

МОЙМИО

Благотворительный фонд
помощи детям с миодистрофией
Дюшенна и иными тяжелыми
нервно-мышечными
заболеваниями



Редкие вопросы про редкое

Миодистрофия
Дюшенна

МОЙМИО

Фонд «МойМио» с 2015 года помогает детям с миодистрофией Дюшенна со всей России и их семьям. Фонд оказывает адресную помощь семьям, проводит психолого-реабилитационные и интеграционные лагеря, праздники, организует обследования мальчишек из регионов у редких специалистов в Москве, покупает аппараты НИВЛ и другие приспособления.

Одна из основных задач фонда — просветительская. Нам важно рассказывать о миодистрофии Дюшенна не только родителям детей с МДД, но и врачам из регионов. Что нужно делать в случае, если у вас появился пациент с МДД? Как помочь ребенку и не допустить преждевременных осложнений? Знание особенностей заболевания и оказания медицинской помощи пациенту с МДД крайне важно.

Фонд «МойМио» реализует образовательную программу. Если вы хотите принять участие в программе – пожалуйста, пишите на почту info@mymiofond.ru или звоните **+7 (495) 240 56 40, +7 (495) 790 58 95.**

СОДЕРЖАНИЕ

4	Введение
6	Вакцинация
11	Дыхательная недостаточность
13	Респираторная поддержка
15	Дыхательная гимнастика с мешком Амбу
18	Вторичная надпочечная недостаточность и долгосрочное применение стероидов при МДД
22	Стероидный протокол
34	Поддержка костной системы у мальчиков, страдающих миодистрофией Дюшенна
39	Запор при мышечной дистрофии Дюшенна: распространенность, диагностика, лечение
61	Стоматология
70	Экстренные ситуации

ВВЕДЕНИЕ

Мышечная дистрофия Дюшенна — прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, встречающееся у одного из 5000-6000 новорождённых мальчиков. Причина заболевания в поломке гена дистрофина, из-за которой в организме не синтезируется белок, что приводит к нарушению сокращения мышечного волокна, преждевременной гибели миоцитов и постепенному снижению силы мышц. Выделяют несколько стадий заболевания. На пресимптоматической, и амбулаторных стадиях заболевания, в возрасте до 10-12 лет, мальчики чаще всего способны самостоятельно ходить. Как правило у них нет нарушения функции дыхания. Нон-амбулаторная стадия наступает после того, как ребенок переходит к использованию кресла-коляски. Прогрессируют контрактуры, сколиоз, нарастает слабость дыхательной мускулатуры, кардиомиопатия, могут возникать проблемы глотания. В настоящий момент существует комплекс терапевтических мероприятий, который позволяет замедлить прогрессирование заболевания. За рубежом продолжительность жизни пациентов с МДД достигает 30-40 лет.

К обязательным компонентам терапии относятся:

- стероидная терапия – большинство детей с МДД на амбулаторной стадии заболевания получает преднизолон в дозе 0.75 мг/кг/сут или его аналог дефлазакорт 0.9 мг/кг/сут
- кардиологическая терапия – ингибиторы АПФ, бета-блокаторы
- респираторная поддержка – аппарат неинвазивной вентиляции легких, откашливатель используются у подростков и взрослых с нарушением дыхательной функции
- физическая терапия и правильный подбор ТСР, сохранение подвижности (в т.ч. пассивной), вертикализация являются важнейшим условием профилактики контрактур, деформаций и недопущения вторичных осложнений.

ВАКЦИНАЦИЯ

ВАЖНО Придерживаться графика национального календаря прививок по возрасту

Основные прививки делаются в детском возрасте, но необходимость в некоторых остается в более взрослом возрасте.

Необходимо контролировать соблюдение графика вакцинации. Такой документ (Паспорт прививок) важно иметь на руках особенно, когда пациент наблюдается у нескольких специалистов.

Крайне рекомендуется сделать все прививки по Плану (включая вакцинацию от ветряной оспы) до начала стероидной терапии.

ТИПЫ ВАКЦИН

Можно выделить два основных вида вакцин – **живые и инактивированные** (не живые).

- **Инактивированные или ослабленные вакцины** содержат убитый вирус (возбудитель). Такие вакцины **безопасны** для пациента с МДЛ, даже если приём стероидов ежедневный и длительный.

- **Живая вакцина.** Пациенту с МДД или пациенту на длительной ежедневной гормональной терапии следует избегать живых вакцин, насколько это возможно. В случае повышенного (пандемического) риска инфекции, если вакцинации не избежать, необходимо **соблюдать следующее:**

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНАЦИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Длительный, ежедневный приём стероидов (кортикостероидов) может вызвать некоторую степень иммуносупрессии (подавление иммунитета), что может повысить риск инфекций и частоту заболеваний. Очень важно обсудить национальный план вакцинации и его соблюдение перед началом такой терапии. Насколько это возможно, необходимо сделать все прививки по плану (возрасту) ДО начала **ежедневной** стероидной терапии, включая прививку от ветрянки.

NB!

ЖИВАЯ ВАКЦИНА. ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ

Как говорилось выше, живые вакцины по возможности необходимо избегать. Всегда спрашивайте инактивированную форму вакцины. Например, ежегодная вакцина от гриппа должна быть в форме инъекции, а не назальная форма (живая).

