мышечной дистрофии и миодистрофию Беккера, которые приводят к потере способности самостоятельно передвигаться в возрасте от 13 до 16 лет или после 16 лет, соответственно. При использовании кортикостероидов с целью продления способности к самостоятельному передвижению эти возрастные границы становятся менее определенными. Однако, важно помнить о существовании различных фенотипов, и, если заболевание прогрессирует медленнее, чем можно ожидать при МДД, то необходимо обследовать пациента на предмет наличия альтернативных [аллельных] форм. У некоторых пациентов с мутацией гена, кодирующего дистрофин, фенотипические проявления заболевания заключаются в изолированном поражении сердца

<sup>1</sup>Продолжение «Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care» читайте в № 5 (20) *The Lancet Neurology, Ukrainian Edition* (Прим. ред.).

(«кардиальный фенотип») [7–12]. Приблизительно у 10% девочек, являющихся носителями подобных мутаций, наблюдают некоторые клинические признаки заболевания, которые могут включать или изолированно проявляться нарушением когнитивных функций и/или функций сердца [13–15]. Хотя в случаях симптомного носительства у девочек заболевание обычно протекает значительно легче, чем у мальчиков, известно небольшое количество случаев, когда тяжесть заболевания была сходной с таковой у мальчиков-носителей [13–15]. За исключением небольшого количества случаев, связанных с хромосомными перестройками, наличие клинических проявлений заболевания у большинства девочек-носителей объясняется асимметричной инактивацией X-хромосомы.

Молекулярные основы МДД известны уже более 20 лет [16, 17]. С тех пор на животных моделях было разработано множество многообещающих подходов к лечению [18]. Эти подходы уже проходят клинические испытания на человеке, что дает надежду на появление определенных методов лечения этого ныне неизлечимого заболевания [18]. Несмотря на то, что методы специфической терапии МДД еще не достигли стадии клинического применения, естественную динамику развития заболевания можно изменить путем целенаправленного воздействия на уже известные симптомы и осложнения заболевания. [В настоящее время] диагноз МДД может быть поставлен достаточно быстро, ребенок и его семья могут быть обеспечены помощью в достаточном объеме, пациенты с МДД могут в полной мере реализовать свой потенциал в образовании и трудоустройстве. Назначение кортикостероидов, а также проведение респираторных, кардиальных, ортопедических и реабилитационных вмешательств обеспечивают такой уровень функционального улучшения, качества жизни, здоровья и долголетия, что ожидаемая продолжительность жизни ребенка, которому данный диагноз установлен в настоящее время, может превысить 30 лет [19–32].

Организации по защите прав больных МДД сообщают о том, что оказание помощи таким больным носит несогласованный характер и проводится не на должном уровне. Несмотря на необходимость упреждающего, превентивного подхода к ведению МДД, рекомендации [такого рода] существуют лишь относительно отдельных вопросов. Создание всесторонних и согласованных рекомендаций в отношении большинства осложнений данного заболевания является ключевым шагом, который важен как для планирования многоцентровых клинических испытаний, так и для улучшения качества помощи больным МДД во всем мире.

На необходимость разработки и внедрения стандартизированных рекомендаций по оказанию всесторонней помощи [больным МДД], с самого начала обращали внимание все заинтересованные стороны, имеющие отношение к проблеме данного заболевания. В их числе правительственные организации, клиницисты, исследователи, добровольные общественные организации по охране здоровья, а также такие организации по защите

прав пациентов как **Ассоциация по борьбе с мышечной дистрофией (Muscular Dystrophy Association)** и **Родительский проект по проблемам мышечной дистрофии (Parent Project Muscular Dystrophy)**. В 2001 г. в США был принят «Поправки в отношении организации общественной помощи, исследований и образовательных программ по мышечным дистрофиям» (MD-CARE Act) к «Закону об общественном здравоохранении» (Public Health Service Act), направленные на стимулирование роста исследовательской и общественной активности в решении проблемы мышечных дистрофий [33]. Разработка данных рекомендаций по оказанию помощи является частью такого рода деятельности. Сеть передового научного опыта (Network of Excellence), созданная в Европе и финансируемая Европейским Союзом (ЕС), получила финансирование (номер контракта EC036825) в рамках проекта «**TREAT-NMD**» для продвижения достижений в области лечения и всесторонней помощи при нейромышечных заболеваниях, при этом стандартизация всех видов помощи при МДД является одним из ее приоритетов. Центры по контролю и профилактике заболеваний (США) — CDC (Centers for Disease Control and Prevention) активизировали разработку рекомендаций по оказанию всесторонней помощи больным с мышечными дистрофиями с привлечением усилий всех заинтересованных сторон.

Цель данного обзора — представить рекомендации по ведению пациентов с МДД, основанные на анализе рейтингов различных показателей и вмешательств, присвоенных им независимыми экспертами. Эти рекомендации обращают внимание на многие позитивные аспекты, способствующие проведению результативной диагностики и эффективной всесторонней помощи больным МДД. Рекомендации рассчитаны на широкий круг медицинских работников, принимающих участие в оказании помощи больным МДД и их семьям, начиная с уровня первичной медицинской помощи и заканчивая уровнем многопрофильных бригад. Цель этих рекомендаций: заложить структурированную основу для распознавания первичных проявлений болезни и возможных осложнений, а также для планирования оптимального лечения при участии специалистов различного профиля в составе координируемых многопрофильных бригад. В первой части обзора мы описываем методы, использованные в ходе работы, а также даем рекомендации по диагностике, медикаментозному лечению и психосоциальной помощи. Во второй части [34] мы обсудим реализацию многопрофильной помощи (см. сноску 1 на с. 42).

## Методы

До настоящего времени проводилось крайне мало широкомасштабных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), касающихся МДД. [При создании рекомендаций] в тех областях, где такие исследования существуют (например, в отношении применения кортикостероидов), доказательства, полу-

**Orthopaedic Surgery, Children's Hospital Boston, Boston, MA, USA** (F. Shapiro, MD); **National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA** (C. Constantin, PhD)

Адрес для корреспонденции:

Katharine Bushby, Newcastle University, Institute of Human Genetics, International Centre for Life, Centre Parkway, Newcastle upon Tyne NE1 3BZ, UK

[kate.bushby@newcastle.ac.uk](mailto:kate.bushby@newcastle.ac.uk)

Подробнее об **OMIM** см.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

Подробнее об **Ассоциации по борьбе с мышечной дистрофией** см.: <http://www.mda.org/>

Подробнее о **Parent Project Muscular Dystrophy** см.: <http://www.parentprojectmd.org/>

Подробнее о **TREAT-NMD** см.: <http://www.treat-nmd.eu/>

См. также веб-приложение **онлайн**

ченные на основе РКИ, поставлены во главу угла. Для разработки большинства других рекомендаций в CDC использовали метод определения целесообразности оценок или вмешательств, разработанный корпорацией RAND и Калифорнийским университетом (Лос-Анджелес) (RAND Corporation–University of California Los Angeles Appropriateness Method — RAM) [35]. Для выяснения целесообразности и необходимости каждой клинической оценки или вмешательства, метод RAM объединяет научные доказательства и обобщенное мнение экспертов. В отличие от методов, основанных на достижении консенсуса, метод RAM сохраняет целостность индивидуальных суждений экспертов путем

учета анонимных и независимых оценок, позволяя таким образом выявить положения, которые единодушно поддерживают все эксперты и, напротив, области противоречий и неопределенности в их суждениях [35].

Международная группа, состоящая из 84 опытных клиницистов-практиков, представляющих разные специальности, задействованные в оказании помощи больным МДД, была сформирована на основе предложений остальных экспертов в этой области. Из их числа CDC и руководящим комитетом были избраны специалисты для работы в одной или нескольких экспертных комиссиях. Эксперты давали независимую оценку вмешательства и диагностического метода, применяемого при

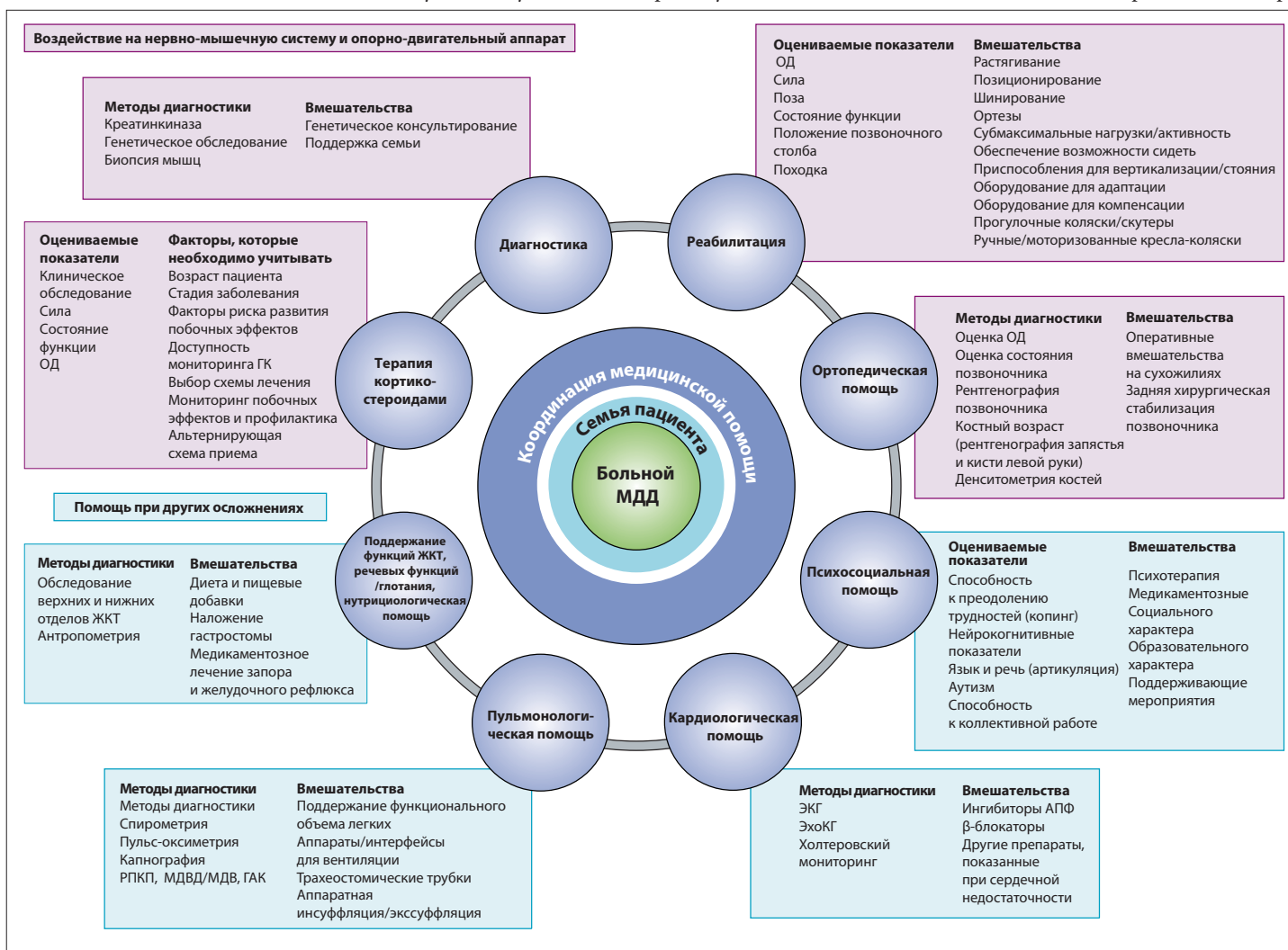


Рис. 1. Междисциплинарные взаимодействия при оказании помощи больным МДД

Координация медицинской помощи — основополагающий компонент ведения пациентов с МДД. Такую помощь лучше всего оказывать в многопрофильных учреждениях, где больной и его семья могут получить заключения экспертов по различным аспектам заболевания в рамках необходимого мультидисциплинарного подхода к помощи МДД, осуществляемого совместными усилиями разных специалистов. Роль координатора медицинской помощи могут осуществлять многие специалисты-медики — в зависимости от местных особенностей организации медицинской помощи. Это могут быть неврологи или детские неврологи, реабилитологи, нейрогенетики, педиатры или врачи первичного звена медицинской помощи, а также другие специалисты. Очень важно, чтобы специалист, отвечающий за координацию медицинской помощи, знал о доступных показателях оценки, методах диагностики и вмешательствах. Это необходимо, чтобы тактика ведения МДД была упреждающей по отношению ко всем потенциальным проблемам, которые могут возникнуть у пациента с данным заболеванием.

ГАК=газы артериальной крови. АПФ=ангиотензинпревращающий фермент. МДД=мышечная дистрофия Дюшенна. ЭхоКГ=эхокардиография. ЭКГ=электрокардиография. ГК=глюкокортикоиды. ЖКТ=желудочно-кишечный тракт. МДВ=максимальное давление при выдохе. МДВД=максимальное давление при вдохе. ПКП=пиковый кашлевой поток. ОД=объем движений.

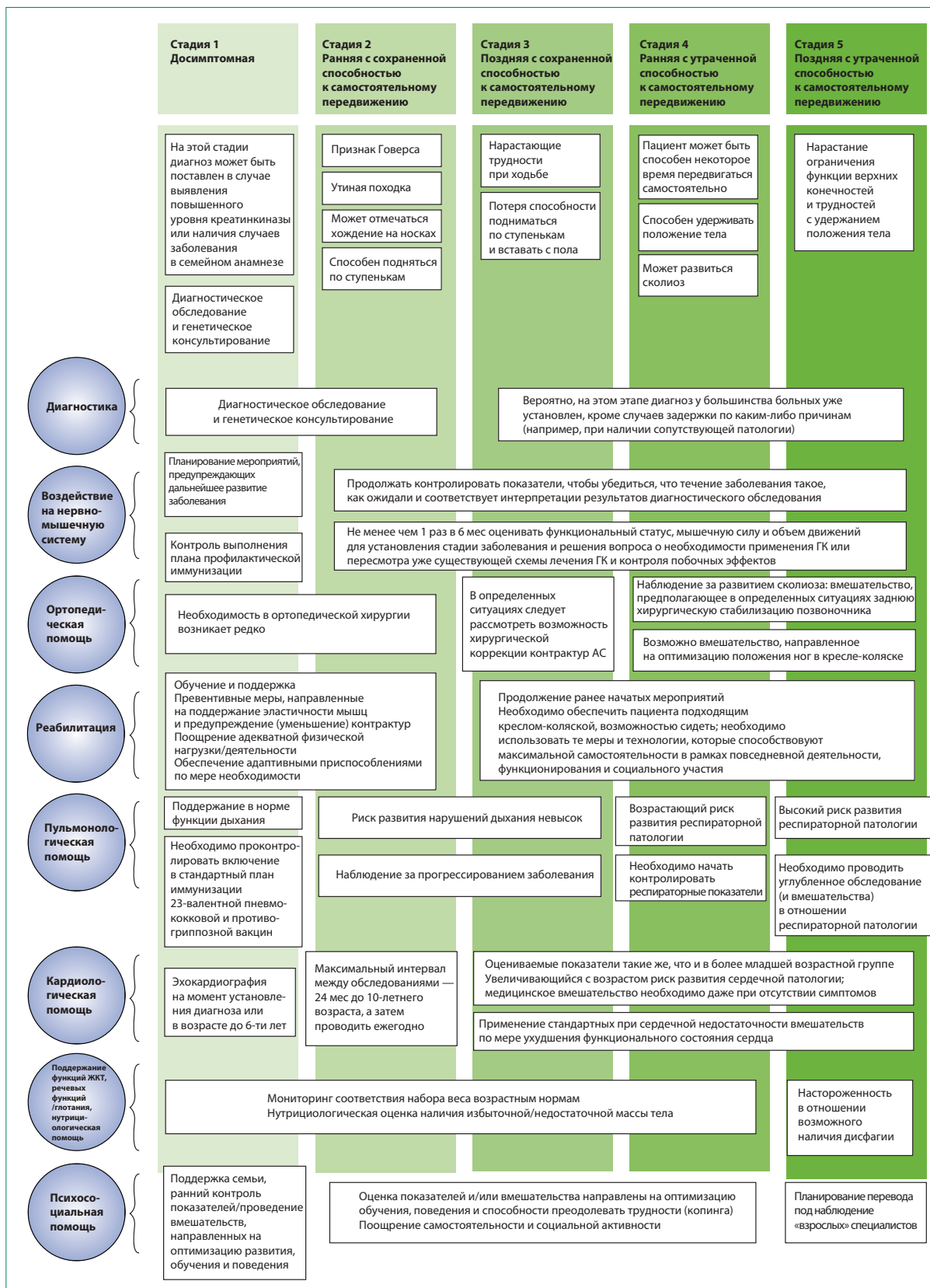


Рис. 2. Стадии заболевания и оказание помощи

ПД=повседневная деятельность. ГК=глюкокортикоиды. ЖКТ=желудочно-кишечный тракт. АС=ахиллово сухожилие.

ведении пациентов с МДД, на предмет того, являются ли они целесообразными и необходимыми, на основе определенных клинических сценариев, представленных в формате матриц. Матрицы составляли с использованием данных из обширных литературных обзоров статей, содержащих указания на те или иные вмешательства и диагностические методы, используемые при МДД, и мнения экспертов, обосновывающие их применение. Из 1981 проанализированной публикации, для окончательного обзора литературы CDC было использовано 489 статей. По результатам данного обзора литературы CDC и члены экспертных комиссий выделили те симптомы и признаки, появление которых служит сигналом для использования того или иного метода диагностики или вмешательства, а также все клинические факторы, которые необходимо принимать во внимание. На основе данных, полученных от экспертов, в CDC систематизировали клинические факторы, а также симптомы и признаки заболевания в виде матриц. Каждая матрица посвящалась определенному диагностическому методу или вмешательству и содержала клинический вопрос, мишень или наиболее выраженный симптом (подробнее о рассмотренных клинических сценариях см. онлайн-версию приложения к статье).

Затем эксперты ранжировали матрицы по трем этапам оценивания: на двух этапах оценивали целесообразность, а на третьем — необходимость проведения диагностического метода или вмешательства. На первом этапе каждый эксперт анонимно оценивал по порядковой шкале от 1 до 9 баллов целесообразность применения определенного метода диагностики или вмешательства при определенном клиническом сценарии. Вмешательство или диагностический метод оценивали как целесообразные в том случае, если ожидаемая польза для здоровья больного перевешивала предполагаемый риск, без учета финансовых расходов [35]. В CDC проанализировали медианные значения рейтинговых оценок, представленные в виде таблиц для каждого сценария в соответствии с рекомендациями RAM. Во время личных встреч в профильных комиссиях группы экспертов обсуждали результаты и редактировали матрицы для второго этапа, направленного на определение целесообразности. После второго этапа в CDC распределяли методы диагностики и вмешательства по категориям: «целесообразные», «нецелесообразные» или «целесообразность неясна» и выявляли любые разногласия среди экспертов.

На третьем этапе эксперты оценивали на предмет необходимости те диагностические методы и вмешательства, которые в ходе второго этапа были признаны членами экспертных комиссий целесообразными без каких-либо разногласий. Оценки также выставляли по шкале от 1 до 9 баллов. Эксперты могли оценить вмешательство или диагностический метод как «необходимые» в том случае, если они соответствовали следующим четырем критериям: (1) вмешательство или метод диагностики были признаны на предыдущем этапе целесообразными без каких-либо разногласий; (2) в усло-

виях предложенного клинического сценария не назначить данное вмешательство или метод диагностики было бы неверно; (3) существует обоснованная вероятность того, что вмешательство или диагностический метод принесут пользу больному; и (4) величина ожидаемой пользы не представляется малой [35]. В онлайн-приложении к оригиналу статьи можно ознакомиться с примерами матриц, анализом и результатами. По окончании трех этапов независимого оценивания, членами экспертных комиссий были проведены обобщение и интерпретация полученных данных с целью создания клинически применимых рекомендаций.

В данном обзоре, состоящем из двух частей, основное внимание уделено тем диагностическим методам и вмешательствам, которые согласно RAM были оценены как «необходимые», «целесообразные» и «нецелесообразные». Области разногласий или неопределенности выделены для аспектов, имеющих особое практическое значение. Таким образом, данные рекомендации базируются на результатах применения RAM, за исключением тех случаев, в отношении которых существуют доказательства, полученные в ходе клинических испытаний, особенно РКИ. Мы уже отмечали немногочисленность тех ситуаций, для которых имеются рекомендации, подтвержденные результатами РКИ. В ходе разработки предлагаемых рекомендаций группы экспертов также выявляли клинические вопросы, не включенные в первоначальный вариант матриц. В случаях выявления таких вопросов, результаты применения RAM дополняли литературными ссылками и мнением эксперта — для того, чтобы представить полную картину оказания помощи при МДД.

### Многопрофильная бригада и методы диагностики

Каждая группа экспертов выделяла ряд методов диагностики и вмешательств, необходимых для оказания помощи больным МДД (рис. 1). Мультидисциплинарный подход к ведению таких пациентов и целый перечень необходимых специальных знаний являются главными характеристиками этого процесса. Больной и его семья должны активно взаимодействовать со специалистом-медиком, который координирует процесс оказания медицинской помощи. В зависимости от различных обстоятельств, таких как регион/страна проживания или наличие медицинской страховки, таким специалистом может быть невролог или детский невролог, реабилитолог, нейрогенетик, детский ортопед, педиатр или врач первичного звена медицинской помощи, а также другие специалисты. Врач первичного звена медицинской помощи должен знать о возможных проблемах и быть в состоянии оценить те или иные вмешательства, что является основой оказания надлежащей помощи при МДД. Такая помощь включает в себя поддержание здоровья, надлежащий мониторинг прогрессирования болезни и осложнений для организации упреждающей, превентивной помощи и оптимального ведения больного. Роль различных специали-

стов и акцент на определенных вмешательствах изменятся по мере прогрессирования заболевания (рис. 2).

На практике для оказания помощи больному МДД в клинике необходимо наличие физически доступной среды и парковки, оснащенных надлежащим оборудованием (например, подъемником или пандусом), обученного персонала для безопасной транспортировки больных, не способных перемещаться самостоятельно. Компетентность, технические средства для точного измерения веса, роста и жизненно важных показателей состояния организма, а также надлежащим образом обученный персонал — все это крайне важно. Существуют специальные весы, позволяющие взвешивать больного вместе с креслом-каталкой. Точное измерение роста у больных с выраженным сколиозом невозможно и может быть заменено измерением размаха рук.

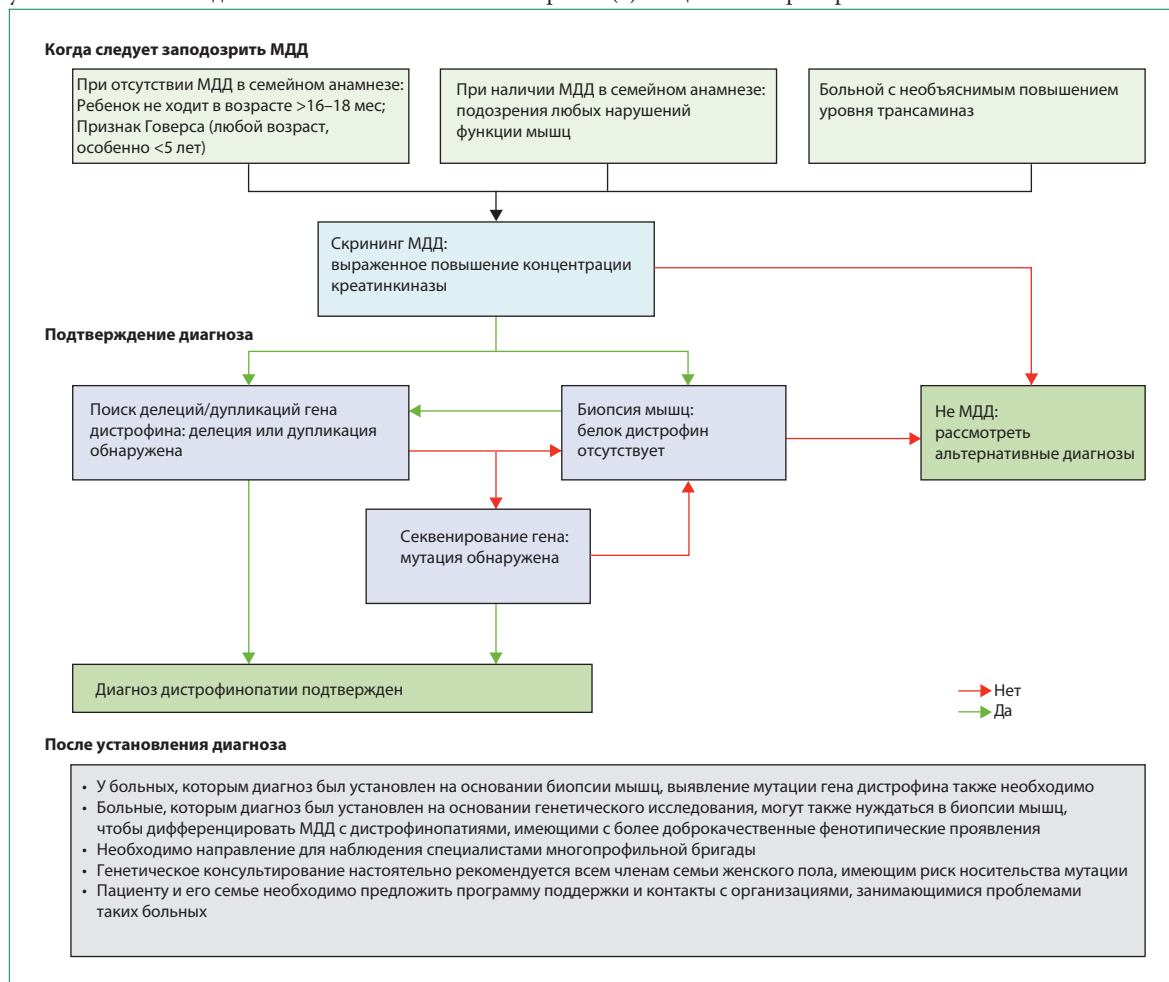
## Диагностика МДД

Цель всех диагностических мероприятий — быстро установить точный диагноз. Это позволяет начать про-

ведение необходимых вмешательств, продолжить специальное обучение [пациентов и лиц, осуществляющих уход] и осуществление поддерживающих мероприятий, а также свести к минимуму продолжительность диагностического процесса и избежать его возможного затягивания. Диагностика должна осуществляться специалистом по нейромышечной патологии, способным оценить клиническое состояние ребенка и за короткий промежуток времени дать трактовку необходимых дополнительных исследований в контексте клинической картины. Во многих случаях в план оказания помощи семье пациента после установления диагноза необходимо включать специалиста по медицинской генетике и консультанта по генетическим вопросам.