Если существует необходимость вакцинации и доступна только живая вакцина, изучите рекомендации (данные из документа Центра по контролю и предотвращению заболеваний, США):

- Пациенты, получающие кортикостероид в дозировке **больше чем 2мг на 1 кг веса ежедневно**, оцениваются как имеющие **иммуносупрессию** и **НЕ должны** получать живую вакцину
- Пациенты, получающие кортикостероиды ежедневно в дозировке **более 20 мг/день**, **рассматриваются как имеющие иммуносупрессию**. Если вакцинация возможна только живой вакциной, необходимо **уменьшить дозу ежедневного приёма** (менее 20мг/день) и оставаться на пониженной дозировке 1 месяц до и 1 месяц после вакцинации
- Пациенты, получающие кортикостероиды ежедневно в дозировке **менее чем 2мг/кг/день** не имеют иммуносупрессии и **могут прививаться живой вакциной**, если это необходимо
- Пациенты, **получающие кортикостероиды импульсно** (через день, 10 дней приема/10 дней отдыха, в выходные и подобное), **несмотря на дозировку** не приобретают иммуносупрессии и **могут получать живую вакцину**.

ВАКЦИНАЦИЯ. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

MMR вакцина (*защита от кори, паротита, коклюша*)

- живая вакцина
- первая прививка: в возрасте 12-15 месяцев
- вторая прививка (ре-вакцинация): обычно в возрасте 4-6 лет. Рекомендуется сделать перед 4 днем рождения, если возможно, перед началом ежедневного приема стероидов (потому в настоящее время стероидную терапию часто назначают уже с 4-х лет). Стероиды можно начинать через 4 недели после первой вакцинации

ВАКЦИНА от ВЕТРЯНКИ

(защита от ветряной оспы)

- живая вакцина
- вакцинируют обычно между 4-6 годами. Важно сделать ее до начала ежедневного приёма стероидов

ПНЕВМОКОККОВАЯ ВАКЦИНА

(защита от пневмококка)

- НЕ живая вакцина, предохраняет от бактериальной пневмонии в течение года
- Если ребёнок получал вакцину PCV13* (в возрасте до 24 месяцев 4 дозы):
 - необходимо получить дозу PPSV23** (не ранее чем) 2 месяца после получения первой дозы PCV13. По возможности ДО начала ежедневного приема стероидов
 - пациенты, получающие ежедневно стероиды в дозировке меньше 2мг/кг/день, также должны быть привиты второй вакциной. Вторая доза PPSV23 должна быть получена через 5 лет
 - рекомендовано не более чем 2 прививки PPSV23
- Если ребенок не получал (первой) вакцины PCV13
 - необходимо привить 1 дозой PCV13, затем 1 дозой PPSV23 (8 недель спустя и по возможности ДО начала ежедневного приёма стероидов)
 - пациенты, получающие стероиды ежедневно в дозировке менее 2мг/кг/день должны быть привиты второй дозой PPSV23. Вторая доза PPSV23 может быть дана через 5 лет
 - рекомендовано не более чем 2 прививки PPSV23

ВАКЦИНА ОТ ГРИППА

(ежегодно)

- инъекция – не живая, назальный спрей – живая вакцина
- все дети с МДД, независимо от того, принимают ли они кортикостероиды – должны быть вакцинированы от гриппа, как только такая вакцина станет доступна в стране (на текущий сезон)
- назальный спрей может быть использован у детей 2-6 лет, не принимающих стероиды, без легочных заболеваний, астмы, может быть использован сиблингам, проживающих в одном доме с МДД пациентом
- гриппозная вакцина оправдана для любого человека старше 2 лет и лучший выбор для пациентов с МДД
- вакцинация всей семьи оберегает пациента с МДД от риска заболеть

ДРУГИЕ ВАКЦИНЫ

Вакцины от коклюша, столбняка, дифтерии, гепатита В, а также, инактивированная вакцина полиомиелита, менингококковая конъюгированная вакцина, ВПЧ

- НЕ живые вакцины, не содержат живые вирусы
- Показаны к вакцинации, независимо от приема кортикостероидов

* PCV13 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина

** PPSV23 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина

ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Рекомендации ASA (Американское общество анестезиологов), Американского общества респираторных терапевтов, WFA (Всемирной федерации анестезиологов)

1. Пациент в обязательном порядке должен быть осмотрен врачом-реаниматологом с записью консультации в медицинской карте. Обязательно должен быть вызван врач-пульмонолог.
2. Пациент должен быть подключён к монитору – сатурация, ЧСС, АД, ЭКГ во втором стандартном отведении.
3. Анализ крови, включающий в себя: определения уровня оксигенации крови, уровень кислорода, углекислого газа, уровень электролитов (калий, натрий, хлор), общий анализ крови с лейкоцитарной формулой крови, С-реактивный белок.
4. КТ органов грудной клетки.
5. Попытка санации бронхов и трахеи путём применения откашливателя. При успешном проведении данной процедуры – оценка состояния пациента по показаниям монитора в течение 120 минут.

6. При выраженной дыхательной недостаточности — немедленное проведение неинвазивной вентиляции лёгких (маска, шлем, мундштук).

7. Повторная попытка (п.4) для устранения возможного скопления мокроты в бронхах и трахее.

8. При неэффективности масочной вентиляции, неэффективности применения откашливателя — срочная санационная бронхоскопия. После бронхоскопии — перевод на НЕИНВАЗИВНУЮ вентиляцию.

9. При неэффективности предыдущих действий — рассмотреть вопрос о наложении трахеостомы и проведения ИВЛ.

10. Обязателен посев мокроты, взятый с помощью закрытой аспирационной системы для идентификации возбудителя заболевания.

NB! При лечении воспалительных процессов в дыхательных путях у этой категории пациентов не следует использовать препараты, увеличивающие синтез мокроты — разумным будет применение гликоприрролата для уменьшения бронхиальной секреции.

Всё время пребывания в лечебном учреждении желателен мониторинг сердечного ритма, сатурации.

РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА

Особенности медицинского сопровождения пациентов с миодистрофией Дюшенна в период острых состояний (грипп, бронхит, пневмония и др.)

1. Назначение муколитических препаратов может привести к фатальным необратимым последствиям. Пациенты с прогрессирующей мышечной слабостью не имеют качественного и достаточного кашлевого рефлекса и, значит, не в состоянии полноценно выводить мокроту.

2. В период простудных состояний ВАЖНО обеспечить отхождение мокроты вспомогательными средствами. Это может быть дренажный массаж, упражнения. Для улучшения отхождения мокроты необходимо 4-5 раз в день проводить качественный дренажный массаж. После удаления мокроты из дыхательных путей и санации полости носоглотки (естественным образом или с помощью аспиратора) необходимо проведение дыхательной гимнастики с мешком Амбу. При возможности дренажный массаж и дыхательную гимнастику необходимо сочетать с использованием откашливателя (аппарат искусственного кашля Cough-Assist). Использование аппарата возможно, как через маску, так и через трахеостому. Проведение бронхоскопии с санацией возможно в тяжелых случаях, особенно при развитии ателектаза или отека легкого.

3. При экстренной госпитализации ребенка с МДД необходимо помнить, что в связи с угнетением дыхательного центра и развитием гиперкапнии, оксигенотерапия в чистом виде может быть опасной для ребенка с этой патологией. Так, в клинических рекомендациях по ведению детей, с нейромышечной патологией, не рекомендуется рутинное использование кислорода, без дополнительной респираторной поддержки (уровень доказательности III) [Руководство по респираторной поддержке детей с нейромышечными заболеваниями, Thorax 2012].

4. Если у пациента нет признаков гиповентиляции, он не нуждается в проведении респираторной поддержки. НО, ему необходим адекватный дренаж мокроты.

5. В случае наличия гиповентиляции (что можно подтвердить по КЩС анализу артериальной крови, ночной пульсоксиметрии, или чрескожной капнометрии), больному, прежде всего, показана респираторная поддержка в ночное время. Рекомендуется проведение неинвазивной вентиляции легких через лицевую маску. В случае наличия трахеостомы, ИВЛ через трахеостому. В случае успешного использования откашливателя Cough-Assist, возможно удаление трахеостомической канюли, при этом использование откашливателя должно быть продолжено.

6. Больного следует регулярно оценивать на предмет наличия гиповентиляционной дыхательной недостаточности. Во время ОРЗ необходимо постоянно отслеживать признаки гиповентиляции и быть готовым к оказанию соответствующей помощи!

ДЫХАТЕЛЬНАЯ ГИМНАСТИКА С МЕШКОМ АМБУ

Выбор мешка Амбу

Объем не менее 1.5 л, ОБЯЗАТЕЛЬНО наличие клапана сброса избыточного давления 40-60смH₂O (указано давление в сантиметрах водного столба), маска подходящего размера (маска должна закрывать полностью рот и нос человека и плотно прилегать к лицу).

ВАЖНО: при использовании мешка Амбу во время инфекционного заболевания необходимо использование дыхательного антибактериального фильтра. Фильтр используется во время всего периода болезни, после выздоровления повторно использовать его нельзя.

Проведение гимнастики

- использовать мешок Амбу нельзя сразу после того, как ребенок поел – подождите 40-60 мин!
- если вы проводите гимнастику в первый раз, то ваша главная цель не испугать ребенка и показать, что эта процедура безболезненная и не страшная. Сначала вы можете попробовать использовать мешок на другом взрослом, на себе. Дайте ребенку его потрогать.

- перед проведением гимнастики с Амбу необходимо удалить мокроту из дыхательных путей, т.е. сначала необходимо проведение дренажного массажа и санации носоглотки (естественным путем или с помощью аспиратора)
- убедитесь, что клапан сброса избыточного давления открыт – для этого закройте маску рукой и нажмите на мешок, через клапан должен выходить поток воздуха.
- гимнастику можно проводить сидя, лежа на спине и на боку. В первый раз выберите положение наиболее удобное для себя и для ребенка.
- когда вы начинаете проводить гимнастику, в одной руке у вас находится мешок (обычно в правой), в другой маска, маска плотно прижимается к лицу (так, чтобы по её краю не было утечки воздуха).
- некоторое время ребенок может просто дышать через маску – важно почувствовать, что она не затрудняет дыхание! в это время постарайтесь уловить ритм дыхания ребенка
- когда вы оба готовы, начинайте немного надавливать на мешок во время вдоха – вам важно синхронизировать ваши действия с дыханием ребенка, постепенно с каждым вдохом увеличивайте силу надавливания на мешок