## В каких случаях следует заподозрить МДД

Заподозрить наличие МДД (рис. 3) необходимо вне зависимости от семейного анамнеза. Такие подозрения должны возникать в каждом из следующих трех случаев: (1) чаще всего при признаках мышечной патологии у



**Рис. 3. Диагностика МДД: от подозрения до подтверждения**

В тех случаях, когда имеется подозрение на наличие МДД, дальнейший диагностический алгоритм исследований зависит от степени повышения концентрации креатинкиназы. В редких случаях диагноз дистрофинопатии может быть верифицирован на основании отсутствия белка дистрофина по результатам биопсии мышц, даже при отрицательных результатах генетического обследования. Если диагноз дистрофинопатии не подтверждается ни биопсией мышц, ни генетическим обследованием, выявление другой мышечной дистрофии, которая может быть альтернативным диагнозом, весьма сложно и требует привлечения узкого специалиста. МДД=мышечная дистрофия Дюшенна.

мальчика; (2) выявлении повышения уровня креатинкиназы в сыворотке крови, полученного при обследовании по показаниям, не имеющим отношения к мышечной патологии; или (3) при обнаружении повышенного уровня трансаминаз (аспартат-аминотрансфераза [АСТ] и аланин-аминотрансфераза [АЛТ], которыми богаты в равной степени мышечные/миоциты и печеночные/гепатоциты клетки). Таким образом, диагноз МДД должен быть рассмотрен до решения вопроса о биопсии печени у всех детей мужского пола с повышенными трансаминазами. Первоначальная симптоматика может включать задержку в развитии навыков ходьбы, частые падения или затруднения при беге и подъеме по лестнице. Несмотря на то, что обычно МДД диагностируется в возрасте около 5 лет, заболевание может быть заподозрено значительно раньше на основании отставания в достижении таких этапов развития как самостоятельная ходьба или появление речи; наличие таких задержек было отмечено в ходе проспективных исследований с последующим наблюдением больных МДД, выявленных при скрининге новорожденных [36]. Наличие признака Говерса у ребенка мужского пола должно служить сигналом к началу диагностических мероприятий в отношении МДД, тем более, если у ребенка к тому же отмечается утиная походка. Также достаточно часто отмечается хождение на носочках, однако этот симптом не является дополнительным аргументом в пользу подозрения диагноза МДД. При наличии семейного анамнеза МДД определение уровня креатинкиназы должно проводиться при наличии минимальной симптоматики и с учетом возраста ребенка. По всей видимости, у детей младше 5 лет нормальные показатели исследования мышц не позволяют полностью исключить подозрение в МДД. Однако по мере взросления ребенка нормальные показатели исследования мышц делают диагноз МДД все менее и менее вероятным. Следовательно, весьма маловероятно, чтобы мальчик старше 10 лет с нормальной функцией мышц страдал МДД.

### Подтверждение диагноза

Алгоритм подтверждения диагноза (рис. 3) зависит от доступности на местном уровне быстрых и надежных методов исследования, которые необходимо интерпретировать в контексте возможных клинических проявлений, обусловленных той или иной степенью тяжести, возможной при мутации гена дистрофина. Поиск мутации *DMD* в образце крови, как правило, не обходим, даже если сначала диагноз был подтвержден отсутствием белка дистрофина в мышечном биоптате. Результаты генетического исследования дают клиническую информацию, необходимую для генетического консультирования, пренатальной диагностики и решения вопроса о последующем лечении препаратами, специфичными для определенных мутаций. Различные типы мутаций *DMD* могут служить генетической основой МДД [12]. Чаще всего для идентификации мутации гена дистрофина применяются следующие генетические исследования: мультиплексная полимеразная цеп-

ная реакция (ПЦР) [37], мультиплексная лигазная амплификация зонда [38], амплификация при постоянных условиях/внутренний праймер [39, 40] и мультиплексная амплифицируемая гибридизация зонда [40]. Мультиплексная ПЦР широко доступна и наименее дорогостоящая, но позволяет выявлять только делеции и не анализирует весь ген, поэтому не всегда возможно полностью охарактеризовать обнаруженные делеции. Мультиплексная лигазная амплификация зонда и мультиплексная амплифицируемая гибридизация зонда выявляют делеции и дупликации и могут анализировать все экзоны, а амплификация при постоянных условиях/внутренний праймер выявляет делеции и предоставляет данные секвенирования. Ни одна из этих методик не является повсеместно доступной.

Если результаты исследования, полученные при помощи одной или более из перечисленных методик, позволяют идентифицировать и полностью охарактеризовать мутацию гена дистрофина, то в дальнейших исследованиях необходимости нет. Если делецию/дупликацию обнаружить не удалось, необходимо предпринять секвенирование гена с целью поиска точечных мутаций или небольших делеций (или вставок) [39, 40]. Необходимость в полной характеристике мутации (границы делеции или точная позиция точечной мутации) обусловлена тем, что эта информация позволяет предсказать влияние мутации на рамку считывания в пределах гена, а это, в свою очередь, является определяющим фактором фенотипической варибельности дистрофинопатий [19, 21, 22], а также позволяет решить вопрос о терапии препаратами, специфичными для определенных мутаций, которые в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний [41–43].

Биопсию мышц выполняют в зависимости от клинической ситуации, доступности проведения генетического исследования и технических возможностей центра, в котором больной наблюдается [44]. Открытая (инцизионная — Прим. ред.) биопсия мышц необходима, если проводится дифференциальная диагностика, которая рассматривает МДД как один из возможных вариантов среди других мышечных дистрофий, так как она позволяет получить необходимый объем ткани для дальнейшего анализа. Биопсия при помощи иглы может быть оправдана, если рассматривается только МДД, или если специалист владеет методикой многофокусной пункционной биопсии у детей [45, 46]. В тех центрах, где это возможно, лучше всего использовать конхотом (выкусыватель), так как он позволяет получить образец большего размера, чем игльчатая/монофокусная биопсия, и не требует открытого хирургического вмешательства [47, 48].

Основными методами исследования, которые проводят с мышечным биоптатом при МДД, являются иммуноцитохимия и иммуноблоттинг дистрофина. Результаты этих исследований должен интерпретировать опытный патоморфолог, специализирующийся на нейромышечной патологии [7–9]. Биопсия мышц может дать информацию о количестве и размере молекулы

Показатели	Метод	Цель исследования	Больные, способные к самостоятельному передвижению	Больные, не способные к самостоятельному передвижению
Исследование силы	Мануальное исследование мышц (шкала MRC) [50]. Количественная миометрия (предпочтительнее, если мышечная сила соответствует 3–5 баллам по шкале MRC)*	Серийное оценивание: выявить отклонения от ожидаемого клинического течения; отследить прогрессирование болезни и прогнозировать утрату функций; оценить эффект лечения; выявить асимметрию мышечной силы	Определять силу нижних конечностей с помощью мануального исследования каждые 6 мес	На ранних стадиях: определять силу верхних и нижних конечностей каждые 6 мес. На поздних стадиях: ценность данного исследования неясна
Объем движений	Гониометрия [51]	Начальная цель: выявить развивающееся снижение мышечной экстензии и наличие суставных контрактур, которые могут способствовать/приводить к функциональному ухудшению или к нарушениям опорно-двигательного аппарата или кожным проблемам. Выявить необходимость дополнительного/альтернативного медикаментозного/хирургического вмешательства (то есть применения ортезов, шинирования, использования устройств для вертикализации, удлинения илиотибиального тракта)	Нижние конечности: бедренные, коленные, голеностопные суставы; илиотибиальный тракт; подколенные сухожилия, икроножная мышца	Нижние конечности: бедренные, коленные, голеностопные суставы; илиотибиальный тракт; подколенные сухожилия, икроножная мышца. Верхние конечности: локтевой сустав, запястье, длинные сгибатели пальцев
Тесты на время	Выполнение с учетом времени стандартизованных заданий для проверки различных функций [50, 52]	Легкие в практическом применении и информативные показатели повседневного функционального состояния; чувствительны к изменению состояния	Время прохождения 10 м, время выполнения приема Говерса, время подъема на 4 ступеньки, тест с 6-минутной ходьбой. Время, необходимое для одевания рубашки, может быть информативным показателем на поздних этапах стадии самостоятельного передвижения	Время, необходимое для одевания рубашки, может быть информативным показателем на ранних этапах стадии неспособности к самостоятельному передвижению. Тесты на время не применимы на поздних этапах стадии неспособности к самостоятельному передвижению
Повседневная деятельность	Оценка ограничений в повседневной деятельности дома, в школе и общественных местах	Очень информативно для выявления точек приложения помощи, адаптации и доступа к контролируемой окружающей среде	Частота падений, мониторинг количества шагов, навыки самообслуживания, письма и работы за компьютером. Дееспособность в школе и общественных местах	Навыки самообслуживания, письма и работы за компьютером, управление ручным и электрическим креслом-каталкой. Дееспособность в школе и общественных местах
Шкалы двигательных функций	Оценка двигательных функций отдельных областей с получением объединенной оценки	Позволяет осуществлять мониторинг прогрессирования болезни и эффекта лечения	Шкала оценки функций нижних конечностей Vignos, шкала оценки способности к самостоятельному передвижению North Star, шкала измерения двигательной функции	Шкала оценки функционального рейтинга верхних конечностей по Brooke, функциональная оценка по Egen Klassifikation, двигательные шкалы Hammersmith, шкала измерения двигательной функции

Плановое обследование в клинике должно проводиться каждые 6 мес, при отсутствии иных показаний. Осмотр больного специалистами по физической реабилитации и эрготерапии рекомендован каждые 4 мес. MRC=UK Medical Research Council (Совет по клиническим исследованиям Соединенного Королевства). \*Хотя рабочая группа экспертов признала эти методы надлежащими средствами оценки, они чаще применяются в исследованиях, чем в клинической практике.

**Таблица 1. Предлагаемые методы оценки состояния нейромышечной системы при мышечной дистрофии Дюшенна**

дистрофина для тех случаев, когда этот белок есть [7–9, 12, 44]. Полное или частичное отсутствие дистрофина может помочь отличить МДД от дистрофинопатий с более доброкачественным фенотипом [7–9, 12, 44]. Для подтверждения МДД нет необходимости в проведении электронной микроскопии.

Проведение генетического исследования после получения положительного результата по данным биопсии мышц является обязательным. В биопсии мышц нет необходимости в тех случаях, когда диагноз МДД был изначально установлен на основании генетического исследования, тем более что некоторые семьи

могут находить эту процедуру травматичной. Тем не менее, если генетическое исследование выполнено, но мутацию идентифицировать не удалось, и при этом определяется высокая концентрация креатинкиназы, а также имеются симптомы или признаки, характерные для МДД, то следующим необходимым диагностическим шагом является биопсия мышц. Это касается и тех случаев, когда подозрение в диагнозе МДД подкрепляется семейным анамнезом, однако наличие семейной мутации остается неизвестным.

Несмотря на то, что электромиография и исследование проводимости нервов являются традиционной ча-

стью обследования детей при подозрении на нервно-мышечное заболевание, по мнению экспертных комиссий эти исследования сейчас не считаются показанными или необходимыми при специфическом обследовании в отношении МДД.

### Оценка состояния нейромышечной системы и опорно-двигательного аппарата

Клиническое обследование при МДД включает сбор стандартного медицинского и семейного анамнеза, а также физикальное обследование с акцентом на выявление структурных нарушений опорно-двигательного аппарата и связанных с ними функциональных нарушений. Специалист по нейромышечной патологии должен четко представлять себе ожидаемое течение МДД, чтобы заметить наличие отклонений от него (например, понимать, что более легкое течение заболевания может свидетельствовать о более легкой дистрофинопатии, или что более тяжелое течение заболевания может быть признаком сопутствующей патологии). Такой вывод делается на основании результатов регулярной оценки прогрессирования болезни (то есть оценки мышечной силы, объема движений, позы, походки, таймерных тестов) [49], результатов наблюдения за способностью справляться с повседневной деятельностью и результатов применения шкал оценки состояния двигательных функций. Результаты этих оценок, которые также учитываются при принятии решений о лечебных вмешательствах и при отслеживании эффекта терапии, представлены в таблице 1. Для получения качественных результатов перечисленные методы исследования требуют обучения и опыта. Выбор определенных методик для использования в любой из категорий подвержен влиянию местных факторов. Важнее всего обеспечить сопоставимость результатов в рамках отдельно взятой клиники при проведении сравнения с течением времени.

### Медикаментозные вмешательства для поддержания мышечной силы и функционального состояния мышц в целом

При помощи медикаментозного вмешательства уже можно изменять естественное течение МДД, а дальнейшие достижения и более эффективное лечение патологии, лежащей в основе МДД, должны все больше облегчать течение заболевания. В число методов такого лечения потенциально могут входить терапия малыми молекулами и генная терапия. Наиболее заметным и разрушительным образом МДД влияет на скелетную мускулатуру и приводит к утрате мышечной силы и функций. Нарастание мышечной дегенерации при МДД хорошо известно как в патофизиологии, так и в патокинезиологии. Оно проявляется прогрессирующей слабостью мышц в направлении от проксимальных отделов к дистальным, что ведет к прогрессирующей утрате способности к тем видам деятельности, которые

связаны с преодолением силы тяжести и, в конечном итоге, потере способности к самостоятельному передвижению [53–58]. Несколько групп экспертов проанализировали методы лечения, направленные на улучшение в отношении силы и функционального состояния мышц. В числе этих методов были медикаментозные вмешательства (такие как применение глюкокортикоидов) и методы физической реабилитации (они обсуждаются в части 2 этого обзора [34] — см. сноску 1 на с. 42), включая применение легких физических упражнений и видов деятельности, а также мероприятий, направленные на предотвращение (или сведение к минимуму) контрактур и деформаций опорно-двигательного аппарата.

### Глюкокортикоиды

В настоящее время, применение глюкокортикоидов — единственный из доступных методов медикаментозного лечения, который позволяет замедлить утрату мышечной силы и функций при МДД [19, 20, 59–63], что, в свою очередь, позволяет уменьшить риск развития сколиоза и стабилизирует функциональное состояние легких [61, 62]. Функциональное состояние сердца также может улучшаться. На сегодня существует ограниченное количество данных, указывающих на более медленное ухудшение функционального состояния сердца (согласно показателям эхокардиографии). При этом эхокардиографические показатели необязательно являются предикторами задержки появления кардиальных симптомов и признаков или смерти, связанной с сердечной патологией [25, 62].

Результаты первоначальных РКИ у больных, которые проходили курс лечения преднизолоном продолжительностью до 6 мес, показали улучшение мышечной силы с наиболее благоприятными параметрами при суточной дозе 0,75 мг/кг [64]. Использование более высокой суточной дозы (1,5 мг/кг) не было более эффективным [65], а более низкая суточная доза (0,3 мг/кг) была менее эффективна. Ежедневный прием был более эффективен, чем прием лекарства через день [66]. В Европе вместо преднизона часто применяется преднизолон. Показано, что дефлазакорт, глюкокортикоид со сходным строением, доступный во многих странах, но до настоящего времени не зарегистрированный Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США — FDA (Food and Drug Administration) или CDC в США, имеет сходную эффективность в суточной дозе 0,9 мг/кг и немного отличающиеся показатели риска с течением времени [67, 68].

Последующие более долгосрочные исследования по применению преднизона/преднизолон и дефлазакорта больше фокусировались на их эффективности в отношении продления способности к самостоятельному передвижению, чем на краткосрочном увеличении силы (то есть утрата двигательных функций продолжается, но более медленно) [69, 70]. Более современными исследованиями показано, что продолжение лечения после потери больным способности к самостоятельному пе-

Побочные эффекты глюкокортикоидов	Рекомендованная тактика наблюдения	Вмешательства
Кушингоидные черты [19], ожирение [70, 71]	Необходима особая настороженность, если ожирение наблюдается у больного, его родителей или сибсов. Следование диетическим рекомендациям должно строго соблюдаться до начала приема стероидов; предупредите пациента и членов семьи о повышении аппетита при приеме препаратов	В осуществлении активной предупреждающей тактики в отношении диеты пациента должна принимать участие вся семья, а не только больной. Рассмотрите возможность замены преднизона на дефлазакорт. Выберите другую схему приема препарата
Гирсутизм [19]	Заранее предупредите родителей пациента	Обычно не достигает степени, требующей коррекции лечения
Акне, лишай, бородавки	В большей степени выражены у подростков	Используйте средства вспомогательной терапии (местнодействующие препараты) и не спешите менять режим приема ГК, кроме тех случаев, когда ребенок испытывает эмоциональное страдание
Задержка роста [72, 73]	Измерение роста не реже, чем каждые 6 мес, как часть общемедицинской помощи (при МДД имеется тенденция к маленькому росту даже без лечения стероидами [61])	Рассмотрите необходимость в эндокринологическом обследовании, если график роста имеет форму плато
Задержка полового созревания	Мониторинг этапов полового созревания по шкале Tanner. Выявление случаев задержки полового созревания в семье	Рассмотрите необходимость проведения эндокринологического обследования, если задержка значительная или больной сильно переживает по этому поводу
Неблагоприятные изменения в поведении [19, 74–76]	Выявление исходных параметров настроения, темперамента, проблем, связанных с СДВГ, а также информирование родителей о том, что в течение первых 6 нед терапии ГК возможны частые ухудшения в этом отношении, которые носят преходящий характер	Решите, необходимо ли лечение исходных расстройств до начала терапии ГК (например, консультация или медикаментозное лечение по поводу СДВГ). Рассмотрите возможность изменения времени приема ГК на более позднее в течении дня. Рассмотрите необходимость направления пациента к специалистам по поводу поведенческих нарушений
Угнетение иммунитета/адреналовой функции надпочечников [77]	Информируйте родителей больного о риске развития серьезных инфекций и необходимости быстро реагировать на малейшую инфекцию. Советуйте родителям информировать весь медицинский персонал о том, что ребенок принимает стероиды, и носить специальную предупреждающую стероидную карту. Убедитесь в том, что прием ГК не прерывается резко	Обеспечьте противогерпетическую иммунизацию до начала терапии ГК; подтвердите иммунизацию достаточными титрами антител в сыворотке крови. Обеспечьте фтизиатрическое наблюдение. Обеспечьте консультацию инфекциониста в случае развития серьезной инфекции. Замените дефлазакорт эквивалентной дозой преднизона, если тот временно недоступен. Примените в/в прикрытие антистрессовой дозой гидрокортизона или метилпреднизолона в случае операции или серьезного заболевания (нет общепринятой стратегии лечения; рекомендована консультация анестезиолога или эндокринолога). Дайте в/в прикрытие, если невозможно, то пероральное
Артериальная гипертензия [76]	При каждом посещении клиники измеряйте артериальное давление с оценкой в процентилях для роста и пола	Если артериальное давление >99%, уменьшите потребление соли, снизьте вес. При отсутствии эффекта рассмотрите возможность приема ингибитора АПФ или блокатора $\beta$ -адренорецепторов
Непереносимость глюкозы	При каждом визите определяйте концентрацию глюкозы в моче при помощи индикаторных полосок. Расспросите пациента на предмет полиурии и полидипсии	Если моча содержит глюкозу, то проверьте ее наличие натощак и после еды, если есть отклонения от нормы — организуйте консультацию эндокринолога
ГЭРБ	Расспросите пациента на предмет наличия симптомов ГЭРБ (изжога). Посоветуйте родителям больного сообщать о таких симптомах	Избегайте применения НПВП. При наличии симптомов назначьте ранитидин или ингибитор протонного насоса и антацид
Язвенная болезнь [78]	Сообщите родителям о существующем риске и необходимости сообщать о симптомах. Анамнестические данные о гастрите, ГЭРБ, боли в животе или наличии крови в фекалиях. Выполните анализ кала на наличие крови при наличии в анамнезе анемии или других настораживающих данных	Избегайте применения НПВП. При наличии симптомов назначьте ранитидин или ингибитор протонного насоса и антацид. Организуйте консультацию гастроэнтеролога
Катаракта	Ежегодное офтальмологическое обследование	Рассмотрите возможность замены дефлазакорта преднизолоном, если катаракта развивается до степени, влияющей на зрение. Организуйте консультацию офтальмолога

Побочные эффекты глюкокортикоидов	Рекомендованная тактика наблюдения	Вмешательства
Деминерализация кости и повышенный риск переломов* [76, 79]	Соберите детальный анамнез в отношении переломов. Ежегодно ДЭРА для мониторинга плотности кости. Ежегодный мониторинг концентрации 25-гидроксивитамина D в крови (при климатических условиях с выраженной сезонностью — лучше всего в конце зимы) и назначение витамина D <sub>3</sub> в случае, если уровень <32 нмоль/л. Диетологическая оценка достаточности употребления с пищей кальция и витамина D	При концентрации 25-гидроксивитамина D 20–31 нмоль/л назначьте 1000 МЕ перорально 2 раза в сутки, при <20 нмоль/л назначьте 2000 МЕ перорально 2 раза в сутки. Повторно проверьте концентрацию сывороточного 25-гидроксивитамина D после 3 мес терапии. Поощряйте нагрузки весом. Используйте мультивитаминные добавки вместе с витамином D <sub>3</sub> . Рассмотрите возможность назначения бисфосфонатов (таких как памидронат)
Миоглобинурия [80]	Распросите о ненормальной окраске мочи после физической нагрузки, проведите анализ мочи	Посоветуйте избегать избыточных нагрузок с резким перемещением тела (например, быстрого спуска по лестнице, резких приседаний, прыжков на батуте) и сильным напряжением. Обследуйте почки, если миоглобинурия сохраняется

В таблице приведены хронические побочные эффекты (ПЭ), распространенные среди подрастающих детей при назначении глюкокортикоидов (ГК) в высоких дозах. Приведены ПЭ, встречающиеся у больных МДД, как способных, так и не способных к самостоятельному передвижению, исходя из типичного начала терапии преднизолоном или дефлазакортом для возраста 6 лет ( $\pm 2$  года) и продолжающегося приема по ежедневной схеме [19, 20, 59, 78, 80]. Снижение дозы необходимо, если ПЭ невозможно купировать иначе, или если наблюдается непереносимость ГК. При отсутствии эффекта от снижения дозы, прежде чем полностью отменить лечение производится дальнейшее снижение или изменение схемы приема (рис. 5). Очень важен тщательный мониторинг, особенно в первые 6 мес от начала терапии. АПФ=ангиотензин-превращающий фермент. СДВГ=синдром дефицита внимания и гиперактивности. ДЭРА=двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. МДД=мышечная дистрофия Дюшена. ГЭРБ=гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. НПВП=нестероидные противовоспалительные препараты. \*См. часть 2 этого обзора (рис. 1)

**Таблица 2. Рекомендованная тактика наблюдения и вмешательства при развитии побочных эффектов, связанных с приемом ГК**

редвижению также снижает риск развития прогрессирующего сколиоза и стабилизирует функциональные показатели легких [61, 62].

На основании убедительных данных литературы, приведенных выше, сведений практических руководств и личного опыта рабочая группа экспертов настоятельно рекомендует рассматривать возможность проведения глюкокортикоидной терапии всем больным МДД [19, 20]. В оставшейся части данного раздела мы даем информацию о том, какие клинические данные необходимы для определения времени начала глюкокортикоидной терапии, наблюдения за процессом лечения и контроля побочных эффектов.