- начинать гимнастику можно с небольшого количества повторов и останавливать процедуру, как только ребенок устанет. В дальнейшем количество повторов может увеличиваться до 100 и больше, можно разделить гимнастику на несколько подходов в течение дня.
- после того, как вы и ребенок адаптировались к проведению гимнастики в обычном режиме, задачу можно усложнить: во время вдоха вы делаете первое нажатие на мешок, затем ребенок задерживает на вдохе дыхание, и вы делаете второе нажатие на мешок, затем следует выдох и несколько обычных циклов дыхания.
- каждый раз после проведения гимнастики максу следует тщательно вымыть



Наиболее эффективно проведение гимнастики в различных позах в течение дня, при этом в дыхании больше участвуют разные отделы легких:

на спине – передняя поверхность, на боку – легкое, которое находится сверху, сидя – верхние отделы, на животе с валиком под грудью или сидя с наклоном вперед с круглой спиной (при этом голова повернута на бок, вы находитесь сбоку) – задние и нижние отделы.

ВТОРИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ДОЛГОСРОЧНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СТЕРОИДОВ ПРИ МДД

Физиологическая выработка кортизола эквивалентна 10 мг/м²/день гидрокортизона. В настоящий момент все стероидные лекарственные режимы предполагают применение более высоких доз и поэтому выработка внутреннего (физиологического) стероида подавляется. Это количество значительно выше выработки стрессовых доз эндогенных стероидов, и поэтому нет необходимости в повышении дозы оральных стероидов при лёгком протекании болезни. Все мальчики с диагнозом МДД и принимающие стероиды на постоянной основе развивают вторичную надпочечную недостаточность и нуждаются в экстренном Плане действий в периоды острых состояний (болезнь, невозможность орального приёма стероидов и/или хирургических вмешательств).

NB!

**Эквивалентность стероидов
в глюкокортикоидной активности.**

1 мг преднизолон = 4 мг гидрокортизон

1 мг дефлазакорт = 6 мг гидрокортизон



ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С МДД, ПРИНИМАЮЩИХ СТЕРОИДЫ



Исследование функции надпочечников до тех пор, пока пациент продолжает прием стероидов не является обязательным

ВСЕМ ДЕТЯМ С МДД, ПРИНИМАЮЩИМ СТЕРОИДЫ, СЛЕДУЕТ:

- 1. Иметь информационную карту или медицинский браслет.**
- 2. Рекомендовать не прекращать прием стероидов.**
- 3. Обеспечить «Планом действий в случае болезни»,** особенно в случаях, когда прием стероидов становится затруднен вследствие рвоты или недавнего травматического перелома. В идеале, семьи должны быть обучены навыкам внутримышечного введения гидрокортизона (рекомендации Британского Общества Педиатрической Эндокринологии и Диабета и Шотландской Педиатрической Эндокринологической группы*). Это особенно важно для семей, проживающих вдали от больницы, в которой знакомы с диагнозом ребенка.
- 4. Обеспечить гидрокортизоном внутримышечно на случай срочной госпитализации, операции или применения анестезии.**

*British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (BSPED) и the Scottish Paediatric Endocrine Group (SPEG)

Во время легкого (течения) заболевания стрессовые дозы оральных стероидов (например, удвоение дозы стероидов в течение 2 дней) не являются необходимым для тех пациентов, кто находится на непрерывной стероидной терапии. Однако, для использующих непостоянный режим приёма (10 через 10, week-enddose и подобное) должен применяться «План действий в случае болезни». Во время болезни средней тяжести в дни, когда ребенок (по режиму) не должен принимать стероиды, возможно применение оральных стероидов каждые 48 часов.



ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МДД, ПРИНИМАЮЩИХ СТЕРОИДЫ В ЭКСТРЕННЫЕ ПЕРИОДЫ

**Режим внутримышечного введения гидрокортизона
при рвоте или травматическом переломе**

ВОЗРАСТ	КОЛ-ВО ГИДРОКОРТИЗОНА
МЕНЕЕ 6 МЕСЯЦЕВ	12.5 МГ
6 МЕС – 5 ЛЕТ	25 МГ
5-10 ЛЕТ	50 МГ
БОЛЕЕ 10 ЛЕТ	100 МГ

Учитывая, что большинство мальчиков с МДД принимают стероиды в течение длительного времени, План лечения при резком ухудшении состояния должен периодически пересматриваться, чтобы убедиться в его соответствии возрасту ребенка



Дальнейшая информация по ведению пациентов в тяжелой стадии в больничных условиях или перед операцией доступна в Клиническом Руководстве Шотландской Педиатрической Эндокринологической группы



ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МДД, ПРЕРВАВШИХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНЫЙ ПРИЕМ ОРАЛЬНЫХ СТЕРОИДОВ

Секреция нормальных значений эндогенного кортизола может не восстанавливаться 6-12 месяцев, особенно у пациентов, принимающих оральные стероиды длительное время (больше 12 месяцев). Доказательная база “отлучения от стероидов” и изучение детей, прекративших долгосрочный прием стероидов (где и когда проверять) на данный момент ограничены. При принятии решения об отлучении от стероидов и также для изучения надпочечников (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось?) после прекращения приема стероидов важны рекомендации наблюдающего педиатра-эндокринолога.