Цель применения глюкокортикоидов у детей, способных к самостоятельному передвижению, — сохранение этой способности и сведение к минимуму респираторных, кардиальных и ортопедических осложнений на более поздних стадиях заболевания, с учетом хорошо описанных рисков, связанных с длительным приемом глюкокортикоидов. Если подобные осложнения уже существуют, то риск развития побочных эффектов может возрасти (табл. 2). Таким больным необходимо особое внимание при выборе подходящего глюкокортикоидного препарата, времени начала лечения; кроме того, необходимо самым тщательным образом отслеживать появление любых проблем, которые могут возникнуть у такого пациента. Высокая настороженность в отношении побочных эффектов, связанных с приемом стероидов, должна постоянно поддерживаться. Профилактика побочных эффектов и борьба с ними должны носить предупреждающий характер [59]. Семьи должны быть снабжены стероидной картой или подобным уведомлением, где указано, что ребенок принимает стероиды, дана вся информация, которая может быть необходима для оказания ему неотложной помощи при острых со-

стояниях, переломах, серьезных инфекциях, при необходимости проведения хирургического вмешательства или общей анестезии, для информирования любых врачей-специалистов, которые могут быть задействованы в оказании помощи ребенку.

#### Начало глюкокортикоидной терапии

В литературных источниках нет общепринятых руководств в отношении начала проведения глюкокортикоидной терапии у мальчиков с МДД, способных к самостоятельному передвижению. Заключение рабочей группы экспертов, полученное в результате применения метода RAM, заключается в том, что время начала лечения глюкокортикоидами должно подбираться индивидуально, на основании функционального статуса больного с учетом возраста и уже существующих факторов риска развития неблагоприятных побочных эффектов. Распознавание трех фаз эволюции двигательной функции при МДД (развитие, плато и угасание) помогает клиницисту принять это решение (рис. 4). Во всех случаях до назначения стероидов должен быть выполнен рекомендованный национальный календарь иммунизации, а также выработан иммунитет к вирусу *Varicella-zoster*.

Начинать терапию глюкокортикоидами не рекомендуется ребенку, у которого продолжают формироваться двигательные навыки, особенно если он младше 2 лет. В типичном случае у мальчика с МДД двигательные навыки продолжают развиваться до возраста приблизительно 4–6 лет, хотя и более медленными темпами, чем у его ровесников [81]. Возможное решение о применении глюкокортикоидов следует обсудить с лицами, осуществляющими уход за больным, еще на ранней стадии, в предверии ожидаемой фазы плато в

развитии двигательных навыков и последующего их угасания. Фазу плато, которая может продолжаться всего лишь несколько месяцев, можно определить по отсутствию дальнейшего прогресса в развитии двигательных функций, но до их угасания — при помощи данных анамнеза и тестов на время (табл. 1). Если ребенку нужно больше времени на выполнение таких тестов, если он теряет двигательные навыки (например, подъем по лестнице), демонстрирует меньшую выносливость или чаще падает, это значит, что он находится в фазе угасания. Клиницист должен предложить начать лечение глюкокортикоидами при наличии четких признаков достижения фазы плато, обычно в возрасте 4–8 лет, если только нет существенных причин (таких как серьезные, уже имеющиеся факторы риска развития побочных эффектов) дожидаться фазы угасания. Начало приема стероидов рекомендуется даже в фазе полного угасания или в период, близкий к полной потере способности к самостоятельному передвижению, однако польза от них может быть меньше.

Эти рекомендации относительно времени начала терапии глюкокортикоидами, необходимо воспринимать как минимальные, пороговые условия. Некоторые практики придерживаются более агрессивного подхода, подразумевающего раннее начало лечения в период появления первых клинических симптомов, несмотря на отсутствие опубликованных данных, подтверждающих пользу такой стратегии. Поэтому экспертная комиссия не сочла оправданным раннее начало терапии глюкокортикоидами.

Поскольку решение о начале лечения глюкокортикоидами принимается на основании повторных обследований в сочетании с информацией, предоставленной родителями, то в случае, если это решение принимается на первом визите больного, оно требует повышенного внимания, или дополнительной консультации другого специалиста с целью получения альтернативного заключения. Оценка динамики двигательных функций ребенка (развитие, плато и угасание) основано исключительно на сведениях, предоставленных при первом визите лицом, осуществляющим уход за больным, поэтому принятие такого рода решений в отношении детей до 6 лет также требует особой осторожности. Если решение о приеме глюкокортикоидов принимается на первом визите, мы рекомендуем сразу же определить, кто из врачей будет ответственным за дальнейшее наблюдение, особенно если врач, рекомендовавший прием глюкокортикоидов, не сможет выполнять эту роль.

Долгосрочный прием глюкокортикоидов — это большая ответственность для семьи пациента. Крайне важно обсудить с ними потенциальные побочные эффекты, необходимость внимательно отслеживать любые нежелательные последствия, которые могут возникнуть, и реагировать на них, а также необходимость внимательного наблюдения за больным ребенком со стороны врача первичного звена медицинской помощи и специализированной медицинской бригады.

### *Применение глюкокортикоидов после потери способности к самостоятельному передвижению*

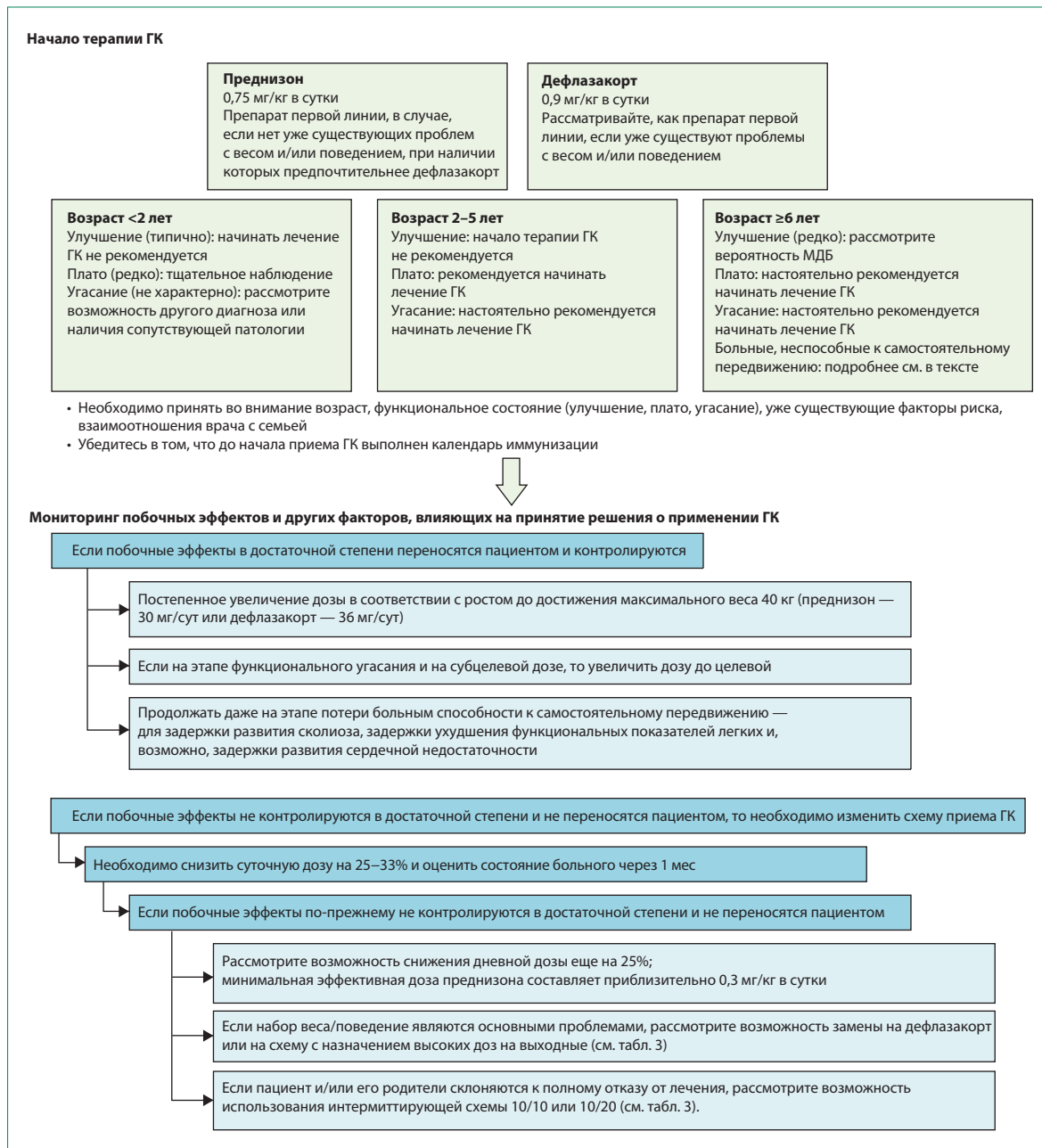
Тем больным, которые принимали глюкокортикоиды, будучи способными к самостоятельному передвижению, многие эксперты продолжают их назначать и при потере такой способности [62] с целью сохранения силы верхних конечностей, уменьшения прогрессирующего сколиоза и задержки угасания респираторной и кардиальной функций [19, 61, 62].

Показания к началу лечения глюкокортикоидами больных, неспособных к самостоятельному передвижению, скорее относительные, чем абсолютные. Эффективность глюкокортикоидной терапии в отношении предотвращения сколиоза или стабилизации кардиальной или респираторной функций в этой ситуации неизвестна; таким образом, этот аспект требует дальнейшего изучения. Однако, ограниченное количество данных, полученных в результате проведения клинических испытаний, свидетельствуют о кратковременной стабилизации функционального состояния легких у больных, находящихся на ранних этапах стадии потери способности к самостоятельному передвижению [65]. Если пациент и лицо, осуществляющее за ним уход, желают начать прием стероидов, то ежедневный прием стероидов показан в случае стабильного в функциональном отношении течения заболевания. Ежедневный прием стероидов также показан и при наличии функционального угасания. Однако в этой группе следует строго учитывать влияние уже существующих факторов риска, таких как нарушения поведения, риск перелома или ожирение; а побочные эффекты требуют скрупулезного наблюдения. Неясно, будет ли эффективна терапия глюкокортикоидами у больного со значительным ограничением функций рук или с выраженным поражением легких (такого, кто уже нуждается в ночной двухуровневой вспомогательной вентиляции с положительным давлением). Наличие патологии по данным эхокардиографии или симптомы сердечной недостаточности не являются противопоказаниями к проведению терапии глюкокортикоидами, однако использование глюкокортикоидов при наличии выраженной кардиомиопатии может нести в себе больший риск развития побочных эффектов.

### *Схемы приема и дозы глюкокортикоидов*

Вывод, полученный при использовании метода REM, указывает, что ежедневный прием глюкокортикоидов предпочтительнее альтернирующей схемы (то есть прием через день, прием высокой дозы на выходные или чередование 10 дней приема препарата с 10 или 20 днями пропуска; табл. 3). Новые данные, которые будут получены в продолжающихся в настоящее время и будущих исследованиях, могут привести к изменению этих рекомендаций [82].

Считается, что преднизон (преднизолон) и дефлазакорт имеют сходное действие, и ни один из них не имеет явного преимущества в отношении влияния на угасание двигательной, респираторной или сердечной



**Рис. 4. Алгоритм начала и дальнейшего ведения ГК-терапии при мышечной дистрофии Дюшенна [59, 68, 80]**

Подробнее о мониторинге побочных эффектов см. табл. 2. МДБ=мышечная дистрофия Беккера. ГК=глюкокортикоиды.

функций при МДД [19, 20, 59]. Выбор глюкокортикоида зависит от наличия разрешения на его использование, цены, состава и диапазона выявленных побочных эффектов (рис. 4) [19, 20, 59]. Преднизон недорогой и доступен в таблетках и жидких формах. Дефлазакорт там, где он доступен, дороже и его таблетки меньше по размеру, а его жидкие формы доступны не везде. У некоторых больных дефлазакорту может быть отдано предпочтение перед преднизоном в силу вероятной меньшего риска набора веса [19, 20, 59, 68, 70, 83].

Рекомендованная начальная доза для преднизона у мальчиков с МДД, способных к самостоятельному пе-

редвижению, — 0,75 мг/кг в сутки, а для дефлазакорта — 0,9 мг/кг в сутки, прием утром [19, 20, 59]. У некоторых больных наблюдаются преходящие поведенческие нарушения (например, гиперактивность, эмоциональная лабильность) в течение нескольких часов после приема препарата. Для таких детей назначение препарата после полудня, по возвращении из школы, может быть предпочтительным. В общем, более высокие дозы глюкокортикоидов не приводят к большей эффективности. Считается, что минимальная эффективная доза преднизона, при назначении которой отмечена небольшая (хотя и не максимально возможная для этой дозы)

Схема приема	Доза преднизона*	Доза дефлазакорта*	Комментарий	При наличии побочных эффектов
Через день	0,75–1,25 мг/кг в сут: через день	2 мг/кг в сут: через день	Менее эффективно, но оправдано, когда при ежедневном приеме развиваются побочные эффекты, которые не удается эффективно контролировать или они не переносятся пациентом	Нужно уменьшать дозу, если побочные эффекты невозможно контролировать или пациент их не переносит
Назначение высоких доз на выходные	5 мг/кг в сут: каждую пятницу и субботу	До сих пор не изучалась	Существует меньше данных об эффективности в сравнении с ежедневной схемой приема. Рассмотрите как альтернативу ежедневной схеме, особенно если есть проблемы с набором веса и поведением	Нужно уменьшать дозу, если побочные эффекты невозможно контролировать или пациент их не переносит
Интермиттирующая	0,75 мг/кг в сут: в течении 10 дней чередуется с 10–20 днями без приема препарата	0,6 мг/кг в сут: с 1–20 дни и ничего в оставшиеся дни месяца	Менее эффективна, но побочных эффектов меньше. Рассмотрите как наименее эффективную, но, вероятно, лучше всего переносимую схему прежде чем полностью отказаться от лечения стероидами.	Нужно уменьшать дозу, если побочные эффекты невозможно контролировать или пациент их не переносит

\*Ни один из приведенных диапазонов доз не был однозначно принят как оптимальный.

**Таблица 3. Альтернативные схемы лечения глюкокортикоидами**

польза лечения, составляет 0,3 мг/кг в сутки [20, 64]. На основании обычных дозировок, применяемых у тех, кто продолжает прием стероидов с периода сохранной способности к самостоятельному передвижению, можно выбрать дозу в пределах 0,3–0,6 мг/кг в сутки. Данные или консенсус группы экспертов в отношении оптимальной дозы глюкокортикоидов больным, неспособным к самостоятельному передвижению и никогда не получавшим стероиды, отсутствуют.

У больных, способных к самостоятельному передвижению, дозу глюкокортикоидов обычно повышают по мере роста ребенка, и сопутствующие лечению побочные эффекты переносятся пациентом и адекватно контролируются [82] до достижения пациентом приблизительно 40 кг веса при соответствующей максимальной дозе преднизона приблизительно 30–40 мг/сут (по данным группы исследователей CIDD [Clinical Investigators in Duchenne Dystrophy study group] максимальная доза составляла 40 мг; Pandya S., неопубликованные данные) и максимальной дозе дефлазакорта 36–39 мг/сут [62]. Подростки, неспособные к самостоятельному передвижению, продолжающие получать постоянное лечение глюкокортикоидами, обычно имеют массу тела более 40 кг и снижение дозы на килограмм веса часто допустимо до 0,3–0,6 мг/кг в сутки для преднизона и дефлазакорта, при сохранении значительной эффективности терапии [61, 62]. Альтернативный подход — не повышать дозу глюкокортикоидов по мере роста взросления больного, поддерживая начальную дозу. Какова эффективность этого подхода и его диапазон побочных эффектов по сравнению с точкой зрения большинства (что дозу следует увеличивать по мере роста), неизвестно. В рабочей группе экспертов сложилось мнение, что у больных, получающих относительно малую дозу глюкокортикоидов (меньшую, чем начальная доза в расчете на 1 кг массы тела), у которых при этом наблюдается функциональное угасание, необходимо рассмотреть

возможность коррекции дозы для сохранения функций. Доза глюкокортикоидов повышается до целевой, после чего (через 2–3 мес) проводится повторная оценка пользы и переносимости лечения. В отдельных случаях может также быть оправдано увеличение дозы за пределы стандартной целевой для того, чтобы определить возможность продления способности к самостоятельному передвижению за счет дополнительного наращивания силы, однако в настоящее время отсутствуют данные или согласованное мнение в пользу этой позиции. Тем не менее, увеличение дозы глюкокортикоидов может также увеличить риск развития побочных эффектов, и это следует принимать во внимание.

#### Контроль побочных эффектов

Тщательный контроль побочных эффектов, связанных с приемом стероидов, является решающим с момента начала постоянной терапии стероидами. Несмотря на то, что в настоящее время терапия стероидами представляет собой основу медикаментозного лечения МДД, она не должна назначаться любыми врачами, выбранными случайным образом, или предприниматься самостоятельно семьей пациента. Такое лечение должно находиться под контролем клиники, обладающей необходимым уровнем компетенции. Исходные данные, необходимые для ведения взрослого ребенка с МДД, получающего постоянное лечение глюкокортикоидами, могут помочь определить дозу препарата и частоту приема (рис. 4). В табл. 2 приведены основные побочные эффекты, которые необходимо отслеживать, а также вмешательства, эффективные в отношении борьбы с этими побочными эффектами.

Ежедневная схема приема глюкокортикоидов оправдана, если двигательные функции ребенка стабильны или находятся в фазе угасания, а также если побочные эффекты, развившиеся в результате приема глюкокортикоидов, адекватно контролируются и нормально перено-

**Рамка 1. Оценка психосоциального функционирования****Эмоциональное регулирование/способность преодолевать трудности**

- Короткий скрининг эмоционального состояния настоятельно рекомендуется проводить на каждом визите или, как минимум, ежегодно
- Наблюдение за способностью управлять своими эмоциями может быть неформальным по своей природе и не требует проведения всестороннего обследования
- Может быть оправданным и полезным использование сокращенных вариантов стандартизированных оценочных шкал
- Оценку может проводить социальный работник или специалист в области психического здоровья или другой сотрудник клиники, имеющий достаточные знания и опыт в этой области (например, лечащий врач, медицинская сестра)

**Нейрокогнитивная оценка**

- Детальное исследование психического развития (дети  $\leq 4$  лет) или нейропсихологическое исследование (дети  $\geq 5$  лет) рекомендуют проводить при постановке или вскоре после постановки диагноза, и до официального начала обучения в школе
- Необходимо использовать стандартизованные тесты, основанные на выполнении заданий и оценочные шкалы родитель/пациент
- Должна проводиться нейропсихологом или другим специалистом, имеющим опыт исследования функций головного мозга и психического развития у больных детей

**Речь и язык (артикуляция)**

Исследование с целью решения вопроса о направлении на коррекцию речи и артикуляции необходимо для:

- детей младшего возраста, в отношении которых есть подозрение на задержку развития речи и/или артикуляции (выявленную лицом, осуществляющим уход за больным, или по мнению другого специалиста)
- пациентов старшего детского возраста, у которых есть признаки утраты или нарушения коммуникативных способностей

**Расстройства аутистического диапазона**

- Скрининг необходим для тех детей с МДД, у которых подозревают задержку развития речи, наличие поведенческих ограничений или стереотипий или нарушение социального функционирования (выявленные лицом, осуществляющим уход за больным, или по мнению другого специалиста)
- Необходимо обратиться к опытному специалисту для детального обследования и наблюдения по поводу расстройства аутистического диапазона при положительных результатах скрининга или в случае сохраняющихся подозрений

**Социальная работа**

- Необходимо обследование семьи и лиц, осуществляющих уход за больным, специалистом социальной службы
- Специалист социальной службы — это социальный работник клиники или другой специалист, достаточно опытный и квалифицированный, чтобы оценить способность пациента к регуляции своих эмоций и преодолению трудностей, и повлиять на них. Это специалист, который имеет доступ к финансовым ресурсам, программам и сетям социальной поддержки и должный уровень понимания и осведомленности в вопросах МДД

МДД=мышечная дистрофия Дюшенна.

сятся пациентом. Если при ежедневном приеме развиваются неконтролируемые и/или непереносимые побочные эффекты, которые не устраняются хотя бы однократным уменьшением дозы, в этом случае обоснована замена схемы приема на альтернирующую (табл. 3). Однако если побочные эффекты глюкокортикоидов адекватно не контролируются и/или не переносятся, тогда увеличение дозы глюкокортикоидов в соответствии с набором массы тела или по причине угасания двигательной функции является неоправданным и снижение дозы необходимо вне зависимости от того, стабильна двигательная функция или угасает. Это относится ко всем схемам приема. Рекомендовано снизить дозу приблизительно на 25–33% с повторной оценкой состояния больного по телефону или во время его визита в клинику через 1 мес. Если имеет место ожирение, то врач должен рассмотреть возможность замены преднизона на дефлаза-корт (табл. 2). Не рекомендуется отказываться от терапии глюкокортикоидами, даже если побочные эффекты неконтролируемые и/или непереносимые до тех пор, пока не будет произведено, как минимум однократное снижение дозы и замена схемы приема на альтернирующую. Это относится как к больным, с сохраняющейся способностью к самостоятельному передвижению, так и с утраченной. Однако если коррекция дозы глюкокортикоидов и/или схемы приема неэффективны в отношении адекватности контроля над основными побочными эффектами и в отношении их переносимости, то лечение глюкокортикоидами необходимо прекратить вне зависимости от состояния двигательной функции. Такие решения необходимо принимать индивидуально, вместе с ребенком и его семьей, так как определение переносимости побочных эффектов по сравнению с достигнутой пользой — это личный выбор. На рис. 4 и в табл. 2 приведены дополнительные сведения, касающиеся специфических последствий терапии глюкокортикоидами, и рекомендации по борьбе с ними.

**Другие препараты и пищевые добавки**

Применение оксандролон, анаболического стероида, не было расценено как необходимое или надлежащее, как в сочетании с глюкокортикоидной терапией, так и при ее отсутствии. Безопасность ботулинотоксина А в качестве средства лечения или предотвращения контрактур у лиц с МДД не исследована и не считается надлежащей. Не были созданы рекомендации относительно применения креатина. В ходе РКИ, касающихся применения креатина при МДД, его польза не доказана [84]. Если у больного, принимающего креатин имеются признаки нарушения функций почек, необходимо прекратить прием этой добавки.

Такие добавки, как коэнзим Q10, карнитин, аминокислоты (глутамин, аргинин), противовоспалительные/антиоксиданты (рыбий жир, витамин Е, экстракт зеленого чая) и другие, используют некоторые родители и рекомендуют некоторые врачи. Так как данные литературы или консенсус мнений экспертов, подтверждающие пользу этих добавок, отсутствуют, то мы

## Рамка 2. Психосоциальные вмешательства

### Психотерапия

- Обучение родителей: рекомендована для экстернатных моделей поведения (например, неконструктивное/разрушительное поведение и конфликт родитель-ребенок)
- Индивидуальная терапия: рекомендована для интернатных моделей поведения (например, низкая самооценка и депрессия, тревожность и обсессивно-компульсивное расстройство, неспособность регулировать эмоции и преодолевать трудности)
- Групповая терапия: рекомендована при дефиците социальных навыков
- Семейная терапия: рекомендована при неспособности регулировать эмоции и преодолевать трудности, а также конфликте между родителями и ребенком
- Прикладной поведенческий анализ: рекомендован для специфических моделей поведения, характерных при аутизме

### Медикаментозные вмешательства

- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина при депрессии, тревоге, обсессивно-компульсивном расстройстве
- Стабилизаторы настроения при агрессии, злобности/эмоциональной дисрегуляции
- Стимуляторы при расстройстве поведения с дефицитом внимания и гиперактивностью

### Вмешательства, направленные на улучшение социальных взаимодействий

- Повышение понимания и осведомленности в отношении МДД среди школьного персонала
- Информирование ровесников о МДД
- Тренировка социальных навыков (направленная на коррекцию дефицита в этой области)
- Модифицированные/адаптированные виды спорта, летние лагеря и молодежные группы/программы
- Художественные группы, гиппотерапия, акватерапия, использование служебных собак, программы общения с природой, а также интернет/чаты и пр.
- Побуждение больного к самостоятельности и защите своих интересов

### Вмешательства образовательного характера

- Нейропсихологическое обследование при установлении диагноза и перед началом посещения школы
- Индивидуальные программы обучения в начальный период посещения школы
- Мероприятия, направленные на компенсацию выявленных нарушений

### Мероприятия, направленные на помощь пациенту и его семье

- Координатор оказания помощи: служит точкой контакта для удовлетворения информационных потребностей семьи, составляет расписание и координирует консультации, способствует общению между клиницистами и т.д.; должен быть специалистом, имеющим достаточный уровень знаний и опыта в отношении клинической помощи при МДД
- Служба медицинской помощи на дому: должна привлекаться, если здоровье больного подвергается риску в связи с невозможностью обеспечения достаточной медицинской помощью в имеющихся условиях или обстоятельствах; может быть уместно и в других ситуациях, когда лица (учреждения) оказывающие медицинскую помощь в настоящее время не могут в достаточной степени удовлетворить потребности больного в такой помощи
- Преимущество этапов: поощрение самостоятельности обращения за медицинской помощью, при необходимости облегчение перехода к другой бригаде специалистов, а также создание возможностей получения образования и работы
- Паллиативная помощь: оправдана для контроля боли, в случае необходимости; эмоциональная и духовная поддержка; рекомендации по лечению и принятию решений в отношении оказания помощи
- Хоспис: необходим для больных в терминальном состоянии

МДД=мышечная дистрофия Дюшенна.