NB!

Не следует прекращать приём кортикостероидов без предварительного согласования плана с педиатром и эндокринологом. Отлучение организма от кортикостероидов должно происходить под контролем эндокринолога .

СТЕРОИДНЫЙ ПРОТОКОЛ

■ ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

В норме базальная секреция кортизола, вырабатываемого надпочечниками взрослого человека, составляет примерно 5-7 мг/м²/день, что соответствует 8-10 мг/день. В период лёгких заболеваний или хирургического вмешательства этот объём увеличивается примерно до 50 мг/день (5-кратное превышение нормы физиологической секреции кортизола). При несложных операциях показатели содержания кортизола немного повышаются и возвращаются к базальному уровню через 24 часа. При процедурах, связанных с более значительным хирургическим стрессом содержание кортизола увеличивается до 75-150 мг/день (10-кратное превышение нормы физиологической секреции кортизола) и возвращается к базальному уровню примерно через 5 дней.

Кортикостероиды назначаются большому количеству пациентов при самых разных диагнозах. Длительный приём кортикостероидов может приводить к подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО). Резкое сокращение дозы или быстрая отмена кортикостероидной терапии, применявшейся в течение длительного периода или с применением высоких доз, может привести к острой надпочечниковой недостаточности

(адреналовый криз) в условиях сформировавшейся вторичной надпочечниковой недостаточности на фоне подавления ГНО длительным приемом кортикостероидов. Период восстановления ГНО после отмены кортикостероидной терапии может варьироваться (от 6• до 12 мес.) и это зависит от использованных доз, схем терапии и продолжительности кортикостероидной терапии. Так как существует большая вероятность индивидуальной variability предрасположенности к подавлению ГНО после длительного применения кортикостероидных препаратов с уверенностью предсказать какие пациенты окажутся в группе риска развития острой надпочечниковой недостаточности (адреналового криза) не представляется возможным. Текущая практика основывается на применении дополнительных (стрессовых) доз кортикостероидов пациентам с подозрением на подавление ГНО при планировании хирургических вмешательств, в предоперационном периоде и в период острых заболеваний для предотвращения острой надпочечниковой недостаточности или адреналового криза.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОДАВЛЕНИЕМ ГГНО

Рекомендации по выявлению пациентов с подавлением ГГНО незначительно отличаются, но основные критерии приведены в таблице ниже.

Таблица 1.

ДОЗА ПРЕДНИЗОНА ЭКВИВАЛЕНТЫ/ДЕНЬ – ВЗРОСЛЫЕ	ДОЗА ПРЕДНИЗОНА ЭКВИВАЛЕНТЫ/ДЕНЬ – ДЕТИ	ПОДАВЛЕНИЕ ГГНО?
5 мг/день или менее	3 мг/м2/день или менее	Как правило, не подавляется
5-20 мг/день	3-12 мг/м2 /день	Вероятность подавления ГГНО существует Рекомендуется тест стимуляции АКТГ или дополнительная доза
20 мг/день в течение >10 дней или более	12 мг/м2/день преднизона в течение >10 дней или более	Подавлена. Принять дополнительную дозу

Стрессовые дозы (введение гидрокортизона в дозе 50-100 мг/м2 в сутки) у пациентов, получающих >12мг/м2 в сутки преднизолона/дефлазакорта ежедневно могут потребоваться в случае тяжелого заболевания, большой травмы, хирургического вмешательства.



*При возникновении вопросов рекомендуется
проконсультироваться с эндокринологом.*

Рекомендации по приёму дополнительных (стресс) доз отличаются в зависимости от степени тяжести стресса (возникающего в ходе лечения или в результате хирургического вмешательства), которому может подвергнуться пациент. Назначение дополнительных доз стероидов, таким образом, зависит от степени тяжести стресса.

Таблица 2. Стрессовые дозы кортикостероида

СТРЕСС	ДОЗИРОВКА КОРТИКОСТЕРОИДОВ, ДЕНЬ ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАЦИИ	ПОСТОПЕРАЦИОННЫЙ РЕЖИМ/ СХЕМА ПОСТЕПЕННОГО УМЕНЬШЕНИЯ ДОЗЫ
СЛАБЫЙ (местная анестезия, менее 1 часа) (пример: паховая грыжа, удаление 1 зуба, колоноскопия), лёгкая лихорадка, лёгкая тошнота/рвота, лёгкая диарея)	25 мг или 30-50 мг/м ² гидрокортизона (ГК) внутривенно или в эквиваленте накануне, непосредственно перед и после вмешательства под контролем уровня калия, натрия и глюкозы в плазме крови	Отсутствует. Возобновить приём поддерживающей физиологической дозы ГК в В случае острого заболевания, болевого синдрома, снижения температуры тела и артериального давления.
УМЕРЕННЫЙ (пример: удаление нескольких зубов, перелом, пневмония)	50 мг или 50-75 мг/м ² внутривенно ГК или в эквиваленте	25 мг каждые 8 или 50-75 мг/м ² /день ÷ каждые 6 часов X 24 часа. Уменьшение до базального уровня в течение 1-2 дней.
СИЛЬНЫЙ (пример: септический шок, множественные травмы/переломы или тяжелые ожоги, тяжёлые системные инфекции, тяжёлые операции, панкреатит, ортопедические операции, в т.ч. открытая репозиция и спондилосиндес).	100 мг или 100 мг/м ² внутривенно ГК или в эквиваленте	50 мг внутривенно каждые 8 часов или 100 мг/м ² /день ÷ каждые 6 часов X 24-48 часов. Уменьшение до базального уровня в течение 1-2 дней (в случае физического стресса (боли или лихорадки) продолжать введение стрессовых доз).