не даем рекомендаций по их применению. Экспертные комиссии также не оценивали пользу лечения теми препаратами, которые потенциально могли бы изменить течение заболевания (например, пентоксифиллин или различные средства растительного происхождения). Такие вопросы были определены как область, требующая дополнительных исследований. Эксперты одобрили активное привлечение семей к деятельности,

которая помогает расширить и усовершенствовать представления о МДД — например, создание реестров и проведение клинических испытаний.

### Психосоциальная помощь

Медицинская помощь больному МДД и его семье будет неполной без обеспечения им психосоциального благополучия [85, 86]. Для многих родителей стресс,

который вызван психосоциальными проблемами их ребенка, превышает стресс, связанный с физическими аспектами болезни [87]. Потребности больного варьируют в зависимости от возраста и стадии болезни (рис. 2), но существует несколько общих утверждений, которые действительно для всех.

МДД — многоуровневое и мультисистемное заболевание. Биологические факторы (включая недостаточное количество дистрофина и/или его изоформ, а также последующее влияние этого дефицита на развитие и функционирование головного мозга) [88], социальные и эмоциональные факторы, факторы, связанные с лечением (например, глюкокортикоиды), все они могут вносить свою лепту в состояние психического здоровья и социальное функционирование [5]. Хотя большинство психосоциальных последствий не уникальны для МДД, у больных МДД повышен риск возникновения проблем такого рода. Трудности психосоциального характера, которые наблюдаются при МДД, необходимо разрешать при помощи тех же методов/вмешательств с доказанной эффективностью, что используются в общей популяции [89], с выраженным акцентом на предотвращении и раннем вмешательстве, потому что такой подход максимально улучшает потенциальный результат.

В целом, психосоциальная адаптация мальчиков с МДД сходна с таковой при других хронических заболеваниях [90]. Однако существуют специфические области риска, требующие особого внимания. Трудности социального функционирования могут быть связаны с дефицитом специфических когнитивных навыков: навыков социального взаимодействия, способности делать выводы, осуществлять перспективное планирование и улавливать эмоциональные оттенки. Дефицит такого рода имеет биологическую основу, в то время как последствия МДД (то есть ограничения физического характера) могут приводить к социальной изоляции, социальному отторжению и ограниченному доступу к общественной деятельности. Типичные нарушения речи и артикуляции (которые затрагивают развитие речи, кратковременную вербальную память и процесс обработки фонетической информации), так же как и задержка когнитивного развития (включающая нарушения интеллекта и специфические расстройства обучения), хорошо известны [91–94]. Также повышен риск развития поведенческих расстройств и иных психоневрологических нарушений: расстройств аутистического диапазона, расстройства с дефицитом внимания и гиперактивностью и обсессивно-компульсивного расстройства [95]. Могут встречаться трудности в регулировании эмоций и депрессия [5]. Проблемой также может быть тревожность, которая усиливается на фоне когнитивного дефицита, выражающегося в снижении гибкости мышления и способностей к адаптации (то есть чрезмерная ригидность мыслительного процесса). Подобным образом дефицит гибкости мышления и эмоциональной регуляции может быть причиной негативистического/вызывающего поведения и экспло-

зивности характера. Повышенная распространенность депрессии среди родителей пациентов с МДД подчеркивает необходимость проведения обследования и оказания поддержки всей семье [96].

### Обследования

Ключевыми моментами для проведения обследования является время вскоре после установления диагноза (в определенных случаях может потребоваться промежуток в 6–12 мес для проведения некоторых обследований, которые позволяют уточнить диагноз), перед началом посещения школы и при изменении функционального состояния. Хотя не каждой клинике могут быть доступны все перечисленные обследования и вмешательства (рамка 1 и 2), мы надеемся, что эти рекомендации смогут служить руководством для заполнения пробелов в квалификации клинического персонала и, при необходимости, помогут понять, каких специалистов надо привлечь для консультаций. Необходимый объем обследований должен охватывать сферы эмоционального регулирования и способности преодолевать трудности, нейрокогнитивного функционирования, развитие речи и языка (артикуляции), возможного наличия заболеваний аутистического диапазона и социальной поддержки. Необходим регулярный скрининг психосоциального благосостояния больного, родителей и сибсов.

### Вмешательства

Конкретные вмешательства будут зависеть от индивидуальной необходимости, но их перечень должен потенциально удовлетворять широкий диапазон потребностей. Для психосоциального здоровья больного/семьи крайне важно определиться с тем, кто будет осуществлять координацию помощи в целом. Такой координатор, имеющий достаточный опыт и уровень компетентности в области нейромедицинских заболеваний, может быть полезным посредником, способным удовлетворить потребности пациента и семьи в специальной информации [86]. Необходимо придерживаться стратегии активной профилактики, направленной на оказание помощи семьям и больным с целью избежать социальных проблем и социальной изоляции, которые возникают в связи с заболеванием (рамка 2).

Чтобы преодолевать возможные проблемы в образовании, для всех детей с МДД необходимо разработать индивидуальный план обучения вместе с их родителями и учителями. Кроме того, это поможет отрегулировать те виды деятельности (например, физическое воспитание), которые при отсутствии контроля могут оказывать вредное воздействие на мышечную систему ребенка или могут привести к повышенному расходу энергии/утомлению (например, длинные пешие переходы на обед и с обеда) или сопряжены с опасностью (например, активность на детской площадке) и с труднодоступностью для больного ребенка без посторонней помощи. Поощрение самостоятельности больного и помощь в принятии самостоятель-

ных решений также необходимы и входят в структуру оказания медицинской помощи.

Психофармакологические вмешательства рассматриваются при необходимости лечения психических нарушений умеренной и тяжелой степени тяжести, как часть комплексного лечебного плана, включающего необходимые виды психотерапии и вмешательства информационного характера. Применяют стандартные схемы назначения лекарственных препаратов с дополнительным учетом состояния сердечно-сосудистой системы больного, лекарственных взаимодействий и побочных эффектов при комбинации с другими препаратами (например, набор веса при приеме глюкокортикоидов), а также общего состояния больного. Настоятельно рекомендовано тщательное наблюдение с систематическим обследованием, в том числе привлечение профильного специалиста для консультации, если возникает необходимость.

По мере надобности необходимо прибегать к паллиативной помощи для предотвращения или облегчения страданий, для улучшения качества жизни больных с МДД. В дополнение к мероприятиям, направленным на облегчение боли, команды паллиативной помощи также должны быть в состоянии осуществлять эмоциональную и духовную поддержку, помогать семьям в определении целей лечения и принятии трудных медицинских решений, способствовать взаимодействию семей и медицинских бригад, а также оказывать поддержку в связи с горем, утратой и тоской по умершему.

## Заключение

Рекомендации, представленные в двух частях данного обзора, являются итогом международного сотрудничества экспертов-клиницистов, цель которых заключается в донесении информации об оптимальной помощи при МДД. По причине недостаточного количества данных в отношении МДД, полученных в ходе РКИ (распространенная ситуация в области редких заболеваний), для выработки рекомендаций по поводу того, какие клинические вмешательства являются надлежащими/ненадлежащими и необходимыми был выбран хорошо зарекомендовавший себя метод. Метод REM имеет некоторые преимущества в сравнении с другими методами, основанными на достижении консенсуса — например, методом доказательного генерирования вопросов для адресной рассылки, методом учета независимых мнений, за которым следует групповое обсуждение и методом многоэтапных итераций [35]. Дополнительным преимуществом REM является проведение систематической оценки четких клинических сценариев, максимально копирующих процесс принятия решения в клинике во всей его сложности.

Это первая часть рекомендаций по оказанию медицинской помощи пациентам с МДД, созданные при помощи этого метода. В ней сделан акцент на том, что многопрофильная помощь при МДД должна быть общей заботой всех специалистов, а также продолжено

## Стратегия поиска и критерии отбора

Поиск рецензируемых литературных источников осуществлялся по ключевым словам «Duchenne» (Дюшенн) или «muscular dystrophy» (мышечная дистрофия), или обоим словам вместе, в сочетании с одним из 410 других поисковых терминов, имеющих отношение к полному списку инструментов для оценки показателей и вмешательств, используемых при ведении МДД. Полный список терминов, использованных при поиске, доступен по запросу. Были использованы следующие базы данных: Medline, Embase, Web of Science и Cochrane Library. Первоначальными критериями включения являлись: наличие резюме исследования, проведенного на человеке, опубликованного на английском языке в период с 1986 по 2006 гг. Каждая рабочая группа в процессе обсуждения, заключительной оценки и при написании рекомендаций также использовала наиболее важные статьи, относящиеся к их дисциплине и опубликованные до 1986 г., а также с 2007 до середины 2009 гг.

обсуждение деталей диагностической, фармакологической и психосоциальной помощи. Точная генетическая диагностика является золотым стандартом постановки диагноза МДД, и в данной работе мы рекомендуем изыскать возможность ее проведения во всех случаях. Ввиду того, что в будущем возможно проведение лечения, специфического для определенной мутации (на сегодняшний день проходят клинические испытания I и II фазы), назрела необходимость повсеместного доступа подобной технологии [41]. По мере изменений в генетических технологиях, в частности, по мере развития высокоэффективных методов диагностики, данный алгоритм должен стать проще.

Основа медикаментозной терапии в ведении больных с МДД — применение кортикостероидов. Данные, полученные в ходе РКИ, подтверждают необходимость их использования [19], несмотря на то, что схемы лечения в разных странах и клиниках очень отличаются друг от друга. Дальнейшие клинические испытания глюкокортикоидов и методов борьбы с их побочными эффектами, вероятно, расширят наши знания в отношении оптимального применения этих препаратов [60, 82]. В тоже время, приведенные нами рекомендации дают основу применения глюкокортикоидов, которая обеспечивает большую сопоставимость, — это важный момент не только для помощи больным в настоящее время, но и для планирования многоцентровых клинических испытаний новейших методов лечения, которые допускают использование стероидов в качестве базовой терапии в структуре стандартной помощи.

Несмотря на то, что множество работ указывают на важность для больных МДД и их семей проблемы поведенческих нарушений, а также проблем образовательного характера, лишь единичные публикации предлагают практические руководства по оказанию психосоциальной помощи в таких случаях. Обеспечение помощи в отношении проблем такого рода часто представляет значительные трудности для структуры, ориентированной на оказание чисто медицинской помощи. Однако, данные рекомендации четко определяют этот элемент как центральный в ведении таких больных, делая акцент на превентивных вмешательствах. Предполагается, что оценка влияния этих сфер помощи

будет важной задачей по мере продвижения в сторону проведения клинических испытаний.

Во второй части этого обзора [34, см. сноску 1 на стр. 42] обсуждается роль специалистов различной специализации (реабилитологов, специалистов по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, гастроэнтерологов, диетологов, ортопедов, хирургов и пульмонологов и др.) при МДД. Таким образом, оба обзора вместе могут являться современным и достаточно всеобъемлющим руководством по оказанию помощи при этом заболевании.

#### Вклад авторов

Все авторы внесли свой интеллектуальный вклад в дизайн исследования, сбор, создание и интерпретацию данных, написание обзора, а также в принятие решения о публикации. К. Bushby при помощи R. Finke написали черновую вариант обзора, редактировали и приняли его окончательную версию. D.J. Birnkrant, L.E. Case, L. Cripe, S. Pandya и C. Constantin принимали участие в поиске литературы.

#### Наблюдательный комитет по принятию решений в отношении оказания медицинской помощи при МДД (DMD Care Considerations Working Group (CCWG))

T. Abresch, C. McDonald (University of California, Davis, CA, USA); L.E. Case (Duke University, Durham, NC, USA); D. Atkins, K. Siegel (US Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, USA); L. Cripe, B. Wong (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA); V. Cwik (Muscular Dystrophy Association, Tucson, AZ, USA); J. Finder (Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA); P. Furlong (Parent Project Muscular Dystrophy, Fort Lee, NJ, USA); A. Kenneson, A. Vatave, C. Constantin (CDC National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Atlanta, GA, USA); S. Pandya (University of Rochester, Rochester, NY, USA); J. Porter (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, US National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA); M. Sussman (Shriners Hospital for Children, Portland, OR, USA).

#### Экспертный комитет по публикации материала по МДД

K. Bushby (исполнительный редактор; Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK), председатели всех экспертных групп (см. ниже) и следующие члены наблюдательного комитета: T. Abresch, C. Constantin, V. Cwik, J. Finder, P. Furlong, J. Porter, K. Siegel, M. Sussman, B. Wong.

#### Члены экспертной комиссии по принятию решений в отношении оказания медицинской помощи при МДД (DMD-CCWG)

**Кардиоваскулярная помощь** — L. Cripe (председатель); J. Towbin (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA); J. Bourke (Newcastle University, UK); D. Connuck (Janet Weis Children's Hospital, Danville, PA, USA); E. Goldmuntz (Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA); L. Markham (Vanderbilt University, Nashville, TN, USA); K.D. Mathews (University of Iowa Children's Hospital, Iowa City, IA, USA); E. McNally (University of Chicago, Chicago, IL, USA); R. Moxley (University of Rochester, Rochester, NY, USA); R. Williams (University of Utah, Salt Lake City, UT, USA).

**Диагностика** — P.R. Clemens (председатель; University of Pittsburgh and the Department of Veteran Affairs Medical Center, Pittsburgh, PA, USA); A.M. Connolly (Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA); C. Cunniff (University of Arizona College of Medicine, Tucson/Phoenix, AZ, USA); K. Dent, K. Flanigan (University of Utah, Salt Lake City, UT, USA); E. Hoffman (Children's National Medical Center, Washington, DC, USA); S. Iannaccone (University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA); N. Johnson (Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA); T. Miller (University of Arizona Health Sciences Center, Tucson/Phoenix, AZ, USA); T. Sejersen (Karolinska Institute, Stockholm, Sweden).

**Гастроэнтерологическая и диетологическая помощь** — A. Kaul (со-председатель); J. Tomezsko (со-председатель [в отставке]; Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA); S. Casey (Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA); N. Goemans (University Hospital Leuven, Leuven, Belgium); A. Gulyas, K. Swan (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, NJ, USA); K. Larson (Gillette Children's Specialty Healthcare, St. Paul, MN, USA); H. Lipner (Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ, USA); M. Mascarenhas (Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA); K. Rao (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA).

**Нейромышечная помощь** — R. Finkel (председатель); C. Bonnemann

(Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA); D. Biggar (Bloorview Kids Rehab, Toronto, Canada); K. Bushby (Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK); D. Escolar (панее с Children's National Medical Center, Washington, DC, USA); E.W. Massey (Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA); T. Miller (University of Arizona Health Sciences Center, Tucson/Phoenix, AZ, USA); J. Pascual (University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA); J. Sladky (Emory University, Atlanta, GA, USA); K. Wagner (Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD, USA); B. Wong (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA).

**Ортопедическая и хирургическая помощь** — F. Shapiro (председатель; Children's Hospital Boston, Boston, MA, USA); B. Alman (Hospital for Sick Children, Toronto, Canada); J. Bach, A. Patel (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, NJ, USA); D.J. Birnkrant (MetroHealth Medical Center/Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA); T. Do, N. Weidner (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA); W. Mackenzie (Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA); C. McDonald (University of California, Davis, CA, USA); H. Saraste (Karolinska Institute, Stockholm, Sweden); M. Sussman (Shriners Hospital for Children, Portland, OR, USA); E. Vroom (Algra and Vroom Orthodontics Practice, Purmerend, Netherlands).

**Психосоциальная помощь** — K. Kinnett (со-председатель); J. Poysky (со-председатель); S. Moreland (Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA); S. Cotton (University of Melbourne, Melbourne, Australia); J. Hendriksen (Maastricht University Hospital, Maastricht, Netherlands); V. Hinton (Columbia University, New York, NY, USA); J. Kiefel (Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, GA, USA); K. McGuire (Muscular Dystrophy Association, Tucson, AZ, USA); M. Ritzo (Children's National Medical Center, Washington, DC, USA); C. Trout (University of Iowa Children's Hospital, Iowa City, IA, USA); N. Weidner (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA).

**Реабилитационная помощь** — L.E. Case (со-председатель; Duke University, Durham, NC, USA); C. McDonald (со-председатель; University of California, Davis, CA, USA); S. Pandya (со-председатель; University of Rochester, Rochester, NY, USA); G. Carter (University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA); C. Cronin, A. Gulyas (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, NJ, USA); M. Eagle (Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK); J. Engel (University of Washington, Seattle, WA, USA); S. Evans (Children's National Medical Center, Washington, DC, USA); H. Lipner (Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ, USA); D. Matthews (University of Colorado School of Medicine, Denver, CO, USA); L. Morrison (University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, NM, USA); H. Posselt (Montrose Access, Corinda, QLD, Australia); P. Ryan, J. Smith (New York Presbyterian Hospital, New York, NY, USA); N. Strauss (Columbia University Medical Center, New York, NY, USA); C. Trout (University of Iowa Children's Hospital, Iowa City, IA, USA); A. Wright (Carolinas Neuromuscular/ALS-MDA Center, Charlotte, NC, USA).

**Пульмонологическая помощь** — D.J. Birnkrant (председатель; MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA); R. Amin (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA); J. Bach (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, NJ, USA); J. Benditt (University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA); M. Eagle (Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK); J. Finder (Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA); J.T. Kissel (Ohio State University Medical Center, Columbus, OH, USA); A. Koumbourlis (Children's National Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA); R.M. Kravitz (Duke University, Durham, NC, USA).

#### Конфликт интересов

K. Bushby является консультантом Acceleron, AVI, Debiopharm, Prosen и Santhera. L.E. Case получала гонорары от Genzyme Corporation, участвовала в исследованиях, поддерживаемых Genzyme Corporation, PTC Therapeutics, Leal Foundation и Families of Spinal Muscular Atrophy, получила грант от National Skeletal Muscle Research Center и является членом Pompe Registry Board of Advisors. Все остальные авторы не имеют конфликта интересов.

#### Благодарности

Мы благодарим P. Eubanks, A. Kenneson, A. Vatave (CDC); A. Cyrus and E. Levy (Oak Ridge Institute for Science and Education); B. Bradshaw, H. Desai, P. Haskell, E. Hunt, A. Marsden, C. Muse и L. Yuson (Booz/Allen/Hamilton); и B. Tseng (Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School) за их вклад в это исследование и подготовку рукописи. Мы также благодарим нижеследующие организации за их

сотрудничество в ходе исследования: Muscular Dystrophy Association, National Institute on Disability and Rehabilitation Research, Parent Project Muscular Dystrophy и TREAT-NMD (EC036825). Кроме того, мы благодарим M. Levine, M. Mascarenhas и M. Thayu (Children's Hospital of Philadelphia) за их участие в дискуссиях о здоровье опорно-двигательного аппарата; и G. Carter, J. Engel (University of Washington), H. Posselt (Montrose Access, Australia), и C. Trout (University of Iowa Children's Hospital) за их совет о контроле боли. CDC предоставили поддержку путем финансирования проекта, создания его дизайна, сбора, анализа и интерпретации данных и подготовки рукописи. Результаты исследования и выводы, представленные в этом обзоре, отражают точку зрения авторов и не обязательно представляют официальную позицию CDC.

#### Литература

- Drosioutou A, Ioannou P, Georgiou T, et al. Neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy: a novel semiquantitative application of the bioluminescence test for creatine kinase in a pilot national program in Cyprus. *Genet Test* 1998; 2: 55–60.
- Bradley D, Parsons E. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Semin Neonatol* 1998; 3: 27–34.
- Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 19–29.
- Bushby KM, Hill A, Steele JG. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1999; 353: 55–78.
- Poysky J, Behavior in DMD Study Group. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8–9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 986–94.
- Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919–28.
- Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 1. Trends across the clinical groups. *J Med Genet* 1993; 30: 728–36.
- Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 2. Correlations within individual patients. *J Med Genet* 1993; 30: 737–44.
- Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 3. Differential diagnosis and prognosis. *J Med Genet* 1993; 30: 745–51.
- Towbin JA. The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 131–39.
- Towbin JA, Bowles NE. Molecular genetics of left ventricular dysfunction. *Curr Mol Med* 2001; 1: 81–90.
- Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003; 2: 731–40.
- Bushby KM, Goodship JA, Nicholson LV, et al. Variability in clinical, genetic and protein abnormalities in manifesting carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1993; 3: 57–64.
- Richards CS, Watkins SC, Hoffman EP, et al. Skewed X inactivation in a female MZ twin results in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 672–81.
- Hoffman EP, Arahata K, Minetti C, Bonilla E, Rowland LP. Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. *Neurology* 1992; 42: 967–75.
- Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987; 50: 509–17.
- Kunkel LM, Monaco AP, Hoffman E, Koenig M, Feener C, Bertelson C. Molecular studies of progressive muscular dystrophy (Duchenne). *Enzyme* 1987; 38: 72–75.
- Muntoni F, Wells D. Genetic treatments in muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 590–94.
- Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD003725.
- Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2005; 64: 13–20.
- Jeppesen J, Green A, Steffensen BF, Rahbek J. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977–2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 804–12.
- Yasuma F, Konagaya M, Sakai M, Kuru S, Kawamura T. A new lease on life for patients with Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Am J Med* 2004; 117: 363.
- Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy—the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 470–75.
- Eagle M. Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 975–83.
- Markham LW, Kinnett K, Wong BL, Woodrow Benson D, Cripe LH. Corticosteroid treatment retards development of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 365–70.
- American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2005; 116: 1569–73.
- Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 166–72.
- Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 855–57.
- Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley RT, CIDD Group. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989; 39: 475–81.
- Vignos PJ, Wagner MB, Karlinchak B, Katirji B. Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular dystrophy. Experience at the University Hospitals of Cleveland. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 1844–52.
- Rahbek J, Werge B, Madsen A, Marquardt J, Steffensen BF, Jeppesen J. Adult life with Duchenne muscular dystrophy: observations among an emerging and unforeseen patient population. *Pediatr Rehabil* 2005; 8: 17–28.
- Tatara K, Shinno S. Management of mechanical ventilation and prognosis in Duchenne muscular dystrophy. *IRYO Jap J Natl Med Serv* 2008; 62: 566–71.
- Parent Project Muscular Dystrophy. MD-CARE Act. [http://www.parentprojectmd.org/site/PageServer?pagename=ending\\_speakup\\_mdcareact](http://www.parentprojectmd.org/site/PageServer?pagename=ending_speakup_mdcareact) (accessed Oct 7, 2009).
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2009; published online Nov 30. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70272-8.
- Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MS, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001.
- Parsons EP, Clark AJ, Bradley DM. Developmental progress in Duchenne muscular dystrophy: lessons for earlier detection. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8: 145–53.
- Prior TW, Bridgeman SJ. Experience and strategy for the molecular testing of Duchenne muscular dystrophy. *J Mol Diagn* 2005; 7: 317–26.
- Lalic T, Vossen RH, Coffa J, et al. Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 1231–34.
- Flanigan KM, von Niederhausern A, Dunn DM, Alder J, Mendell JR, Weiss RB. Rapid direct sequence analysis of the dystrophin gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 931–39.
- Dent KM, Dunn DM, von Niederhausern AC, et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet A* 2005; 134: 295–98.
- Lim LE, Rando TA. Technology insight: therapy for Duchenne muscular dystrophy—an opportunity for personalized medicine? *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 149–58.
- van Ommen GJ, van Deutekom J, Aartsma-Rus A. The therapeutic potential of antisense-mediated exon skipping. *Curr Opin Mol Ther* 2008; 10: 140–49.
- van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 2007; 357: 2677–86.
- Muntoni F. Is a muscle biopsy in Duchenne dystrophy really necessary? *Neurology* 2001; 57: 574–75.
- Lacomis D. The use of percutaneous needle muscle biopsy in the diagnosis of myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2: 225–29.
- Lacomis D. The utility of muscle biopsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4: 81–86.