Схема дозирования кортикостероидов для пациентов, принимающих высокие дозы (например, weekend dose) неделю:

- если пациенты, принимающие высокие дозы, не могут принять кортикостероиды перорально в необходимый период (по причине тошноты, рвоты, диареи и т.д.), стрессовые дозы необходимо вводить внутривенно (внутримышечно) по приведённой выше схеме.
- если пациенты, принимающие высокие дозы, постоянно испытывают влияние умеренного или сильного стресса (возникающего в ходе лечения или в результате хирургического вмешательства), cortisol level should be drawn. Рекомендуется следовать схеме стрессовой дозировки, приведённой в таблице выше.

Приведённые рекомендации основаны на экспертном мнении и практике. Литературные данные отсутствуют.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОТМЕНЕ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ

Ниже приведена одна из рекомендаций по постепенному снижению дозы кортикостероидов при их длительном применении в амбулаторном лечении:

- снижение дозы кортикостероидного препарата на 20-25% в течение 2 недель (или дольше) – начало с понедельника
 - при приеме многократных доз (доза кортикостероидного препарата распределена в течение дня, например, несколько раз в день) проводится сокращение приемов в

течение дня до одной утренней дозы

- дальнейшее снижение дозы кортикостероидного препарата на 20-25% в течение следующих двух недель (или дольше); продолжайте следовать данной схеме
- после достижения физиологической дозы (3 мг/м²/сутки для преднизолона или 3,6 мг/м²/сутки для дефлазакорта) производится перевод на гидрокортизон в дозе 12 мг/м²/сутки с разделением на три равные дозы в течение дня.
- дальнейшее снижение дозы гидрокортизона на 20-25% каждую неделю (или дольше) вплоть до достижения дозы 2,5 мг гидрокортизона через день еще в течение 2 недель и далее отмена гидрокортизона (под контролем самочувствия, артериального давления, температуры тела, уровня глюкозы, натрия и калия крови)
- регулярно после отмены гидрокортизона проводят исследование уровня АКТГ и кортизола плазмы крови утром натощак 8-9.00 вплоть до восстановления ГНО.
- после достижения физиологической дозы (3 мг/м²/сутки для преднизолона или 3,6 мг/м²/сутки для дефлазакорта) производится перевод на гидрокортизон в дозе 12 мг/м²/сутки с разделением на три равные дозы в течение дня.
- дальнейшее снижение дозы гидрокортизона на 20-25% каждую неделю (или дольше) вплоть до достижения дозы 2,5 мг гидрокортизона через день еще в течение 2 недель и далее отмена гидрокортизона (под контролем самочувствия, артериального давления, температуры тела, уровня глюкозы, натрия и калия крови)
- регулярно после отмены гидрокортизона проводят исследование уровня АКТГ и кортизола плазмы крови утром натощак 8-9.00 вплоть до восстановления ГНО.

NB!

ОБРАЩАЙТЕ ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ НА ПОЯВЛЕНИЕ ПРИЗНАКОВ острой надпочечниковой недостаточности (адреналового криза) (симптомы см. ниже)

- расскажите родителям о признаках/ симптомах адреналового криза
- если в ходе постепенного снижения дозы у пациентов появляются симптомы надпочечниковой недостаточности, необходимо сохранять дозировку стероидов, принимаемую до начала отмены, в течение более длительного периода.

В период постепенной отмены в случае серьёзного заболевания/травмы, пациенту может быть необходима «стрессовая доза» кортикостероидов

- рекомендуем родителям продолжать сообщать о любых серьёзных проявлениях в течение первого года после отмены
- при сильном стрессе стрессовые дозы гидрокортизона составляют 30-50 мг/м²/день или выше (см. Таблицу 2)
- при появлении признаков или симптомов острой надпочечниковой недостаточности (адреналового криза) пациенты должны быть госпитализированы в отделение неотложной помощи (реанимации). Необходимо провести анализ крови на содержание электролитов, глюкозы и кортизола.
- пациенты должны наблюдаться у детского эндокринолога для оценки ГГНО в процессе отмены кортикостероидной терапии.

Пациенты, принимающие высокие дозы (например, weekend dose)

- пациентам, прекращающим приём кортикостероидов, рекомендуется наблюдение у невролога и/или эндокринолога.

Приведённые рекомендации основаны на экспертном мнении и практике. Литературные данные отсутствуют.

ТЕСТИРОВАНИЕ ГГНО

После достижения среднефизиологической дозы (5-6 мг/м²/день для гидрокортизона или 1-1,5 мг/м²/день для преднизона), анализ содержания кортизола и АКТГ в сыворотке крови утром натощак должен проводиться ежемесячно (или реже 1 раз в 2-3 мес.) до тех пор, пока эти показатели не достигнут нормального уровня.

- Когда показатели содержания базального кортизола и АКТГ в сыворотке крови нормализуются (уровень кортизола > 20 мкг/дл) можно говорить о том, что ГГНО восстановлена.

Дополнение протокола

- регулярное исследование (1 раз в месяц) уровня АКТГ и кортизола крови утром натощак
- через 3 месяца после отмены кортикостероидной терапии провести тест стимуляции АКТГ.
- если результат теста стимуляции АКТГ не соответствует норме (пиковое значение <20), пациентам необходимо продолжать принимать стрессовые дозы гидрокортизона в период стресса. Пациенты повторяют тест стимуляции АКТГ через 1-2 месяца, а семьям понадобится помощь консультанта-эндокринолога.

NB!

В период после отмены кортикостероидной терапии в случае стрессовой ситуации (3 месяца до проведения теста стимуляции АКТГ), пациентам необходимо принять стрессовую дозу гидрокортизона (смотри протокол и таблицу выше).

Можно считать, что пациенты принимающие кортикостероиды в течение длительного времени подвержены подавлению ГНО в период до одного года после прекращения кортикостероидной терапии, и потому нуждаются в обеспечении стрессовой дозой гидрокортизона в период стресса.

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (АДРЕНАЛОВОГО КРИЗА)

- обезвоживание
- инфекция или другой физический стресс
- повреждение надпочечника или гипофиза
- слишком резкое прекращение терапии глюкокортикоидными препаратами, такими как преднизон и гидрокортизон
- хирургическое вмешательство
- травма

Симптомы острой надпочечниковой недостаточности (адреналового криза) могут включать в себя любые из нижеследующих:

- боль в брюшной полости
- шок
- спутанность или кома
- обезвоживание
- головокружение или предобморочное состояние
- утомляемость
- боль в боку
- головная боль
- высокая температура
- потеря аппетита
- потеря сознания
- низкое кровяное давление
- тошнота
- слабость
- учащённое сердцебиение
- учащённое дыхание
- замедленные, вялые движения
- нетипичная и чрезмерная потливость лица или ладоней
- рвота

Тесты, которые могут помочь диагностировать острую надпочечниковую недостаточность (адреналовый криз)

- тест стимуляции АКТГ
- уровень кортизола крови натощак
- уровень глюкозы крови
- уровень электролитов крови (натрий и калий)
- pH сыворотки крови

Таблица эквивалентных доз кортикостероидов

ПРЕПАРАТ	ЭКВИВАЛЕНТНАЯ ДОЗА
КОРТИЗОН	25 МГ
ГИДРОКОРТИЗОН	20 МГ
ДЕФЛАЗАКОРТ	6 МГ
ПРЕДНИЗОН	5 МГ
МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН	4 МГ
ТРИАМЦИНОЛОН	4 МГ
БЕТАМЕТАЗОН	0,75 МГ
ДЕКСАМЕТАЗОН	0,75 МГ

Список источников

1. Hallman MR, Head DE, Coursin DB, Joffe AM. (2013) When and why should perioperative glucocorticoid replacement be administered? Evidence-Based Practice of Anesthesiology. Philadelphia, PA. Elsevier.
2. Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids. Arch Surg. 2008;143(12):1222-1226.
3. Kohl BA, Schwartz S. Surgery in the patient with endocrine dysfunction. Med ClinN Am. 2009;93:1031-1047.
4. Jaffer AK, Grant PJ. Perioperative Medicine: Medical Consultation and Comanagement. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.;2012
5. Hamrahian AH, Roman S, Milan S. The surgical patient taking glucocorticoids. In: UpToDate, Martin KA, Collins KA(Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
6. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003:491–551
7. Patient/Parent information: Acute adrenal crisis. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000357.htm>

Благодарность

- St. Vincent's Hospital, Indianapolis, IN
- Dr. Philip Zeitler, Children's Hospital Colorado, Aurora, CO
- Dr. Sasigarn Bowden, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH
- Dr. Doug Biggar, Holland Bloorview Kids Rehab, Toronto, ON
- Dr. Jerry Mendell, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH
- Dr. Anne M. Connolly, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, MO

Посвящается памяти покойного Филиппа Джеймса «РД» Нихолофа за его вклад в мировое сообщество Дюшенна

ПОДДЕРЖКА КОСТНОЙ СИСТЕМЫ У МАЛЬЧИКОВ, СТРАДАЮЩИХ МИОДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА

В основе настоящего документа лежат согласованные рекомендации педиатров, занимающихся детьми с нервно-мышечными заболеваниями, и детских эндокринологов, специализирующихся на болезнях костей.

Цель данных рекомендаций — максимально возможное сохранение здорового состояния, мобильности и функций скелета за счет поддержания здоровья костей и лечения патологических переломов.