- 47 Henriksson KG. Semi-open muscle biopsy technique. A simple outpatient procedure. *Acta Neurol Scand* 1979; 59: 317–23.
- 48 Dorph C, Nennesmo I, Lundberg IE. Percutaneous conchotome muscle biopsy. A useful diagnostic and assessment tool. *J Rheumatol* 2001; 28: 1591–99.
- 49 Beenakker EA, Maurits NM, Fock JM, Brouwer OF, van der Hoeven JH. Functional ability and muscle force in healthy children and ambulant Duchenne muscular dystrophy patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9: 387–93.
- 50 Florence JM, Pandya S, King WM, et al. Clinical trials in Duchenne dystrophy. Standardization and reliability of evaluation procedures. *Phys Ther* 1984; 64: 41–45.
- 51 Pandya S, Florence JM, King WM, Robinson J, Signore LC, CIDD Group. Reliability of goniometric measurements in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Phys Ther* 1985; 65: 1339–42.
- 52 Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. 1. The design of the protocol. *Muscle Nerve* 1981; 4: 186–97.
- 53 Gorospe JR, Hoffman EP. Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 794–800.
- 54 Matsumura K, Ohlendieck K, Ionasescu VV, et al. The role of the dystrophin-glycoprotein complex in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 1993; 3: 533–35.
- 55 Johnson EW, Walter J. Zeiter Lecture: pathokinesiology of Duchenne muscular dystrophy: implications for management. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58: 4–7.
- 56 McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74 (suppl): S70–92.
- 57 Siegel IM. Pathomechanics of stance in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1972; 53: 403–06.
- 58 Sutherland DH, Olshen R, Cooper L, et al. The pathomechanics of gait in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 3–22.
- 59 Angelini C. The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. *Muscle Nerve* 2007; 36: 424–35.
- 60 Bushby K, Muntoni F, Furtizbera A, Hughes R, Griggs R. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. 2–4 April 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 526–34.
- 61 King WM, Ruttenutter R, Nagaraja HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2007; 68: 1607–13.
- 62 Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord* 2006; 16: 249–55.
- 63 Houde S, Filiatrault M, Fournier A, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. *Pediatr Neurol* 2008; 38: 200–06.
- 64 Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Arch Neurol* 1991; 48: 383–88.
- 65 Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1592–97.
- 66 Fenichel GM, Mendell JR, Moxley RT, et al. A comparison of daily and alternate-day prednisone therapy in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1991; 48: 575–79.
- 67 Mesa LE, Dubrovsky AL, Corderi J, Marco P, Flores D. Steroids in Duchenne muscular dystrophy—deflazacort trial. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 261–66.
- 68 Biggar WD, Politano L, Harris VA, et al. Deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of two different protocols. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 476–82.
- 69 Fenichel GM, Florence JM, Pestronk A, et al. Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1991; 41: 1874–77.
- 70 Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1344–47.
- 71 American Academy of Pediatrics Committee, Kleinman RE, eds. Pediatric nutrition handbook (6th edn). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics Press, 2009.
- 72 Daley-Yates PT, Richards DH. Relationship between systemic corticosteroid exposure and growth velocity: development and validation of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Clin Ther* 2004; 26: 1905–19.
- 73 Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Interactions between growth and body composition in children treated with high-dose chronic glucocorticoids. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1334–41.
- 74 Stuart FA, Segal TY, Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2005; 90: 500–06.
- 75 Bender BG, Ikle DN, DuHamel T, Tinkelman D. Neuropsychological and behavioral changes in asthmatic children treated with beclomethasone dipropionate versus theophylline. *Pediatrics* 1998; 101: 355–60.
- 76 Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: long-term effect. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: 843–50.
- 77 Mortimer KJ, Tata LJ, Smith CJ, et al. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. *Thorax* 2006; 61: 405–08.
- 78 Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (11th edn). New York: McGraw-Hill Medical, 2005.
- 79 Brown JJ, Zacharin MR. Proposals for prevention and management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 553–57.
- 80 Garrood P, Eagle M, Jardine PE, Bushby K, Straub V. Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 71–73.
- 81 Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the power of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve* 1983; 6: 91–103.
- 82 Bushby K, Griggs R, MSG/ENMC FOR DMD trial study group. 5th ENMC International Workshop: planning for an international trial of steroid dosage regimes in DMD (FOR DMD), 22–24th October 2006, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 423–28.
- 83 Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2001; 138: 45–50.
- 84 Escolar DM, Buyse G, Henricson E, et al. CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2005; 58: 151–55.
- 85 Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel J, Goldstein E, Hinton VJ. Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14: 853–61.
- 86 Green JM, Murton FE. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: parents' experiences and satisfaction. *Child Care Health Dev* 1996; 22: 113–28.
- 87 Nereo NE, Fee RJ, Hinton VJ. Parental stress in mothers of boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Psychol* 2003; 28: 473–84.
- 88 Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain* 2002; 125: 4–13.
- 89 Kazdin AE, Weisz JR. Evidence-based psychotherapies for children and adolescents. New York: Guilford Press, 2003.
- 90 Hendriksen JG, Poysky JT, Schrans DG, Schouten EG, Aldenkamp AP, Vles JS. Psychosocial adjustment in males with Duchenne muscular dystrophy: psychometric properties and clinical utility of a parent-report questionnaire. *J Pediatr Psychol* 2009; 34: 69–78.
- 91 Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology: the neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7: 45–54.
- 92 Cyrulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr* 2007; 150: 474–78.
- 93 Cotton SM, Voudouris NJ, Greenwood KM. Association between intellectual functioning and age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy: further results from a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 257–65.
- 94 Hendriksen JG, Vles JS. Are males with Duchenne muscular dystrophy at risk for reading disabilities? *Pediatr Neurol* 2006; 34: 296–300.
- 95 Hendriksen JG, Vles JS. Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder. *J Child Neurol* 2008; 23: 477–81.
- 96 Abi Daoud MS, Dooley JM, Gordon KE. Depression in parents of children with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 16–19.



## Диагностика и ведение мышечной дистрофии Дюшенна. Часть 2: оказание многопрофильной помощи<sup>1</sup>

*Lancet Neurol* 2010; 9:  
177–189

Опубликовано онлайн  
30 ноября, 2009 г.  
DOI:10.1016/S1474-  
4422(09)70272-8

\*Члены рабочей группы  
перечислены в конце статьи  
части 1 данного обзора

**Institute of Human Genetics,  
Newcastle University,  
Newcastle upon Tyne, UK**  
(K. Bushby, MD); **Division of  
Neurology** (R. Finkel, MD);  
**Divisions of Pulmonary  
Medicine and  
Gastroenterology,  
Hepatology, and Nutrition**  
(J. Tomezsko, PhD), **Children's  
Hospital of Philadelphia,  
Philadelphia, PA, USA;**  
**Division of Pediatric  
Pulmonary Medicine,  
MetroHealth Medical  
Center, Case Western  
Reserve University,  
Cleveland, OH, USA**  
(D.J. Birnkrant, MD); **Division  
of Physical Therapy,  
Department of Community  
and Family Medicine, Duke  
University, Durham, NC,  
USA** (L.E. Case, DPT);  
**Department of Neurology,  
Molecular Genetics and  
Biochemistry, University of  
Pittsburgh; Department of  
Veteran Affairs Medical  
Center, Pittsburgh, PA, USA**  
(P.R. Clemens, MD); **Division  
of Cardiology** (L. Cripe, MD,  
K. Kinnett, MSN); **Division of  
Pediatric Gastroenterology,  
Hepatology, and Nutrition**  
(A. Kaul, MD), **Cincinnati  
Children's Hospital Medical  
Center, Cincinnati, OH, USA;**  
**Department of Physical  
Medicine and  
Rehabilitation, University of  
California, Davis, CA, USA**  
(C. McDonald, MD);  
**Department of Neurology,  
University of Rochester,  
Rochester, NY, USA**  
(S. Pandya, PT); **School of  
Allied Health Sciences,  
Baylor College of Medicine,  
Houston, TX, USA** (J. Poysky,  
PhD); **Department of  
Orthopaedic Surgery,  
Children's Hospital Boston,**

### Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care

*Katharine Bushby, Richard Finkel, David J. Birnkrant, Laura E. Case, Paula R. Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin; DMD Care Considerations Working Group\**

Для оптимального ведения мышечной дистрофии Дюшенна (МДД) необходим мультидисциплинарный подход, который ориентирован на упреждающие и превентивные меры, а также на активные вмешательства, направленные на первичные и вторичные аспекты заболевания. Реализация стратегии всестороннего ведения больного может положительно влиять на естественную динамику развития заболевания и улучшать функциональное состояние, качество и продолжительность жизни пациента с МДД. Стандартизированная помощь может также облегчить планирование многоцентровых клинических испытаний и помочь выявить те области, где можно улучшить уровень оказания помощи. В этой части обзора мы представляем всеохватывающий набор рекомендаций по оказанию помощи при МДД: реабилитационной, ортопедической, респираторной, сердечно-сосудистой, гастроэнтерологической/нутрициологической помощи и вопросам ведения болевого синдрома, а также рекомендации по мерам предосторожности в отношении проведения общехирургических вмешательств и неотложных мероприятий. С учетом рекомендаций, которые изложены в первой части данного обзора, где освещены вопросы диагностики, фармакотерапии и психосоциальной помощи, эти рекомендации позволяют осуществлять диагностику и ведение больных МДД посредством скоординированной многопрофильной помощи.

### Введение

В первой части этого обзора важность оказания многопрофильной помощи подчеркивалась в контексте диагностики, а также фармакотерапевтического и психосоциального аспектов помощи при МДД; при этом внимание акцентировалось на том, что ни один из аспектов такого рода помощи при этом заболевании не может рассматриваться отдельно от других [1]. Такая модель помощи придает особое значение привлечению всех необходимых специалистов различного профиля для упреждающего выявления ранних изменений во многих системах, а также для контроля широкого спектра осложнений, которые можно предвидеть при МДД. Мы применяли эту модель помощи больному и его семье на разных стадиях болезни. В данной, второй части, обзора представлены сведения об оптимальном оказании реабилитационной, кардиоваскулярной, гастроэнтерологической/нутрициологической, ортопедической/хирургической и респираторной помощи специалистами с соответствующей специализацией. Как и ранее был использован метод определения целесообразности оценок или вмешательств, разработанный корпорацией RAND и Калифорнийским университетом (Лос-Анджелес)

(RAND Corporation–University of California Los Angeles Appropriateness Method) [2] (более детально этот метод описан в части 1 данного обзора [1] (см. также сноску 1 на с. 46 *Прим. ред.*)).

### Поддержание эластичности мышц и профилактика контрактур суставов

Пониженная эластичность мышц, а также контрактуры суставов при МДД являются результатом воздействия различных факторов, в том числе потери возможности активного полного объема движения в суставе, статического позиционирования в положении флексии, дисбаланс мышц, обеспечивающих движение сустава, а также фиброзных изменений мышечной ткани [3–8]. Поддержание достаточного объема движений и билатеральной симметрии важны для обеспечения оптимального движения и функционального положения больного, что, в свою очередь, поддерживает его способность к самостоятельному передвижению, предотвращает развитие фиксированных деформаций и поддерживает целостность кожи [9–14].

Для борьбы с суставными контрактурами требуется участие специалистов в области нейромышечной пато-

<sup>1</sup>Первая часть обзора «Диагностика и лечение мышечной дистрофии Дюшенна. Часть 1: диагностика, фармакотерапия и психосоциальная помощь» опубликована в *The Lancet Neurology, Украинское издание* — № 3 (18), 2010, с. 42–62 (*Прим. ред.*).

логии, физиотерапевтов<sup>2</sup>, врачей-реабилитологов и специалистов по ортопедической хирургии [15, 16]. Обычно мониторинг и применение программ по предотвращению развития контрактур осуществляется физиотерапевтом, он также производит адаптацию/подстройку к индивидуальным потребностям больного, стадии болезни, реакции на терапию и переносимости. Помощь, которую оказывают больному по месту жительства, должна проводиться под руководством специалиста каждые 4 мес.

## Методы физической реабилитации

### Растягивание и позиционирование

Для эффективного растягивания мышечно-сухожильной единицы требуется комбинация вмешательств, которые включают активное растягивание, активное растягивание с посторонней помощью, пассивное растягивание, длительное вытяжение с использованием позиционирования, шинирования, а также ортезов и приспособлений для вертикализации/стояния [9, 10, 12, 17–20]. По мере того, как больному становится все сложнее стоять и ходить, рекомендуется использовать программы вертикализации.

Активное растягивание, активное растягивание с посторонней помощью и/или пассивное растягивание с целью предотвращения или уменьшения контрактур у больного должно выполняться минимум 4–6 дней в нед для каждого отдельно взятого сустава или группы мышц. Растягивание необходимо выполнять как дома и/или в школе, так и в клинике.

Регулярное растягивание голеностопного, коленного и тазобедренного суставов необходимо как на стадии сохранной способности больного к самостоятельному передвижению, так и на стадии утраченной способности к самостоятельному передвижению. На стадии утраченной способности к самостоятельному передвижению дополнительно возникает необходимость в регулярном растягивании верхних конечностей, в том числе длинных сгибателей пальцев, а также запястья, локтевого и плечевого суставов. Дополнительные области, которые требуют растягивания, могут быть выявлены при индивидуальном обследовании больного.

### Вспомогательные устройства для компенсации утраченных функций опорно-двигательного аппарата

#### Ортезы

С целью предотвращения образования контрактур применяют ортезы в состоянии покоя, позиционирование суставов и программы вертикализации. Ортезы голень–стопа (AFO<sup>3</sup>), используемые в ночное время,

могут помочь предотвратить или минимизировать у больного прогрессирование эквинусных контрактур; использование этих ортезов оправдано также и на протяжении всей его жизни [6, 17–19, 21, 22]. AFO должны быть индивидуально подобраны и изготовлены так, чтобы обеспечить комфорт и оптимальное позиционирование голеностопного сустава. Применение ортезов колено–голень–стопа (KAFO<sup>4</sup>; например, фиксаторов или шин для всей ноги) для предотвращения контрактур и деформаций может быть полезно как на поздней стадии сохранной способности к самостоятельному передвижению, так и на ранней стадии утраченной способности к самостоятельному передвижению, обеспечивая больному вертикализацию и ограниченное самостоятельное передвижение в терапевтических целях [23], но могут плохо переноситься больным в ночное время [6]. Использование AFO в дневное время может быть оправдано у больных, которые постоянно пользуются креслом-каталкой. Шинирование рук в состоянии покоя оправдано у больных с контрактурой длинных сгибателей пальцев.

#### Приспособления для вертикализации

Использование пассивных приспособлений для обеспечения вертикального положения/вертикализации у больных без контрактур или с легкими контрактурами бедра, коленного сустава или голени является необходимым как на поздней стадии сохранной способности к самостоятельному передвижению, так и на ранней стадии потери способности к самостоятельному передвижению. Кроме того, есть много сторонников того, чтобы продолжать использовать пассивные приспособления для обеспечения вертикального положения/вертикализации или моторизованные кресла-каталки с возможностью поддержания вертикального положения на поздней стадии потери больным способности к самостоятельному передвижению в тех случаях, когда контрактуры не настолько выраженные, чтобы препятствовать позиционированию, и в случае, если больные чувствуют себя комфортно при использовании данных приспособлений [24].

### Хирургическое вмешательство при контрактурах нижних конечностей

В настоящее время не существует таких ситуаций, при которых хирургическое лечение контрактур нижних конечностей было бы всегда однозначно показано. Для тех случаев, когда, несмотря на выполнение упражнений по поддержанию объема движений и шинирование, у больного выявляют контрактуры нижних конечностей, существуют определенные сценарии, при которых может быть рассмотрен вариант проведения хирургического вмешательства [15, 25–32]. В таких случаях подход должен быть строго индивидуальным.

Чаще всего хирургической коррекции и даже последующему ортезированию/шинированию подлежат го-

Boston, MA, USA (F. Shapiro, MD); National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA (C. Constantin, PhD)

Адрес для корреспонденции: Katharine Bushby, Newcastle University, Institute of Human Genetics, International Centre for Life, Centre Parkway, Newcastle upon Tyne NE1 3BZ, UK  
kate.bushby@newcastle.ac.uk

<sup>2</sup>Нужно иметь в виду, что во многих странах (например, в Соединенном Королевстве) термин «физиотерапия» подразумевает прежде всего активное использование физической реабилитации и даже мануальной терапии наряду с природными и искусственно созданными физическими факторами воздействия (тепло, электричество, лазерное излучение и пр.) для восстановления нарушений в двигательной сфере (Прим. ред.).

<sup>3</sup>AFO (ankle-foot orthosis) — ортез на голеностопный сустав. KAFO (knee-ankle-foot orthosis) — ортез на коленный и голеностопный суставы. В русскоязычной терминологии обе аббревиатуры чаще всего применяются без перевода (Прим. перев.).

<sup>4</sup>См. сноску 3 (Прим. перев.).

леностопные суставы и, в несколько меньшей степени, коленные суставы. Бедренный сустав плохо реагирует на хирургическое вмешательство, направленное на устранение фиксированных флексионных контрактур, и не может быть подвергнут эффективному ортезированию/шинированию. Хирургическое высвобождение/устранение или удлинение пояснично-подвздошной мышцы и других сгибателей бедра могут еще более ослабить эти мышцы и привести к потере больным способности ходить, даже при устранении контрактур. У больных, способных к самостоятельному передвижению, деформация бедра часто корректируется самостоятельно, когда коленные и голеностопные суставы удается вернуть в нормальное положение/выпрямить; это связано с тем, что бедренная флексия и поясничный лордоз могут иметь компенсаторный характер и не нуждаться в коррекции.

В настоящее время существуют разнообразные хирургические подходы, однако ни один из них не может быть рекомендован с большим предпочтением чем другие. Выбор варианта оперативного лечения будет зависеть от индивидуальных обстоятельств, однако важную роль может играть тот факт, на какой стадии заболевания проводить хирургическое вмешательство, — с сохранной или утраченной способностью к самостоятельному передвижению.

#### **Ранняя стадия сохранной способности к самостоятельному передвижению**

До настоящего времени продолжают проводить вмешательства, направленные на борьбу с ранними контрактурами, включая удлинение пяточного сухожилия (ахиллова сухожилия) при эквинусных контрактурах, удлинение подколенного сухожилия при флексионных контрактурах коленного сустава, высвобождение передней бедренной мышцы при флексионных контрактурах бедра и даже иссечение илиотибиального тяжа при абдукторных контрактурах бедра у больных 4–7 лет [25, 26]. Некоторые клиники даже рекомендуют выполнять такие вмешательства до развития контрактур [25, 26]. Однако этот подход был разработан 20–25 лет назад, как попытка сбалансировать мускулатуру при хорошей мышечной силе [25], и в настоящее время широко не практикуется, хотя по-прежнему у него есть свои сторонники.

#### **Промежуточная стадия сохраненной способности к самостоятельному передвижению**

Вмешательства на этой стадии направлены на продление способности больного к самостоятельному передвижению, так как измененные контрактурами суставы могут ограничивать способность к хождению, даже если в целом мускулатура конечностей обладает достаточной силой. Существуют доказательства, позволяющие предположить, что способность к хождению может быть продлена на 1–3 года благодаря хирургическому вмешательству [15, 25–27, 30–32]. Однако

сложно достичь консенсуса в отношении проведения хирургической коррекции контрактур с целью продления способности к самостоятельному передвижению, поскольку сложно объективно оценить полученные результаты. Неоперированные больные, которые не получают кортикостероиды, могут потерять способность к самостоятельному передвижению в любом возрасте. Следовательно, использование среднего возраста, как критерия сравнительной оценки определенного вмешательства, статистически нерелевантно в тех случаях, когда сравнивается небольшое количество больных. Мы обнаружили, что лишь незначительное количество работ посвящено тому факту, что способность к самостоятельному передвижению скорее постепенно снижается на протяжении 1–2 лет, чем внезапно утрачивается. Это затрудняет оценку продления способности больного ходить в случае проведения какого-либо определенного вмешательства. Продление способности к самостоятельному передвижению за счет использования кортикостероидов в настоящий момент еще более увеличивает неопределенность в отношении ценности хирургических вмешательств по поводу контрактур. С учетом вышесказанного можно предложить определенные рекомендации, которые направлены на продление периода ходьбы вне зависимости от кортикостероидной терапии. До принятия решения о проведении хирургического вмешательства необходимо принять во внимание мышечную силу и объем движений в каждом отдельно взятом суставе.

Подходы к хирургическим вмешательствам на нижних конечностях, направленные на поддержание способности ходить, включают билатеральные многоуровневые вмешательства (бедро–колено–голень либо колено–голень) и, редко, унилатеральные одноуровневые вмешательства (голень) при асимметричном вовлечении [15, 25–32]. К оперативным вмешательствам относится удлинение сухожилия, перемещение сухожилия, тендотомия (рассечение сухожилия) наряду с высвобождением сустава из фиброзных контрактур (голень) или удалением плотных фиброзных тяжей (илиотибиальный тяж на латеральной поверхности от тазобедренного сустава до колена). Одноуровневое оперативное вмешательство (например, коррекция эквинусной деформации стопы  $>20^\circ$ ) не показано, если флексионные контрактуры коленных суставов  $10^\circ$  или более, а сила квадрицепса —  $\frac{2}{3}$  от исходной или менее. Эквинусная деформация стопы (хождение на носочках) и варусные деформации (выраженная инверсия) могут быть скорректированы посредством удлинения пяточного сухожилия и переноса сухожилия задней большеберцовой мышцы через межкостную мембрану на дорсолатеральную сторону стопы с целью смены подошвенной флексии-инверсии, обеспечиваемой функцией задней большеберцовой мышцы, на дорсифлексии-эверсию [15, 27–29, 32]. Удлинение подколенного сухожилия, в целом, необходимо в случае, если флексионная контрактура колена превышает  $15^\circ$ .

После удлинения и переноса сухожилия может возникнуть необходимость в послеоперационном гипсовании/шинировании — эту возможность следует детально рассмотреть еще до проведения операции. После тенотомии необходимость в послеоперационном гипсовании/шинировании возникает всегда. Если хирургическое вмешательство выполнено с целью сохранения способности ходить, необходимо, чтобы пациент начал двигаться при помощи приспособления для ходьбы или костылей на первый или второй день после операции для предотвращения дальнейшей атрофии вследствие бездействия мышц нижних конечностей. После хирургического вмешательства больной должен продолжать ходить на протяжении всего периода иммобилизации конечности и реабилитации после снятия гипса. Необходима скоординированная работа команды опытных специалистов, состоящей из хирурга-ортопеда, реабилитолога и специалиста по изготовлению ортезов.

#### **Поздняя стадия сохранной способности к самостоятельному передвижению**

Несмотря на многообещающие предварительные результаты [30–32], хирургические вмешательства на поздней стадии сохранной способности больного к самостоятельному передвижению в целом продемонстрировали свою неэффективность и лишь затрудняли оценку преимуществ, которые дают более своевременные и ранние вмешательства.

#### **Ранняя стадия утраченной способности к самостоятельному передвижению**

В ранней стадии утраченной способности к самостоятельному передвижению в некоторых клиниках больным выполняют расширенные хирургические вмешательства в отношении нижних конечностей и гипсование/шинирование с целью восстановить способность к самостоятельному передвижению в пределах 3–6 мес после потери способности ходить. Однако, в целом, этот подход неэффективен, и его применение в настоящее время не считают целесообразным.

#### **Поздняя стадия утраченной способности к самостоятельному передвижению**

Выраженные, более 30°, эквинусные деформации стопы могут быть скорректированы путем удлинения пяточного сухожилия или тенотомии, а варусные деформации (если таковые имеются) корректируют путем перемещения сухожилия задней большеберцовой мышцы, его удлинением или тенотомией. Подобное вмешательство выполняется для устранения специфических симптоматических нарушений, обычно для облегчения боли и снятия напряжения, для обеспечения больному возможности носить обувь, а также правильно размещать ноги на подставках кресла-каталки [27, 28]. Таким образом, этот подход не рекомендуется для рутинного применения на практике.

### **Вспомогательные приспособления для компенсации функций и адаптации**

АФО не показаны для использования на стадии сохранной способности больного к самостоятельному передвижению, поскольку обычно они ограничивают компенсаторные движения, которые необходимы для эффективного самостоятельного передвижения, создают дополнительную нагрузку весом, что может затруднить передвижение больного, а также усложнять его подъем с пола. В период поздней стадии сохранной способности к самостоятельному передвижению КАФО с фиксированным коленным суставом могут продлить период самостоятельного передвижения, но их использование не расценивается как необходимое.

Использование легковесного ручного приспособления для передвижения на ранней стадии сохранной способности к самостоятельному передвижению является целесообразным, поскольку позволяет ребенку справляться с ситуациями, которые требуют передвижения на большие дистанции и превышают возможности ребенка. На поздней стадии сохранной способности к самостоятельному передвижению необходимым является использование ультралегких ручных кресел-колясок, оснащенных жестким сидением и спинкой, благодаря которым у больного поддерживается симметричность позвоночника и нейтральное положение нижних конечностей (необходимо, чтобы кресло-коляска было оборудовано раздвижными опорами для ног). На ранней стадии утраченной способности к самостоятельному передвижению ручное кресло-каталка с индивидуально подобранным сидением и возможностью регулировки угла наклона спинки может служить в качестве необходимого дополнения к моторизированному креслу-каталке.

По мере общего снижения возможности к передвижению у больного, следует отдавать предпочтение моторизированному креслу-каталке. Следовательно, поставщики реабилитационного оборудования к начальной конфигурации моторизованного кресла-каталки все чаще рекомендуют дополнительные приспособления с моторизованной настройкой положения и индивидуальной регулировкой сидения, которые включали бы подголовник, жесткое сидение и спинку, опоры для латеральной фиксации туловища, механизмы для регулировки углов наклона спинки кресла, высоты сидения и подъема опор для ног (с откидными (в стороны, вверх и вниз) ножными опорами для облегчения перемещения больного в кресло и из него). Некоторые рекомендуют кресла с моторизованным подъемом туловища в вертикальное положение. Дополнительные индивидуально подобранные модификации для кресла могут представлять собой подушки, снижающие давление на голову, направляющие устройства для бедер и откидные аддукторы для коленей.

По мере снижения силы верхних конечностей необходимо обращаться к специалисту по реабилитационному оборудованию с целью выбора методов, компенсирующих утрату функции рук — компьютер-

ных или периферических устройств управления, таких как система управления при помощи касания языком, управление при помощи одной кнопки и автоматически перемещающегося курсора, инфракрасная указка или управление взглядом [33–35].

Другие приспособления для адаптации, которые применяют на поздней стадии сохраненной способности к самостоятельному передвижению и на других стадиях с утраченной способностью к самостоятельному передвижению, могут включать в себя поднимающийся (переносный) наколенный поднос с фиксированным снизу

наполнителем, моделирующим форму подлежащей поверхности, питьевая система для питья без участия рук и/или вращающийся столик (показан в случае, если больному не может поднести руку ко рту, или если сила его бицепса менее 2/5 от исходной), автоматически регулируемая по высоте кровать, оснащенная подушкой или матрасом для снятия давления на голову и позвоночник, приспособления для купания и оборудование для ванных комнат и устройства для транспортировки больного, в том числе гидравлический подъемник, межэтажный лифт (лебедка), тросы для соскальзывания/спуска и другие приспособления для управления окружающей средой.

## Рекомендации в отношении физических нагрузок

Существует ограниченное количество исследований, посвященных изучению вопроса о типе, частоте и интенсивности физических нагрузок, которые являются оптимальными при МДД [36–48]. Многие рекомендации основаны на общеизвестной патофизиологии и исследованиях на животных, которые демонстрируют индуцируемое сокращением повреждение мышцы при дистрофинопатиях [49].

Некоторые клиницисты рекомендуют придерживаться субмаксимального уровня аэробных нагрузок/субмаксимальной мышечной активности, особенно на ранней стадии развития заболевания, когда остаточная сила выше, в то время как другие акцентируют внимание на необходимости избегать перенапряжения и переутомления, которые вызывают слабость [44]. Силовая тренировка высоким сопротивлением и эксцентрические упражнения нецелесообразны на протяжении всей жизни больного в связи с опасностью вызываемого сокращением повреждения мышечного волокна. Во избежание атрофии вследствие бездействия мышц, а также развития других вторичных осложнений, которые отмечаются при отсутствии физической активности, необходимо, чтобы все мальчики, способные к самостоятельному передвижению, или мальчики на ранней стадии потери способности к самостоятельному передвижению регулярно занимались укреплением мышц в субмаксимальном (легком) режиме, в том числе выполняли комплекс упражнений в бассейне и групповые восстанавливающие упражнения рекреационной направленности. Плавание, которое может принести пользу больному благодаря аэробному характеру нагрузки и тренировке респираторной системы, настоятельно рекомендуется больным, начиная с ранней стадии сохраненной способности к самостоятельному передвижению и заканчивая ранней стадией утраченной способности к самостоятельному передвижению. Продолжать заниматься плаванием также можно и на стадии потери способности к самостоятельному передвижению настолько, в зависимости от того, насколько это будет безопасно с медицинской точки зрения. Дополнительную пользу могут принести силовые тренировки малым сопротивлением и улучше-

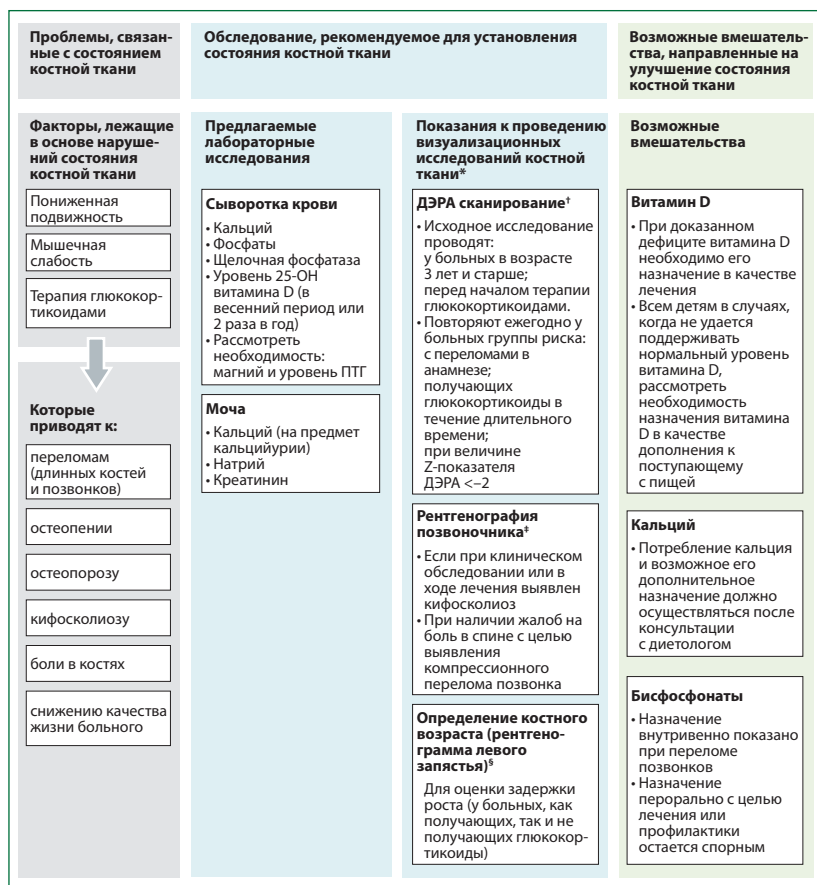


Рис. 1. Тактика ведения в отношении состояния костной ткани

Информация, представленная на этом рисунке, получена не с помощью метода определения целесообразности оценок или вмешательств, разработанного корпорацией RAND и Калифорнийским университетом (Лос-Анджелес) (RAND Corporation—University of California Los Angeles Appropriateness Method), а исключительно в результате обсуждения данного вопроса экспертами. ДЭРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. ПТГ — паратиреоидный гормон. \*Все оценки изображений должны выполняться в учреждении, способном проводить такие исследования и интерпретировать полученные результаты с учетом возраста больного. <sup>†</sup>ДЭРА — лучший (по сравнению с обычной рентгенографией) метод для выявления остеопении или остеопороза. Результаты ДЭРА для оценки минерального содержания костей или состава тела необходимо интерпретировать на основании Z-показателя у детей и T-показателя у взрослых (в сравнении с контрольной группой соответствующего возраста и пола). <sup>‡</sup>Рентгенография позвоночника (задняя/передняя и боковая проекции) применяется при наличии сколиоза, боли в костях и компрессионных переломах. Предпочтительно проводить ее в положении стоя, особенно если клиническим проявлением является боль в костях. Однако, полезная информация может быть получена при проведении исследования в положении сидя — у больных, которые не способны выдерживать нагрузку весом в положении стоя. <sup>§</sup>Определение костного возраста должно выполняться у больных с задержкой роста (рост <5% перцентилей для данного возраста или показателем линейного роста сомнительный). При наличии отклонения от нормы (>2 стандартных отклонений ниже среднего значения) необходимо направление к детскому эндокринологу.

ние функционального состояния верхней части тела. Выраженная мышечная боль или миоглобинурия в течение 24-ч после определенной формы упражнений являются признаком чрезмерной нагрузки и вызванного сокращением повреждения мышцы — в таком случае режим активности должен быть изменен [50].

## Помощь при патологии опорно-двигательного аппарата

### Помощь при патологии позвоночника

У больных, которые не получают глюкокортикоиды, вероятность развития выраженного прогрессирующего сколиоза составляет приблизительно 90% [28, 51], а вероятность компрессионного перелома позвонков, вызванного остеопорозом, мала. Показано, что ежедневная терапия глюкокортикоидами снижает риск развития сколиоза [52, 53], однако риск перелома позвонков возрастает [54, 55]. На данный момент все еще неясно, снижают ли глюкокортикоиды риск развития сколиоза в долгосрочной перспективе, или же просто задерживают его возникновение. К оказанию помощи при патологии позвоночника должен привлекаться опытный спинальный хирург. Данная помощь заключается в мониторинге сколиоза, поддержании симметрии позвоночника и таза, выпрямлении позвоночника за счет оптимизации системы усадки пациента в кресле-каталке, а также (в частности, у больных, принимающих глюкокортикоиды) мониторинге болезненных переломов тел позвонков.

Мониторинг сколиоза должен осуществляться в ходе клинического наблюдения на протяжении стадии сохраненной способности к самостоятельному передвижению, при этом рентгенография позвоночника оправдана только в случае выявления сколиоза. На стадии утраты больным способности к самостоятельному передвижению клиническое обследование на предмет сколиоза является необходимым во время каждого визита такого пациента. Рентгенография всего позвоночника с использованием снимков в переднезадней, а также боковой проекции, показана в качестве основного исследования для всех пациентов, у которых в ближайшее время можно ожидать возникновение зависимости от кресла-каталки. Снимки в переднезадней проекции рекомендуется выполнять ежегодно при искривлении позвоночника менее 15–20°, и каждые 6 мес при искривлении более 20° вне зависимости от терапии глюкокортикоидами, до созревания скелета. Промежуток между проведением рентгенографии более 1 года увеличивает вероятность того, что прогрессирование сколиоза останется незамеченным. После созревания скелета решение о необходимости проведения рентгенографии принимается снова, на основании клинической оценки.

Стабилизация позвоночника выполняется с целью его выпрямления, предотвращения дальнейшей деформации, устранения боли, связанной с переломами позвонков по причине развития остеопороза, а также для замедления угасания функции дыхания [28, 56].

Передняя стабилизация позвоночника при МДД нецелесообразна. Задняя стабилизация позвоночника оправдана только у больных, неспособных к самостоятельному передвижению, у которых искривление позвоночника более 20°, и тех, кто не получают глюкокортикоиды и уже должны достигнуть состояния зрелости позвоночника [28, 57, 58]. У больных, которые получают глюкокортикоиды, хирургическая стабилизация также может быть оправдана в случае, если искривление продолжает прогрессировать, обусловлено переломами позвонков и сохраняющейся болью после оптимизации медикаментозной терапии, для укрепления костей, вне зависимости от зрелости скелета.

При решении вопроса об объеме хирургической стабилизации для коррекции сколиоза в случае, если перекос таза равен более 15°, необходимо выполнять коррекцию и стабилизацию с фиксацией костей, начиная от верхнегрудного отдела и заканчивая крестцом [59, 60]. В случае отсутствия признаков перекоса таза также можно руководствоваться этими рекомендациями, но фиксация до уровня пятого поясничного позвонка будет тоже эффективна. Использование торако-люмбально-сакрального ортеза нецелесообразно в случае, если должна выполняться хирургическая коррекция, однако может рассматриваться в качестве альтернативы для больных, которым невозможно выполнить стабилизацию позвоночника.

### Помощь, направленная на улучшение состояния костной ткани

Поддержание оптимального состояния костной ткани — важная часть помощи больным МДД на протяжении всей их жизни. Опубликованы два предыдущих консенсуса по данному вопросу [61, 62]. На рис. 1 представлены факторы риска, возможные обследования и стратегии лечения для больных МДД. Знание потенциальных проблем, средств для их оценки и возможных вмешательств очень важно, однако предпочтительным является также участие в наблюдении местного специалиста по патологии костной ткани и прохождение эндокринологического обследования. Эта область в настоящее время нуждается в проведении дополнительных исследований для установления критериев наилучшей практики.

### Помощь при переломах

Переломы — частое явление при МДД, и на фоне глюкокортикоидной терапии наблюдается увеличение их частоты возникновения [63]. Принимая во внимание рекомендации руководств по безопасной анестезии при МДД, проведение внутренней фиксации оправдано в случае тяжелых переломов нижних конечностей у больных, способных к самостоятельному передвижению, для обеспечения быстрой реабилитации и максимальной возможности сохранения способности к передвижению. У больных, не способных к самостоятельному передвижению, необходимость во внутренней фиксации не настолько острая. Шинирование

Состояние пациента	Методы обследования, которые рекомендуется проводить при каждом визите в клинику	Частота проведения обследования
Способен к самостоятельному передвижению, возраст 6 лет и старше	ФЖЕЛ в сидячем положении	Как минимум, 1 раз в год
Не способен к самостоятельному передвижению	<ul style="list-style-type: none"> <li>Определение степени насыщения гемоглобина кислородом при помощи пульсовой оксиметрии</li> <li>ФЖЕЛ в сидячем положении</li> <li>ПСВ при кашле</li> <li>Максимальное давление вдоха и выдоха</li> </ul>	Как минимум, 1 раз в 6 мес
Не способен к самостоятельному передвижению плюс любое из следующих состояний: <ul style="list-style-type: none"> <li>подозрение на наличие гиповентиляции</li> <li>ФЖЕЛ &lt;50% от расчетной</li> <li>применение у пациента вспомогательной вентиляции в настоящее время</li> </ul>	Измерение содержания CO <sub>2</sub> в конце спокойного выдоха в период бодрствования с помощью капнографии*	Как минимум, 1 раз в год

■ Рекомендованный метод обследования  
■ Обследование на усмотрение специалиста

**Рис. 2. Обследование дыхательной системы (в условиях стационара) больного мышечной дистрофией Дюшенна**

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких. \*Кроме того, измерение содержания CO<sub>2</sub> в конце спокойного выдоха в период бодрствования у больных с ФЖЕЛ <50% от расчетной также необходимо каждый раз, когда у такого больного выявляют респираторную инфекцию. ПСВ — пиковая скорость выдоха.

либо гипсование необходимо больным, не способным к самостоятельному передвижению, и целесообразно у больных, способных к самостоятельному передвижению, если оно обеспечивает наиболее быстрый и наиболее безопасный путь к быстрому сращению перелома, а также не ограничивает способность больного к передвижению в ходе лечения.

### Помощь при патологии дыхательной системы

Цель оказания помощи в отношении дыхательной системы больного — обеспечить своевременное предотвращение и лечение осложнений. Доказано, что структурированный превентивный подход к оказанию помощи больному с нарушениями дыхания, который включает в себя системы облегчения откашливания и ночную вентиляцию легких, продлевает жизнь таким пациентам [64–66]. По мере ухудшения состояния вследствие прогрессирующей потери силы дыхательных мышц, больные МДД подвержены риску развития респираторных осложнений. К этим осложнениям относится непродуктивный кашель [67–75], снижение вентиляции легких в ночное время, расстройство дыхания во сне и, что немаловажно, дыхательная недостаточность во время бодрствования [76–84].

Руководства по ведению пациентов с нарушениями дыхательной системы при МДД ранее уже публиковались [85]. В состав бригады, занимающейся проблемами со стороны дыхательной системы должен входить врач, а также специалист, обученный навыкам и тактике проведения неинвазивной вентиляции легких (а также использованию связанных с ней интерфейсов) [36, 86–91], техникам поддержания функционального объема легких [92–94], мануальным и механическим методикам облегчения откашливания [95–102]. Ценность обследований и вмешательств должна изменяться по мере изменения состояния пациента (рис. 2 и 3, рамка 1). На стадии сохранной способности к самостоятельному передвижению минимальный объем исследований для оценки функции легких (такая как оценка форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), которую проводят, как минимум, 1 раз в год) позволяет больному ознакомиться с оборудованием, а бригада может оценить максимальные функциональные возможности дыхания, которые достигнуты у данного больного. Основная потребность в оказании пульмонологической помощи возникает в период потери больным способности к самостоятельному передвижению. Раздел, посвященный легкой патологии, включен в рис. 2 первой части данного обзора<sup>5</sup>, и показывает, какие обследования и вмешательства необходимо применять на различных стадиях развития заболевания, а также содержит план действий по оказанию помощи при патологии дыхательной системы, которого следует придерживаться по мере нарастания тяжести заболевания [1]. Несмотря на то, что группа экспертов признает тот факт, что вспомогательная вентиляция посредством трахеотомии может продлевать жизнь больного, предлагаемая ниже схема настоятельно рекомендует отдавать предпочтение неинвазивным вариантам вспомогательной вентиляции. Особое внимание к состоянию дыхательной системы больного необходимо уделять в период, близкий к запланированному хирургическому вмешательству (см. далее).

Иммунизация 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной показана больным в возрасте 2 лет и более. Ежегодная иммунизация тривалентной инактивированной противогриппозной вакциной показана больным 6-месячного возраста и старше. И пневмококковая вакцина, и противогриппозная вакцина являются инактивированными, поэтому их можно назначать больным, получающим глюкокортикоиды, однако иммунный ответ на вакцинацию может быть ослаблен. Современную детальную информацию, касающуюся показаний, противопоказаний и расписания вакцинации, можно получить из различных источников, в том числе в **Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics)** и **Центрах по контролю и профилактике заболеваний (США) — CDC (Centers for Disease Control and Prevention)**.

<sup>5</sup> См. рис. 2 «Стадии заболевания и оказание помощи» в первой части данного обзора, опубликованного в *The Lancet Neurology, Украинское издание* — № 3 (18), 2010, С. 45 (Прим. ред.).

Подробнее об  
**Американской академии педиатрии**  
см. <http://aapredbook.aapublications.org/>

Подробнее об информации  
**Центров по контролю и профилактике заболеваний (США) в отношении вакцинации против гриппа**  
см. <http://www.cdc.gov/flu/>

В период наличия инфекции, в дополнение к методам облегчения откашливанию, которые осуществляются при помощи мануальных и механических средств, необходимо назначение антибиотиков вне зависимости от насыщения крови кислородом в случае, если наличие инфекции подтверждено при посевах, а также без учета результатов посева, если показатель пульсовой оксиметрии остается ниже 95% при нормальных условиях. Дополнительная оксигенотерапия должна применяться с осторожностью, поскольку она, без сомнения, может устранять гипоксемию, но при этом маскирует первопричину ее развития, такую как ателектаз или гиповентиляция. Оксигенотерапия может нарушать функцию дыхательного центра и усиливать гиперкапнию [91, 95, 103]. В случае, если у больного выявлена гипоксемия, которая обусловлена гиповентиляцией, задержкой секрета дыхательных путей и/или ателектазом, необходимо применение ручных и механических методов облегчения откашливанию, а также поддержка неинвазивной вентиляцией [66]. Замена этих методов оксигенотерапией может быть опасна [66].

### Кардиологическая помощь

Патология сердца у больных МДД наиболее часто проявляется в виде кардиомиопатии и/или сердечной аритмии [104–106]. В миокарде, по данным биопсии, выявляются участки гипертрофии миоцитов, атрофии и фиброза [107]. Прогрессирующая кардиомиопатия в настоящее время является основной причиной заболеваемости и смертности при МДД и мышечной дистрофии Беккера, особенно с того времени, когда были достигнуты определенные успехи в лечении патологии мышц и поддержании функции легких [65, 85, 89, 108]. Естественное течение патологии сердца при МДД нуждается в дальнейшем изучении, и, главным образом, необходимо более точное определение момента ее возникновения с помощью более новых технологий визуализации; тем не менее, очевидно, что патология миокарда возникает задолго до появления клинических симптомов [104, 109–112].

При традиционном подходе, когда врач только реагирует на уже возникшие жалобы, больной не проходит обследования у кардиолога вплоть до поздних стадий заболевания, когда клинические проявления кардиальной дисфункции становятся очевидными, что приводит к позднему началу лечения и неблагоприятным исходам [104]. Клинические проявления сердечной недостаточности (усталость, потеря веса, рвота, боль в животе, нарушение сна и неспособность справляться с повседневными видами деятельности) часто остаются нераспознанными до самых поздних стадий заболевания, поскольку приписываются ограничениям, которые связаны с скелетно-мышечной патологией [104].

На сегодняшний день опубликовано два взаимодополняющих руководства по оказанию кардиологической помощи больным МДД [104, 113]. В состав бригады, осуществляющей ведение больного, необходимо включать кардиолога, который должен взаимодействовать



**Рис. 3. Обследование дыхательной системы (в домашних условиях) больного мышечной дистрофией Дюшенна**

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких. SpO<sub>2</sub> — насыщение гемоглобина кислородом по данным пульсовой оксиметрии. ПСВ — пиковая скорость выдоха. \*Все указанные пороговые значения ПСВ при кашле и максимального давления на выдохе применимы к подросткам старшего возраста и взрослым пациентам. <sup>†</sup>Признаки/симптомы гиповентиляции включают усталость, диспноэ, утренние или постоянные головные боли, нарушение сна (частые ночные пробуждения [>3 раз], трудность пробуждения), повышенную сонливость, пробуждение от диспноэ или тахикардии, трудность концентрации внимания, а также частые ночные кошмары. <sup>‡</sup>Настоятельно рекомендована двухканальная оксиметрия-капнография в домашних условиях, однако рекомендуем и другие методики, в том числе оксиметрию во время сна в домашних условиях и полисомнографию. Метод выбора той или иной методики определяется его доступностью в местных условиях, наличием опыта его проведения и личными предпочтениями клинициста.

с больным и его семьей с момента подтверждения диагноза с целью не только обеспечить наблюдение на предмет кардиомиопатии, но и установить взаимоотношения для долгосрочного поддержания оптимального состояния сердечно-сосудистой системы пациента.

Исходное обследование функционального состояния сердца должно быть выполнено при установлении диагноза или же в возрасте до 6 лет, особенно если это возможно без применения седации. Решение вопроса о выполнении обследования у больных младше 6 лет с использованием седации должно приниматься с учетом общего клинического состояния. Рекомендованное проведение эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования при установлении диагноза или в возрасте до 6 лет было признано необходимым, несмотря на то, что патология по данным ЭхоКГ у детей младше 8–10 лет встречается редко. Однако есть случаи, когда патологию все-таки обнаруживают, и это может повлиять на принятие клинических решений, в том числе на решение о начале проведения терапии кортикостероидами или планирование любой анестезии [114]. Исходная ЭхоКГ, полученная в этом возрасте, также позволяет

### Рамка 1. Вмешательства в отношении дыхательной системы, показанные больным мышечной дистрофией Дюшенна

#### Шаг 1: поддержание функционального объема легких/метод глубокого наполнения легких

К поддержанию функционального объема легких/методу глубокого наполнения легких (при помощи самонадувающихся ручных дыхательных мешков или механических инсuffляторов-экссuffляторов) прибегают в тех случаях, когда ФЖЕЛ <40% от расчетной.

#### Шаг 2: методы ручного и механического облегчения откашливания

Данные методы необходимы в случаях, когда:

- имеется респираторная инфекция, а исходный показатель ПСВ при кашле <270 л/мин\*
- исходный показатель ПСВ при кашле <160 л/мин или максимальное давление выдоха <40 см водного столба
- исходная ФЖЕЛ <40% от расчетной или <1,25 л у подростков старшего возраста/взрослых

#### Шаг 3: вентиляция легких в ночное время

Вентиляция легких в ночное время<sup>†</sup> показана больным, у которых имеются какие-либо из нижеперечисленных нарушений:

- признаки или симптомы гиповентиляции (особенно высок риск у больных с ФЖЕЛ <30% от расчетной)
- исходный показатель SpO<sub>2</sub> <95% и/или содержание CO<sub>2</sub> в крови или в конце спокойного выдоха >45 мм рт. ст. в период бодрствования
- индекс апноэ-гипопноэ по данным полисомнографии >10 в час, либо 4 или больше случаев, когда регистрировался показатель SpO<sub>2</sub> <92%, либо показатель SpO<sub>2</sub> падал как минимум на 4% за один час сна

В идеале, методы поддержания функционального объема легких и облегчения откашливания должны всегда предшествовать началу проведения неинвазивной вентиляции легких.

#### Шаг 4: вентиляция легких в дневное время

Больным, которые уже используют вспомогательную вентиляцию легких в ночное время, показана дневная вспомогательная вентиляция<sup>‡</sup> в случае:

- если больной сам испытывает потребность в продолжении ночной вентиляции легких в часы бодрствования
- наличия нарушений глотания вследствие диспноэ, которая облегчают при помощи вспомогательной вентиляции
- неспособность произнести предложение целиком без отдышки и/или:
- имеются симптомы гиповентиляции в сочетании с исходным показателем SpO<sub>2</sub> <95% и/или содержанием CO<sub>2</sub> в крови либо в конце спокойного выдоха >45 мм рт. ст. в период бодрствования

Непрерывная неинвазивная вспомогательная вентиляция легких (с механическим вспомогательным облегчением откашливания) может способствовать эндотрахеальной экстубации у больных, которые были интубированы в период острого заболевания или анестезии, с последующим полным отказом от интубации и переходом на ночную неинвазивную вспомогательную вентиляцию легких, если она применима.

#### Шаг 5: трахеотомия

Показания к проведению трахеотомии включают:

- необходимость ее проведения по мнению больного и лечащего врача<sup>§</sup>
- у данного пациента неинвазивная вентиляция легких неэффективна
- отсутствие возможности обеспечить проведение больному неинвазивной вентиляции легких в условиях местной медицинской инфраструктуры
- три неудачных попытки экстубации во время критического периода заболевания, несмотря на положительный эффект применения неинвазивной вентиляции и механического облегчения откашливания
- невозможность предотвратить аспирацию секрета в легкие при помощи неинвазивных методов облегчения откашливания и падение насыщения гемоглобина кислородом ниже 95% или же исходное состояние пациента требует частого прямого санирования трахеи через трахеостому

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких. SpO<sub>2</sub> — насыщение гемоглобина кислородом по данным пульсовой оксиметрии. ПСВ — пиковая скорость выдоха. \*Все указанные пороговые значения ПСВ при кашле и максимального давления на выдохе применимы к подросткам старшего возраста и взрослым пациентам. <sup>†</sup>Рекомендуется для использования в ночное время: неинвазивная вентиляция легких устройствами с циклическим двухуровневым давлением, либо вентиляторы с циклически меняющимся объемом, либо вентиляторы, сочетающие объем и давление. В двухуровневом режиме вентиляции или в режиме поддержания давления необходимо установить с запасом частоту дыхательных движений. Рекомендованные интерфейсы содержат в комплекте назальную маску или назальную подушку. Могут быть использованы и другие интерфейсы, при этом каждый из них имеет свои потенциальные преимущества. <sup>‡</sup>Рекомендуется для использования в дневное время: неинвазивная вентиляция при помощи портативных вентиляторов с циклически меняющимся объемом или объемом-давлением; в качестве альтернативы можно использовать двухуровневые устройства. Для использования в дневное время вместе с портативными вентиляторами с циклически меняющимся объемом или объемом-давлением настоятельно рекомендуется интерфейс в виде загубника/для дыхания через рот, однако могут быть использованы и другие комбинации вентилятор-интерфейс в зависимости от предпочтений клинициста и для комфорта больного. <sup>§</sup>Тем не менее, эксперты рекомендуют длительное (до 24 ч/сут) применение неинвазивной вентиляции легких в случаях, когда это позволяет клиническая ситуация.

выявлять анатомические аномалии (например, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, незарощенный артериальный проток), которые могут повлиять на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в долгосрочной перспективе.

Минимум необходимых исследований должен включать электрокардиограмму (ЭКГ) и неинвазивное визуализирующее исследование сердца (то есть ЭхоКГ), но может и не ограничиваться только этими методами. Обследование функционального состояния сердца должно проводиться, как минимум, один раз в два года по достижению больным возраста 10 лет. Ежегодные полные кардиологические обследования должны начинаться в возрасте 10 лет, либо при появлении симптомов или признаков сердечной патологии, если они возникают раньше. Выявление нарушений функции желудочков по данным неинвазивных визуализирующих исследований сердца дает основание для более частого наблюдения больного (не реже 1 раза в 6 мес) и должно побуждать к началу проведения у него медикаментозной терапии, вне зависимости от возраста, в котором эти нарушения были выявлены [104, 113].

В качестве терапии первой линии следует рассмотреть назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Назначение блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -блокаторов) и диуретиков также целесообразно; необходимо придерживаться опубликованных руководств по ведению больных с сердечной недостаточностью [104, 113, 115–118]. Последние данные, полученные в результате проведения клинических испытаний, свидетельствуют в пользу того, чтобы начинать лечение кардиомиопатии, ассоциированной с МДД, до появления признаков дисфункции. Ожидаются результаты дальнейших исследований, которые позволили бы дать еще более обоснованные рекомендации [108, 119–123].

При выявлении нарушений сердечного ритма или наличии такого рода жалоб со стороны пациента, необходимо как можно скорее провести холтеровский мониторинг или ивент-мониторинг<sup>6</sup>, а также начать лечение [124–127]. Синусовая тахикардия — частое явление при МДД, но также отмечается при систолической дисфункции. Впервые возникшая синусовая тахикардия при отсутствии явной причины должна побуждать к проведению немедленного обследования, в том числе исследования функции левого желудочка.

Больные, которые получают глюкокортикоиды, нуждаются в дополнительном мониторинге в отношении нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно на предмет артериальной гипертензии, из-за которой может потребоваться коррекция дозы глюко-

кортикоидов (см. табл. 2 части 1 этого обзора<sup>7</sup>) [1]. При системной артериальной гипертензии требуется назначение лечения.

Предупреждение системных тромбоэмболических явлений при помощи терапии антикоагулянтами может быть рассмотрено в случае развития тяжелых нарушений сердечных функций, но нецелесообразно на более ранних стадиях. Польза от применения имплантируемого сердечного дефибриллятора еще не доказана и требует проведения дальнейших исследований.

Поскольку [среди пациентов с МДД] имеется определенное количество осложнений и случаев смерти в связи с кардиомиопатией, несомненно, требуется проведение дополнительных исследований не только для выяснения естественного течения болезни, но также и для разработки методов лечения, учитывающих специфику миокарда с дефицитом дистрофина. Для торможения патологического процесса, лежащего в основе заболевания, необходимо проведение дальнейших исследований медикаментозных подходов, направленных на раннее вмешательство. В связи с общим улучшением физической формы больных МДД, в будущем может потребоваться применение такого вмешательства, как трансплантация сердца.

### **Нутрициологическая помощь, поддержание функции глотания, ЖКТ и речевых функций**

У больных МДД может иметь место повышенный риск как недостаточного/несбалансированного питания, так и риск набора избыточной массы тела/ожирения в разном возрасте и при разных обстоятельствах в дополнение к недостатку калорий, белка, витаминов, минералов и жидкости. На более поздних стадиях слабость мышц глотки приводит к дисфагии и дальнейшему усугублению проблемы питания, а постепенное ослабление дыхательной мускулатуры в сочетании с недостаточным пероральным потреблением нутриентов может приводить к значительной потере массы тела и вызывать необходимость рассмотреть вариант кормления через зонд. Запор также может встречаться у больных более старшего возраста и послеоперационных больных. По мере улучшения выживаемости пациентов с МДД, появляются другие сообщения о развитии осложнений, в том числе дилатации желудка и кишечника, связанных с заглатыванием воздуха при использовании аппарата искусственной вентиляции легких, или реже — замедление опорожнения желудка и кишечная непроходимость. По мере прогрессирования данного состояния визит к диетологу или нутрициологу, специалисту по патологии глотания/логопеду, а также гастроэнтерологу необходим по следующим причинам: 1) для обучения больного поддержанию оптимального режима питания с целью предотвращения как

<sup>6</sup> Ивент-мониторинг (event monitoring или event recording) — еще один метод амбулаторной записи электрической активности сердца, сходный с проведением холтеровского мониторинга наличием портативного устройства, записывающего ЭКГ пациента. Однако, в отличие от «холтера», запись ЭКГ проводится не постоянно, а только в те моменты, когда пациент ощущает интересующие врача симптомы и самостоятельно запускает процесс записи (Прим. ред.).

<sup>7</sup> См. табл. 2 «Рекомендуемая тактика наблюдения и вмешательства при развитии побочных эффектов, связанных с приемом глюкокортикоидов» в части 1 обзора, опубликованного в *The Lancet Neurology, Украинское издание* — № 3 (18), 2010, С. 51–52 (Прим. ред.).

недостаточного/несбалансированного питания, так и набора избыточной массы тела/ожирения, а также обеспечения больного сбалансированной полноценной диетой (посредством введения зондового питания, в случае необходимости); 2) для мониторинга и лечения нарушений функции глотания (дисфагии) с целью предотвращения аспирации и похудания, а также для оценки и лечения нарушений, связанных с задержкой развития речевых функций; и 3) для лечения распространенных расстройств, таких как запор и гастроэзофагеальный рефлюкс с помощью медикаментозных и немедикаментозных средств.

### Нутрициологическая помощь

Необходимо поддержание оптимального состояния питания, которое определяют по массе тела для определенного возраста или индексу массы тела для определенного возраста в пределах от 10-го до 85-го перцентиля **национальной по возрастной таблице массы тела**. Недостаточность питания может отрицательно влиять почти на все системы органов. С момента установления диагноза и на протяжении всей жизни пациента следует стремиться к упреждающему ведению больного и предотвращению недостаточного/несбалансированного питания или набора избыточной массы тела/ожирения. Показатели, которые необходимо отслеживать и поводы для направления больных МДД к специалисту-диетологу/нутрициологу описаны в рамке 2 [128–132]. Диета должна быть проанализирована в отношении сбалансированности по энергетической ценности, белку, жидкости, кальцию, витамину D и другим нутриентам. Мы рекомендуем обязательное назначение всем больным ежедневно мультивитаминных добавок с витамином D и минералами. По индивидуальным показаниям можно провести компьютерный анализ нутриентов диеты больного для выявления потенциальных потребностей организма больного в определенных продуктах питания или пищевых добавках. В случае подозрения на наличие недостаточного/несбалансированного питания или при затруднениях с кормлением, можно определить концентрацию витаминов в сыворотке крови и порекомендовать такому пациенту прием соответствующих добавок. Нутрициологические рекомендации с учетом методов поддержания оптимального состояния костной ткани представлены на рис. 1.

### Поддержание функции глотания

Клиническое исследование функции глотания показано в случае непредусмотренного снижения массы тела на 10% или больше, или уменьшения ожидаемой прибавки веса с учетом возраста. Удлинение времени приема пищи (>30 мин), усталость, которой сопровождается прием пищи, избыточное проливание пищи (питья), вытекание слюны изо рта, скопление пищи за щеками или любые другие клинические проявления дисфагии, такие как персистирующий кашель, поперхивание, подавливание или kloкочущий звук во время

еды/питья требуют направления на обследование [133]. Развитие аспирационной пневмонии, необъяснимое ухудшение легочных функций или лихорадка неясного происхождения могут быть проявлениями потенциально опасных нарушений глотания и требуют проведения обследования. При этом могут быть задействованы дополнительные факторы, способствующие потере массы тела и связанные с осложнениями в других системах, таких как сердечно-сосудистая и дыхательная.

У больных с клиническими указаниями на возможную аспирацию и нарушение моторики глотки, необходимо проведение видеофлюороскопического исследования процесса глотания (также именуемое модифицированным глотанием бариевой смеси) [134]. Целесообразно применение вмешательств, направленных на улучшение функции глотания, а также на компенсацию утраты функции глотания. Подобные вмешательства должен осуществлять специалист по нарушениям речи и языковой сферы, который обладает необходимой подготовкой и опытом лечения орофарингеальной дисфагии, а также может оценить, насколько целесообразно проведение вмешательства, и осуществить индивидуализированный план лечения дисфагии, направленный на максимальное сохранение функции глотания.

По мере прогрессирования заболевания большинство больных испытывают все большие трудности в процессе жевания, и впоследствии, в молодом взрослом возрасте у них появляются трудности с фарингеальной фазой глотания [135–140]. Симптомы дисфагии могут развиваться постепенно, и больные могут не всегда замечать орофарингеальную дисфагию и не всегда сообщать о ней при опросе [140]. Это приводит к риску развития таких осложнений как аспирация и неспособность потреблять достаточное количество жидкости и калорий, которые необходимы для поддержания массы тела [135–139]. Снижение массы тела у больного может быть также связано с неспособностью прикладывать все большие усилия при дыхании [135–139].

Когда поддерживать массу тела больного и поступление жидкости в организм с помощью пероральных средств становится невозможно, необходимо предложить гастростомию. При обсуждении данного вопроса с другими специалистами и семьей больного необходимо объяснять потенциальный риск и преимущества этой процедуры. Гастростома может быть установлена эндоскопически либо путем открытого хирургического вмешательства с учетом анестезиологических и этических соображений, а также личных предпочтений больного и предпочтений его семьи [141].

### Поддержание функции ЖКТ

Запор и гастроэзофагеальный рефлюкс — два наиболее распространенных желудочно-кишечных расстройств, которые встречаются в клинической практике у детей с МДД [133, 142, 143]. При остром запоре или каловом завале у больного необходимо применение

Подробнее о **национальной по возрастной таблице массы тела (США)** см. <http://www.cdc.gov/growthcharts/>

размягчителей каловых масс, слабительных и стимуляторов перистальтики. Эпизодически может потребоваться применение клизм. Ежедневное использование слабительных средств, таких как магнезия гидроксид, лактулоза или полиэтиленгликоль необходимо при наличии постоянных симптомов. В случае персистирующего запора необходимо выяснить, потребляет ли больной необходимое количество свободной жидкости и принять соответствующие меры по коррекции. В случаях калового завала, польза метода пальцевого удаления в состоянии седации или под общим наркозом сомнительна. До рассмотрения возможности ручного удаления завала можно пробовать назначать клизмы, стимулирующие слабительные, такие как дулолак и сенна, а также размягчители каловых масс. Молочные и мелассовые клизмы не рекомендуются для применения у пациентов детского возраста. Применение пищевых добавок, содержащих пищевые волокна, при хроническом или выраженном запоре могут усугубить симптоматику, особенно если количество потребляемой жидкости при этом не увеличивается.

Гастроэзофагеальный рефлюкс обычно лечат ингибиторами протонного насоса или антагонистами H<sub>2</sub> рецепторов в сочетании со вспомогательной терапией прокинетики, сукральфатом и нейтронизирующими антацидами. Распространенной практикой является назначение ингибиторов кислотообразования у детей, которым проводят кортикостероидную терапию, либо оральных бисфосфонатов для предотвращения таких осложнений как гастрит и профилактики рефлюкс-эзофагита. Больному, у которого имеются симптомы, позволяющие предположить рефлюкс, необходимо рекомендовать проведение нутрициологических вмешательств.

### Помощь при нарушениях речи и языковой сферы

В детском возрасте при различной выраженности задержки освоения речи и дефиците речевых навыков задержка достижения ранних этапов развития речи — распространенное явление у мальчиков, которые страдают МДД [144]. Направление к специалисту по патологии речи и языковой сферы на обследование и лечение необходимо при подозрении на затруднения развития речи, либо при постоянных затруднениях с пониманием речи или оральной экспрессии. Упражнения на оральную моторику и методы улучшения артикуляции необходимы для мальчиков младшего возраста, страдающих МДД, с гипотонией, а также у больных более старшего возраста с угасающей силой периоральной мускулатуры и/или нарушением разборчивости речи. Для больных более старшего возраста целесообразно применение методов компенсации, тренировки голоса и усиления речи в случае, если разборчивость речи страдает в связи с проблемами респираторной поддержки речи и недостаточной силой голоса. При нарушениях речевой продукции в любом возрасте может быть целесообразно оценить необходи-

мость оказания помощи с целью для обеспечения речевой коммуникации.

### Тактика в отношении болевого синдрома

При МДД наблюдается болевой синдром различной степени выраженности [145, 146]. Эффективная борьба с болью требует точного определения причины ее возникновения. Вмешательства, которые направлены на борьбу с болевым синдромом, включают физическую терапию, коррекцию позы, соответствующие индивидуально подобранные ортезы, кресла-каталки, модернизированные кровати и медикаментозные подходы (например, применение миорелаксантов и противовоспалительных препаратов). При медикаментозных вмешательствах необходимо принимать во внимание возможные взаимодействия с другими лекарствами (например, со стероидами и нестероидными противовоспалительными средствами), а также их побочные действия, особенно те, которые могут негативно влиять на сердечную и дыхательную функции. В небольшом количестве случаев может быть показано ортопедическое вмешательство — при устойчивом болевом синдроме который можно устранить хирургическим путем. Боль в спине, особенно при лечении глюкокортикоидами, является показанием к проведению тщательного осмотра для выявления переломов позвонков; при таких переломах наблюдается хорошая реакция на терапию бисфосфонатами и/или кальцитонином [147, 148]. Необходимо исследовать, какие вмешательства, направленные на борьбу с болью, эффективны на протяжении всей жизни больного МДД [146, 149, 150].

### Что нужно учитывать при проведении хирургических вмешательств

При различных ситуациях, связанных с МДД (биопсия мышц, хирургические вмешательства по поводу суставных контрактур, хирургические вмешательства на позвоночнике, гастростомия), а также не связанных с МДД (острые интеркуррентные события, требующие хирургического вмешательства), может потребоваться проведение общего наркоза. Существует несколько сложностей, характерных для данного заболевания, которые необходимо принять во внимание при планировании безопасного хирургического вмешательства. Хирургическое вмешательство больному МДД должно быть выполнено в клинике с полным спектром медицинских услуг, которое имеет опыт работы с такими больными. Кроме того, как и в любой другой ситуации, когда больной находится на долговременной терапии кортикостероидами, должна быть принята во внимание необходимость стероидного «прикрытия» на период хирургического вмешательства [151].

### Средства для наркоза

В связи с риском развития реакций, подобных злокачественной гипертермии (malignant hyperthermia-like reactions) и рабдомиолиза при использовании ингаляционных средств для наркоза (таких как галотан и изо-

## Рамка 2. Мероприятия, направленные на улучшение состояния больного с недостаточным или избыточным весом

### Регулярный контроль:

- массы тела\*
- динамики роста у больных, способных к самостоятельному передвижению (измеряется каждые 6 мес)
- размаха рук/длины сегментов у больных, неспособных к самостоятельному передвижению<sup>†</sup>

### Направление на нутрициологическое/диетологическое обследование:

- при установлении диагноза
- перед началом глюкокортикоидной терапии
- при наличии у больного дефицита веса (<10 перцентиль для соответствующего возраста)<sup>‡</sup>
- если больной находится в зоне риска по набору избыточного веса (85–95 перцентиль для соответствующего возраста)<sup>‡</sup>
- при наличии у больного избыточного веса (>95 перцентиль для соответствующего возраста)<sup>‡</sup>
- в случае непредусмотренного снижения или увеличения массы тела
- в случае недостаточного набора массы тела
- если планируется проведение объемного хирургического вмешательства
- если у больного хронический запор
- при наличии дисфагии

Национальные руководства и рекомендации по диете для людей с недостаточным и избыточным весом можно найти в справочнике R. E. Kleinman [128]; доступ к ним также можно часто получить в благотворительных учреждениях/ассоциациях, занимающихся заболеваниями сердца и сахарным диабетом. \*У больных, неспособных к самостоятельному передвижению, необходимо сначала определить вес кресла-каталки, а затем массу тела больного и этого кресла-каталки, либо сначала определить вес лица, которое осуществляет уход за больным, а затем и вес больного, который [при взвешивании] может находиться на руках у данного лица. <sup>†</sup>В случае, если у больного выявлен сколиоз, необходимо при наличии возможности измерить размах рук. <sup>‡</sup>Вывод об избыточной/недостаточной массе тела больного делается на основании перцентильных таблиц для данной местности по индексу массы тела пациента (возможной альтернативой могут быть по возрасту показатели массы тела, если рост больного измерить невозможно). При МДД соотношение тканей изменено вследствие относительно более низкой массы безжировой ткани, которая имеет место при данном заболевании, и относительно более высокой массы жировой ткани [129].

флуран), настоятельно рекомендуется применять исключительно методы полного внутривенного наркоза [152, 153]. Деполяризующие мышечные релаксанты, такие как суксаметония хлорид, абсолютно противопоказаны в связи с риском развития летального исхода [152, 153].

### Кровопотеря

Для того, чтобы свести к минимуму интраоперационную кровопотерю и ее последствия, при объемных хирургических вмешательствах, таких как стабилизация

позвоночника, необходимо использовать анестетики с легким гипотензивным действием, кристаллоидные костные аллотрансплантаты, а также методы сохранения и реинфузии собственных клеток крови. Для уменьшения интраоперационного кровотечения могут быть рассмотрены и другие вмешательства, такие как применение аминокaproновой кислоты или транексамовой кислоты [154]. Антикоагулянтная терапия в послеоперационном периоде при помощи гепарина и/или ацетилсалициловой кислоты нецелесообразна. Может быть показано использование компрессионных чулков или методов последовательной компрессии (sequential compression) для предотвращения тромбоза глубоких вен.

### Сердечно-сосудистая система

Перед проведением общего наркоза необходимо выполнить ЭхоКГ и ЭКГ. Эти исследования также необходимо выполнять при запланированном проведении седации с нарушением сознания или местной анестезии в случае, если предыдущее исследование выполнялось более 1 года тому назад, или в случае, если в предыдущие 7–12 мес при проведении ЭхоКГ была выявлена патология. В случае планируемой местной анестезии ЭхоКГ необходимо проводить при условии ранее выявленной патологии.

### Дыхательная система

Респираторные вмешательства направлены на поддержание оптимального состояния дыхательной системы во время индукции, поддержания и выведения больного из состояния седации или общего наркоза. Их планируют, в частности, с целью снижения риска развития послеоперационного ателектаза, пневмонии и осложнений при постпроцедурной экстубации трахеи [153]. Этими целями можно достичь, если у пациентов с выраженной слабостью дыхательной мускулатуры (на которую указывают подпороговые результаты предоперационных легочных функциональных тестов) применять после хирургического вмешательства неинвазивную вспомогательную вентиляцию легких и методы облегчения откашливания.

Дооперационное практическое обучение и послеоперационное использование техник ручного и механического облегчения откашливания необходимы больным, у которых исходный показатель пиковой скорости выдоха (ПСВ) при кашле менее 270 л/мин, или больным, у которых исходное максимальное давление выдоха менее 60 см водного столба (эти пороговые уровни ПСВ и максимального давления выдоха применимы к больным старшего подросткового и взрослого возраста) [155]. Настоятельно рекомендуется дооперационное практическое обучение и послеоперационное применение неинвазивной вентиляции легких у больных с исходными показателями ФЖЕЛ менее 50% от должного уровня, а также совершенно необходимо больным с ФЖЕЛ менее 30% от должного уровня [155]. Спирометрическая стимуляция (incentive spirometry) не показана в связи с по-

тенциально низкой эффективностью у больных со слабостью дыхательных мышц и наличием более предпочтительных альтернатив, таких как механическая инсuffляция-экссuffляция. После тщательной оценки риска и пользы вмешательства, больные с выраженной слабостью дыхательных мышц могут быть прооперированы несмотря на повышенный риск в случае, если до проведения операции их в достаточной мере обучили владению техниками неинвазивной вентиляции легких и методам облегчения откашливания [156, 157].

### Что нужно учитывать при оказании неотложной помощи

Принимая во внимание вовлеченность различных систем при МДД, при неотложной госпитализации больного следует учесть множество факторов. С самого начала необходимо предоставить персоналу, оказывающему неотложную помощь, полную информацию о диагнозе пациента, принимаемых в настоящее время лекарственных препаратах, состоянии дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также о связанных [с основным заболеванием] соматических расстройствах. Поскольку многие медицинские работники не осведомлены о существующих стратегиях ведения МДД, то при оказании неотложной помощи необходимо проинформировать их об ожидаемой на сегодняшний день продолжительности жизни и возможном хорошем качестве жизни пациентов с МДД, чтобы избежать нигилистического подхода к лечению таких пациентов<sup>8</sup>. Их следует также проинформировать о долговременном применении глюкокортикоидов (в случае наличия такового), а также о сопутствующем ему риске снижения реакции на стресс, риске маскированной инфекции и о возможном образовании язв в желудке. Риск развития дыхательной недостаточности во время интеркуррентной инфекции высок у тех больных, у которых параметры функционального состояния функции дыхания находятся на границе нормы и патологии. Крайне важно соблюдать осторожность при использовании опиатов и других седативных препаратов, также как и при использовании кислорода без искусственной вентиляции легких (из-за риска развития гиперкапнии). Если ночная вентиляция уже применяется у больного, то доступ к аппарату для вентиляции просто необходим при каждом неотложном состоянии или вмешательстве. В тех случаях, когда больные уже используют искусственную вентиляцию легких, необходимо как можно быстрее связаться с бригадой, которая обеспечивает респираторную помощь данному пациенту. Важно помнить о риске аритмии и кардиомиопатии. Сложности в отношении анестезии, как уже упоминалось ранее, должны приниматься во внимание во всех случаях, когда необходимо проведение хирургического вмешательства или седации.

<sup>8</sup> Авторы имеют ввиду необходимость избегать отношения к таким пациентам, как к безнадежным и убежденности в том, что не нужно прилагать особых усилий при оказании им помощи (Прим. ред.).

### Стратегия поиска и критерии отбора

Поиск рецензируемых литературных источников осуществлялся по ключевым словам «Duchenne» (Дюшенн) или «muscular dystrophy» (мышечная дистрофия), или обоим словам вместе, в сочетании с одним из 410 других поисковых терминов, имеющих отношение к полному списку инструментов для оценки показателей и вмешательств, используемых при ведении МДД. Полный список терминов, использованных при поиске, доступен по запросу. Были использованы следующие базы данных: Medline, Embase, Web of Science и Cochrane Library. Первоначальными критериями включения являлись: наличие резюме исследования, проведенного на человеке, опубликованных на английском языке в период с 1986 по 2006 гг. Каждая рабочая группа в процессе обсуждения, заключительной оценки и при написании рекомендаций использовала также наиболее важные статьи, относящиеся к их дисциплине, опубликованные до 1986 г., а также в период с 2007 до середины 2009 гг.

### Заключение

Этот обзор является результатом первого международного сотрудничества уникальной по численности группы экспертов по ведению больных МДД, направленного на создание всеобъемлющих рекомендаций по оказанию помощи при МДД. Эта работа была подкреплена точным методом, — методом определения целесообразности оценок или вмешательств, разработанным корпорацией RAND и Калифорнийским университетом (Лос-Анджелес) (RAND Corporation–University of California Los Angeles Appropriateness Method) [2] — который расширяет возможности для принятия консенсуса, позволяя не только установить параметры оптимальной помощи, но и выявить области, где существует неопределенность, требующая дальнейшей работы.

Модель помощи, которая возникла в процессе оценивания исследований и вмешательств для МДД, акцентирует внимание на важности оказания многопрофильной помощи для больных МДД. Например, вопрос о назначении физиотерапии, реабилитации и ортопедической помощи при наличии контрактур (там, где это необходимо) нужно анализировать в целом, с учетом воздействия кортикостероидов, которое у большинства мальчиков оказывает значительное влияние на силу и функцию мышц. Рекомендации по различным специальностям во второй части этого обзора представлены именно в этом контексте.

В этой [второй] части обзора описаны четко разграниченные по стадиям исследования и вмешательства при кардиальных и респираторных осложнениях, которые распространены при МДД, а также очерчены рамки, в которых оказание помощи при данных осложнениях безопасно. Респираторные вмешательства, в частности, проведение искусственной вентиляции легких в ночное

время, играют огромную роль в выживании больных МДД [65, 66]. Также имеются предварительные данные, что значительное влияние на выживаемость оказывает быстрота выявления и лечения случаев ухудшения состояния сердечно-сосудистой системы [у больных МДД] [119, 121]. Ожидается проведение дальнейших клинических испытаний для определения оптимального времени начала активного лечения сердечно-сосудистой патологии. Между тем, представленные здесь рекомендации согласуются с ранее опубликованными руководствами [113, 115], и, что наиболее важно, акцентируют внимание на все большей необходимости активного привлечения кардиолога на всех стадиях заболевания.

В других областях, включая помощь при осложнениях со стороны желудочно-кишечного тракта, до сегодняшнего дня было проделано меньше работы, но мы пришли к заключению о том, насколько важен превентивный подход в этой сфере. Необходима все большая настороженность в отношении возможного развития желудочно-кишечных осложнений при МДД; до сих пор эта область относительно плохо изучена и только выиграет при проведении в будущем исследований в растущей популяции взрослых больных МДД, что позволит оценить бремя патологии желудочно-кишечного тракта у этих больных, а также определить оптимальный объем помощи.

Сегодня, как никогда ранее, мы возлагаем надежды на появление методов лечения МДД, которые базируются на молекулярных основах заболевания. В то же время, эти рекомендации по оказанию помощи разработаны при поддержке и участии всех заинтересованных сторон, имеющих отношение к МДД, для того, чтобы специалисты использовали эти рекомендации и сейчас, и в будущем, в качестве эталона для упреждающего планирования, надлежащего наблюдения и проведения вмешательств во всех сферах этого сложного заболевания. Надеемся, что эти рекомендации послужат катализатором для повышения уровня в оказании помощи больным МДД во всем мире.

#### Вклад авторов

Все авторы внесли свой интеллектуальный вклад в планирование исследования, сбор, создание и интерпретацию данных, написание обзора, а также принятие решения о публикации. К. Bushby (при помощи R. Finke) написала и отредактировала черновую вариант обзора, и приняла его окончательную версию. D.J. Birnkrant, L.E. Case, L. Cripe, S. Pandya и C. Constantin принимали участие в поиске литературы.

#### Конфликт интересов

К. Bushby является консультантом Acceleron, AVI, Debiopharm, Prosensa и Santhera. L.E. Case получала гонорары от Genzyme Corporation, участвовала в исследованиях, поддерживаемых Genzyme Corporation, PTC Therapeutics, Leal Foundation и Families of Spinal Muscular Atrophy, получила грант от National Skeletal Muscle Research Center и является членом Pompe Registry Board of Advisors. Все остальные авторы не имеют конфликта интересов.

#### Благодарности

Мы благодарим Р. Eubanks, А. Kenneson, А. Vatave (CDC); А. Cyrus и E. Levy (Oak Ridge Institute for Science and Education); В. Bradshaw, Н. Desai, Р. Haskell, Е. Hunt, А. Marsden, С. Muse и L. Yuson (Booz/Allen/Hamilton); и В. Tseng (Massachusetts General Hospital, Harvard Medical

School) за их вклад в это исследование и подготовку рукописи. Мы также благодарим нижеследующие организации за их сотрудничество в ходе исследования: Muscular Dystrophy Association, National Institute on Disability and Rehabilitation Research, Parent Project Muscular Dystrophy и TREAT-NMD (EC036825). Кроме того, мы благодарим М. Levine, М. Mascarenhas и М. Thayu (Children's Hospital of Philadelphia) за их участие в дискуссиях о здоровье опорно-двигательного аппарата; и G. Carter, J. Engel (University of Washington), Н. Posselt (Montrose Access, Australia), и С. Trout (University of Iowa Children's Hospital) за их совет о контроле боли. CDC предоставили поддержку путем финансирования проекта, создания его дизайна, сбора, анализа и интерпретации данных и подготовки рукописи. Результаты исследования и выводы, представленные в этом обзоре, отражают точку зрения авторов и не обязательно представляют официальную позицию CDC.

#### Литература

- 1 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2009; published online Nov 30. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
- 2 Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MS, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001.
- 3 Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989; 39: 475–81.
- 4 Johnson EW, Walter J. Zeiter Lecture: pathokinesiology of Duchenne muscular dystrophy: implications for management. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58: 4–7.
- 5 Sutherland DH, Olshen R, Cooper L, et al. The pathomechanics of gait in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 3–22.
- 6 Archibald KC, Vignos PJ Jr. A study of contractures in muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1959; 40: 150–57.
- 7 Johnson ER, Fowler WM Jr, Lieberman JS. Contractures in neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 807–10.
- 8 Hsu JD, Furumasa J. Gait and posture changes in the Duchenne muscular dystrophy child. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 288: 122–25.
- 9 McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74 (suppl): S70–92.
- 10 Dubowitz V. Progressive muscular dystrophy: prevention of deformities. *Clin Pediatr (Phila)* 1964; 12: 323–28.
- 11 Dubowitz V. Prevention of deformities. *Isr J Med Sci* 1977; 13: 183–88.
- 12 Fowler WM Jr. Rehabilitation management of muscular dystrophy and related disorders: II. Comprehensive care. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63: 322–28.
- 13 Vignos PJ Jr. Physical models of rehabilitation in neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 1983; 6: 323–38.
- 14 Siegel IM, Weiss LA. Postural substitution in Duchenne's muscular dystrophy. *JAMA* 1982; 247: 584.
- 15 Vignos PJ, Wagner MB, Karlinchak B, Katirji B. Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular dystrophy. Experience at the University Hospitals of Cleveland. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 1844–52.
- 16 Vignos PJ Jr. Rehabilitation in progressive muscular dystrophy. In: Licht S, ed. *Rehabilitation and medicine*. New Haven, CT: Elizabeth Licht, 1968.
- 17 Hyde SA, Floystrup I, Glent S, et al. A randomized comparative study of two methods for controlling Tendo Achilles contracture in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 257–63.
- 18 Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Dubowitz V. Prevention of deformity in Duchenne muscular dystrophy. A prospective study of passive stretching and splintage. *Physiotherapy* 1981; 67: 177–80.
- 19 McDonald CM. Limb contractures in progressive neuromuscular disease and the role of stretching, orthotics, and surgery. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998; 9: 187–211.
- 20 Johnson EW, Kennedy JH. Comprehensive management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1971; 52: 110–14.
- 21 Siegel IM. Plastic-molded knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1975; 56: 322.

- 22 Bakker JP, De Groot IJ, De Jong BA, Van Tol-De Jager MA, Lankhorst GJ. Prescription pattern for orthoses in the Netherlands: use and experience in the ambulatory phase of Duchenne muscular dystrophy. *Disabil Rehabil* 1997; 19: 318–25.
- 23 Bakker JP, de Groot IJ, Beckerman H, de Jong BA, Lankhorst GJ. The effects of knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: review of the literature. *Clin Rehabil* 2000; 14: 343–59.
- 24 Miller G, Dunn N. An outline of the management and prognosis of Duchenne muscular dystrophy in Western Australia. *Aust Paediatr J* 1982; 18: 277–82.
- 25 Rideau Y, Dupont G, Delaubier A, Guillou C, Renardel-Irani A, Bach JR. Early treatment to preserve quality of locomotion for children with Duchenne muscular dystrophy. *Semin Neurol* 1995; 15: 9–17.
- 26 Forst J, Forst R. Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 176–81.
- 27 Scher DM, Mubarak SJ. Surgical prevention of foot deformity in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2002; 22: 384–91.
- 28 Sussman M. Duchenne muscular dystrophy. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; 10: 138–51.
- 29 Shapiro F. Orthopedic treatment. In: Jones HR, De Vivo DC, Darras BT, eds. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence: a clinician's approach*. Amsterdam/Boston: Butterworth-Heinemann, 2003: 1259–63.
- 30 Siegel IM, Miller JE, Ray RD. Subcutaneous lower limb tenotomy is the treatment of pseudohypertrophic muscular dystrophy: description of technique and presentation of twenty-one cases. *J Bone Joint Surg Am* 1968; 50: 1437–43.
- 31 Smith SE, Green NE, Cole RJ, Robison JD, Fenichel GM. Prolongation of ambulation in children with Duchenne muscular dystrophy by subcutaneous lower limb tenotomy. *J Pediatr Orthop* 1993; 13: 336–40.
- 32 Miller GM, Hsu JD, Hoffer MM, Rentfro R. Posterior tibial tendon transfer: a review of the literature and analysis of 74 procedures. *J Pediatr Orthop* 1982; 2: 363–70.
- 33 Wagner MB, Vignos PJ Jr, Carlozzi C, Hull AL. Assessment of hand function in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 801–80.
- 34 Wagner MB, Vignos PJ Jr, Carlozzi C. Duchenne muscular dystrophy: a study of wrist and hand function. *Muscle Nerve* 1989; 12: 236–44.
- 35 Pellegrini N, Guillon B, Prigent H, et al. Optimization of power wheelchair control for patients with severe Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 297–300.
- 36 Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy—the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 470–75.
- 37 Eagle M. Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 975–83.
- 38 Vignos PJ Jr, Watkins MP. The effect of exercise in muscular dystrophy. *JAMA* 1966; 197: 843–48.
- 39 Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Jones R, Dubowitz V. Effect of exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Physiotherapy* 1981; 67: 174–76.
- 40 de Lateur BJ, Giacconi RM. Effect on maximal strength of submaximal exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med* 1979; 58: 26–36.
- 41 Fowler WM Jr. Importance of overwork weakness. *Muscle Nerve* 1984; 7: 496–99.
- 42 Armstrong RB, Warren GL, Warren JA. Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. *Sports Med* 1991; 12: 184–207.
- 43 Fowler WM Jr, Taylor M. Rehabilitation management of muscular dystrophy and related disorders: I. The role of exercise. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63: 319–21.
- 44 Fowler WM Jr. Role of physical activity and exercise training in neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81 (suppl): S187–95.
- 45 McDonald CM. Physical activity, health impairments, and disability in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81 (suppl): S108–20.
- 46 Sockolov R, Irwin B, Dressendorfer RH, Bernauer EM. Exercise performance in 6-to-11-year-old boys with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58: 195–201.
- 47 Petrof BJ. The molecular basis of activity-induced muscle injury in Duchenne muscular dystrophy. *Mol Cell Biochem* 1998; 179: 111–23.
- 48 Ansved T. Muscular dystrophies: influence of physical conditioning on the disease evolution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 435–39.
- 49 Allen DG. Eccentric muscle damage: mechanisms of early reduction of force. *Acta Physiol Scand* 2001; 171: 311–19.
- 50 Garrood P, Eagle M, Jardine PE, Bushby K, Straub V. Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 71–73.
- 51 Smith AD, Koreska J, Moseley CF. Progression of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 1066–74.
- 52 Alman BA, Raza SN, Biggar WD. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86: 519–24.
- 53 Yilmaz O, Karaduman, Topaloglu H. Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis. *Eur J Neurol* 2004; 11: 541–44.
- 54 Talim B, Malaguti C, Gnudi S, Politano L, Merlini L. Vertebral compression in Duchenne muscular dystrophy following deflazacort. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 294–95.
- 55 Bothwell JE, Gordon KE, Dooley JM, Mac Sween J, Cummings EA, Salisbury S. Vertebral fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Pediatr* 2003; 42: 353–56.
- 56 Velasco MV, Colin AA, Zurakowski D, Darras BT, Shapiro F. Posterior spinal fusion for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy diminishes the rate of respiratory decline. *Spine* 2007; 32: 459–65.
- 57 Shapiro F, Sethna N, Colan S, Wohl ME, Specht L. Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy: a multidisciplinary approach. *Muscle Nerve* 1992; 15: 604–14.
- 58 Heller KD, Wirtz DC, Siebert CH, Forst R. Spinal stabilization in Duchenne muscular dystrophy: principles of treatment and record of 31 operative treated cases. *J Pediatr Orthop* 2001; 10: 18–24.
- 59 Alman BA, Kim HKW. Pelvic obliquity after fusion of the spine in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81: 821–24.
- 60 Sengupta DK, Mehdian SH, McConnell JR, Eisenstein SM, Webb JK. Pelvic or lumbar fixation for the surgical management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Spine* 2002; 27: 2072–79.
- 61 Quinlivan R, Roper H, Davie M, et al. Report of a Muscular Dystrophy Campaign funded workshop Birmingham, UK, January 16th 2004. Osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy; its prevalence, treatment and prevention. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 72–79.
- 62 Biggar WD, Bachrach LK, Henderson RC, Kalkwarf H, Plotkin H, Wong BL. Bone health in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 80–85.
- 63 McDonald DGM, Kinali M, Gallagher AC, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 695–98.
- 64 Phillips MF, Quinlivan CM, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2191–94.
- 65 Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 926–29.
- 66 Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 411–15.
- 67 Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure: a different approach to weaning. *Chest* 1996; 110: 1566–71.
- 68 Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit T, Mellies U. Predictors of severe chest infections in pediatric neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2006; 16: 325–28.
- 69 Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 461–67.
- 70 Kang SW, Bach JR. Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79: 222–27.
- 71 Daftary AS, Crisanti M, Kalra M, Wong B, Amin R. Effect of long-term steroids on cough efficiency and respiratory muscle strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2007; 117: e320–24.

- 72 Gauld LM, Boynton A. Relationship between peak cough flow and spirometry in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 457–60.
- 73 Suarez AA, Pesselano FA, Monteiro SG, et al. Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 506–11.
- 74 Domenech-Clar R, Lopez-Andreu JA, Compte-Torrero L, et al. Maximal static respiratory pressures in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 126–32.
- 75 Szeinberg A, Tabachnik E, Rashed N, et al. Cough capacity in patients with muscular dystrophy. *Chest* 1988; 94: 1232–35.
- 76 Smith PE, Calverley PM, Edwards RH. Hypoxemia during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 884–88.
- 77 Phillips MF, Smith PE, Carroll N, Edwards RH, Calverley PM. Nocturnal oxygenation and prognosis in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 198–202.
- 78 Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 166–70.
- 79 Ragette R, Mellies U, Schwake C, Voit T, Teschler H. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax* 2002; 57: 724–28.
- 80 Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1994; 49: 157–61.
- 81 Barbe F, Quera-Salva MA, McCann C, et al. Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Respir J* 1994; 7: 1403–08.
- 82 Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest* 2004; 125: 872–78.
- 83 Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 2007; 131: 368–75.
- 84 Culebras A. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. *Sleep Med Clin* 2008; 3: 377–86.
- 85 Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: an official ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 456–65.
- 86 Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005; 60: 1019–24.
- 87 Bach JR, Alba AS. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest* 1990; 97: 52–57.
- 88 Mellies U, Ragette R, Dohna Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2003; 22: 631–36.
- 89 Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1998; 53: 949–52.
- 90 Piastra M, Antonelli M, Caresta E, Chiaretti A, Polidori G, Conti G. Noninvasive ventilation in childhood acute neuromuscular respiratory failure. *Respiration* 2006; 73: 791–98.
- 91 Niranjan V, Bach JR. Noninvasive management of pediatric neuromuscular respiratory failure. *Crit Care Med* 1998; 26: 2061–65.
- 92 Bach JR, Bianchi C, Vidigal-Lopes M, Turi S, Felisari G. Lung inflation by glossopharyngeal breathing and air stacking in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86: 295–300.
- 93 Bach JR, Kang SW. Disorders of ventilation: weakness, stiffness and mobilization. *Chest* 2000; 117: 301–03.
- 94 Misuri G, Lanini B, Gliotti F, et al. Mechanism of CO<sub>2</sub> retention in patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000; 117: 447–53.
- 95 Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000; 118: 1390–96.
- 96 Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit T, Mellies U. IPPB-assisted coughing in neuromuscular disorders. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 551–57.
- 97 Miske LJ, Hickey EM, Kolb SM, Weiner DJ, Panitch HB. Use of the mechanical in-exsufflator in pediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough. *Chest* 2004; 125: 1406–12.
- 98 Boitano JL. Management of airway clearance in neuromuscular disease. *Respir Care* 2006; 51: 913–22.
- 99 Fauroux B, Guillemot N, Aubertin G, et al. Physiological benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases. *Chest* 2008; 133: 161–68.
- 100 Chatwin M, Ross E, Hart N, Nickol AH, Polkey MI, Simonds AK. Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. *Eur Respir J* 2003; 21: 502–08.
- 101 Winck JC, Goncalves MR, Lourenco C, Viana P, Almeida J, Bach JR. Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. *Chest* 2004; 126: 774–80.
- 102 Homnick DN. Mechanical insufflation-exsufflation for airway mucus clearance. *Respir Care* 2007; 52: 1296–307.
- 103 Smith PE, Edwards RH, Calverley PM. Oxygen treatment of sleep hypo-oxaemia in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1989; 44: 997–1001.
- 104 American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2005; 116: 1569–73.
- 105 Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, de Kermadec JM, Weiss YA. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscul Disord* 1993; 3: 201–06.
- 106 de Kermadec JM, Bécane HM, Chénard A, Tertrain F, Weiss Y. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: an echocardiographic study. *Am Heart J* 1994; 127: 618–23.
- 107 Moriuchi T, Kagawa N, Mukoyama M, Hizawa K. Autopsy analyses of the muscular dystrophies. *Tokushima J Exp Med* 1993; 40: 83–93.
- 108 McNally E. New approaches in the therapy of cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Annu Rev Med* 2007; 58: 75–88.
- 109 Giglio V, Pasceri V, Messano L, et al. Ultrasound tissue characterization detects preclinical myocardial structural changes in children affected by Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 309–16.
- 110 Sasaki K, Sakata K, Kachi E, Hirata S, Ishihara T, Ishikawa K. Sequential changes in cardiac structure and function in patients with Duchenne type muscular dystrophy: a two-dimensional echocardiographic study. *Am Heart J* 1998; 135: 937–44.
- 111 Takenaka A, Yokota M, Iwase M, Miyaguchi K, Hayashi H, Saito H. Discrepancy between systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Heart J* 1993; 14: 669–76.
- 112 Nigro G, Comi LI, Politano L, Nigro V. Dilated cardiomyopathy of muscular dystrophy: a multifaceted approach to management. *Semin Neurol* 1995; 15: 90–92.
- 113 Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 166–72.
- 114 Vita GL, Kirk R, Lochmüller H, Bushby K, Straub V. Early cardiomyopathy in DMD [abstract GP.13.10]. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 642.
- 115 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005; 112: 1825–52.
- 116 Saito T, Matsumura T, Miyai I, Nozaki S, Shinno S. Carvedilol effectiveness for left ventricular-insufficient patients with Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41: 691–94.
- 117 Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 1999; 137: 895–902.
- 118 Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, et al. Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: a multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 269–74.
- 119 Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksmann G, Bécane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 855–57.
- 120 Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation* 2005; 112: 2799–804.
- 121 Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J* 2007; 154: 596–602.
- 122 Meune C, Duboc D. How should physicians manage patients with Duchenne muscular dystrophy when experts' recommendations are not unanimous? *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 863–64.

- 123 Bourke JP. Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 164.
- 124 Yotsukura M, Fujii K, Katayama A, et al. Nine-year follow-up study of heart rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 1998; 136: 289–96.
- 125 Yotsukura M, Sasaki K, Kachi E, Sasaki A, Ishihara T, Ishikawa K. Circadian rhythm and variability of heart rate in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 1995; 76: 947–51.
- 126 Lanza GA, Dello Russo A, Giglio V, et al. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J* 2001; 141: 808–12.
- 127 Corrado G, Lissoni A, Beretta S, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 838–41.
- 128 Kleinman RE, ed. *Pediatric nutrition handbook* (6th edn). Elk Grove Village, IL: Academy of Pediatrics Press, 2009.
- 129 Douvillez B, Braillon P, Hodgkinson I, Berard C. Pain, osteopenia and body composition of 22 patients with Duchenne muscular dystrophy: a descriptive study. *Ann Readapt Med Phys* 2005; 48: 616–22.
- 130 McCrory MA, Wright NC, Kilmer DD. Nutritional aspects of neuromuscular disease. *Phys Med Rehab Clin North Am* 1998; 9: 127.
- 131 Willig TN, Carlier L, Legrand M, Riviere H, Navarro J. Nutritional assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 1074.
- 132 Willig TN, Bach JR, Venance V, Navarro J. Nutritional rehabilitation in neuromuscular disorders. *Semin Neurol* 1995; 15: 18.
- 133 Jaffe KM, McDonald CM, Ingman E, Haas J. Symptoms of upper gastrointestinal dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: case-control study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 742–44.
- 134 Logemann JA. *Evaluation and treatment of swallowing disorders* (2nd edn). Austin, TX: ProEd Inc., 1998.
- 135 Bach JR. *Management of patients with neuromuscular disease*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2004.
- 136 Pane M, Vasta I, Messina S, et al. Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10: 231–36.
- 137 Hanayama K, Liu M, Higuchi Y, et al. Dysphagia in patients with Duchenne muscular dystrophy evaluated with a questionnaire and videofluorography. *Disabil Rehabil* 2008; 30: 517–22.
- 138 Nozaki S, Umaki Y, Sugishita S, Tataro K, Adachi K, Shinno S. Videofluorographic assessment of swallowing function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 2007; 47: 407–12.
- 139 Aloysius A, Born P, Kinali M, Davis T, Pane M, Mercuri E. Swallowing difficulties in Duchenne muscular dystrophy: indications for feeding assessment and outcome of videofluoroscopic swallowing studies. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 239–45.
- 140 Shinonaga C, Fukuda M, Suzuki Y, et al. Evaluation of swallowing function in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 478–80.
- 141 Zickler RW, Barbagioanni JT, Swan KG. A simplified open gastrostomy under local anesthesia. *Am Surg* 2001; 67: 806–08.
- 142 Gottrand F, Guillonnet I, Carpentier A. Segmental colonic transit time in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1262.
- 143 Tilton AH, Miller MD, Khoshoo V. Nutrition and swallowing in pediatric neuromuscular patients. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 106–15.
- 144 Cyrulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr* 2007; 150: 474–78.
- 145 Zebracki K, Drotar D. Pain and activity limitations in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 546–52.
- 146 Engel JM, Kartin D, Jaffe KM. Exploring chronic pain in youths with Duchenne muscular dystrophy: a model for pediatric neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2005; 16: 1113–24, xii.
- 147 Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyritis GP, Rowe BH. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1281–90.
- 148 Armingeat T, Brondino R, Pham T, Legré V, Lafforgue P. Intravenous pamidronate for pain relief in recent osteoporotic vertebral compression fracture: a randomized double-blind controlled study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1659–65.
- 149 Hoffman AJ, Jensen MP, Abresch RT, Carter GT. Chronic pain in persons with neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2005; 16: 1099–112.
- 150 Jensen MP, Abresch RT, Carter GT, McDonald CM. Chronic pain in persons with neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1155–63.
- 151 Ames WA, Hayes JA, Crawford MW. The role of corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: a review for the anesthetist. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 3–8.
- 152 Hayes J, Veyckemans F, Bissonnette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anesthesia problem revisited. *Pediatr Anesth* 2008; 18: 100–06.
- 153 Yemen TA, McClain C. Muscular dystrophy, anesthesia and the safety of inhalational agents revisited, again. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 105–08.
- 154 Shapiro F, Zurakowski D, Sethna NF. Tranexamic acid diminishes intraoperative blood loss and transfusion in spinal fusions for Duchenne muscular dystrophy scoliosis. *Spine* 2007; 32: 2278–83.
- 155 Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Chest* 2007; 132: 1977–86.
- 156 Bach JR, Sabharwal S. High pulmonary risk scoliosis surgery: role of noninvasive ventilation and related techniques. *J Spinal Disord Tech* 2005; 18: 527–30.
- 157 Lumbierres M, Prats E, Ferrero E, et al. Noninvasive positive pressure ventilation prevents postoperative pulmonary complications in chronic ventilator users. *Respir Med* 2007; 101: 62–68.