МОНИТОРИНГ ЗДОРОВЬЯ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ

1) До начала приема стероидных препаратов и ежегодно:

- **Анализ крови**
Содержание микроэлементов: кальций, фосфат, щелочная фосфатаза, 25-ОН витамин Д(25-гидроксикальциферол) и паратиреоидный гормон;
- **Денситометрия (двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия);**
- **Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в латеральной проекции.**



Показаниями к проведению вне графика являются боли в спине, отсутствие роста, снижение роста пациента, независимо от наличия этих симптомов во время предыдущих обследований.



Для выявления компрессионных переломов позвоночника исследование позвоночника посредством ДРА может быть так же эффективно, как и рентгенографическое исследование.

- **Прием препаратов витамина Д**

Прием витамина Д ежедневно по 600-1200 МЕ (в зависимости от необходимости). В качестве альтернативы (в случае слабой приверженности назначенному лечению) возможен вариант штосс-терапии: раз в полгода пациент получает 150 000 МЕ витамина Д.

- **Питание**

Обеспечить сбалансированное питание;
потребление кальция

2) Рост и наблюдение в пубертатном периоде

- **Рост**

Измерять рост и проводить взвешивание при каждом врачебном осмотре;

- **Костный возраст**

После 13 лет проводить оценку костного возраста всем пациентам не менее 1 раза в год.

- **Оценка объема яичек**

Начиная с 13 лет рекомендуется проводить оценку регулярно как самостоятельное исследование или во взаимодействии с детским эндокринологом.



КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ВИТАМИНА Д

(а) Витамин Д < 25 нмоль/л

До 12 лет включительно:

3000 МЕ ежедневно (12 недель)

или штосс-терапия 150 000 МЕ.

Предлагаемый препарат:

Сандокал 400 – 1 таб. 2 раза/день

в течение четырех недель при пониженной плазменной концентрации кальция.

Старше 12 лет:

6000 МЕ ежедневно (12 недель) или

штосс-терапия 300 000 МЕ.

Возможный препарат: Sandocal 400 –

2 таблетки 2 раза/день в течение

четырёх недель при пониженной плазменной концентрации кальция.

Рекомендуется провести повторный анализ уровня витамина Д через 3-6 мес.

(b) Витамин Д < 50 нмоль/л, но вит. Д ≥ 25 нмоль/л

Увеличить дозу витамина Д на 200-400 МЕ на срок 12 недель.

Если пациенту сложно придерживаться назначений, рассмотреть целесообразность штосс-терапии.

Используемые препараты витамина Д

НАИМЕНОВАНИЕ	ФОРМА	КОНЦЕНТРАЦИЯ
АБИДЕК (поливита- минный препарат)	РАСТВОР	400 ЕД./0,6МЛ
ДАЛИВИТ (поливита- минный препарат)	РАСТВОР	400 ЕД./0,6МЛ
ДЕСУНИН	ТАБЛЕТКИ	800 ЕД.
ФУЛЬТИУМ ДЗ	КАПСУЛЫ	800 ЕД.
ФУЛЬТИУМ ДЗ*	КАПЛИ	2 740 ЕД./МЛ (200 ЕД.= 3 КАПЛИ)
ИНВИТА ДЗ*	КАПЛИ	2 400 ЕД./МЛ (67 ЕД.= 1 КАПЛЯ)
ТОРЕНС*	РАСТВОР	10 000 ЕД./МЛ
ИНВИТА ДЗ*	РАСТВОР	25 000 ЕД./МЛ
ФУЛЬТИУМ ДЗ	КАПСУЛЫ	20 000 ЕД.

** При приеме грудными детьми и детьми более старшего возраста, а также подростками препаратов в каплях или растворе назначенную дозу препарата можно смешать с йогуртом, молоком, сыром и другими молочными продуктами из рациона ребенка. Капли/раствор нельзя добавлять в бутылку с молоком или в тарелку с какой-либо мягкой пищей, поскольку если ребенок не употребит всю порцию пищи, он не получит нужной дозы препарата. Препарат в каплях или в растворе можно также добавить в ложку или небольшой объем холодной или слегка теплой пищи непосредственно перед употреблением.*



РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОБРАТИТЬСЯ К ДЕТСКОМУ ЭНДОКРИНОЛОГУ, СПЕЦИАЛИЗИРУЮЩЕМУСЯ НА БОЛЕЗНЯХ КОСТЕЙ, ЕСЛИ:

- **Повторные перелом(ы)** (например, болезненный перелом позвоночника, болезненный перелом тазобедренного сустава или бедренной кости, бессимптомные переломы позвоночника, ≥ 3 переломов длинных костей);
- **Результаты ДРА не соответствуют физиологической норме;**
- **Низкий уровень витамина Д несмотря на терапию;**
- **Задержка пубертата или отставание костного возраста > 3 лет** (для пациентов старше 13 лет);
- **Задержка роста или низкий рост.**

ЗАПОР ПРИ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Дрор Краус, MD, PhD, Бренда Л. Вонг, MD, Пол С. Хорн, PhD и Аджай Каул, MD

ЦЕЛИ

Определить распространенность и клинические характеристики запора у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД).

ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное проспективное, профильное исследование было включено 120 пациентов (возраст 5-30 лет) с подтвержденным диагнозом МДД. Участники заполнили раздел «запоры» одобренного опросника (Pediatric Gastrointestinal Symptoms), основанного на критериях Rome-III (АПЖС — QPGS-RIII), используемой для диагностики функционального запора в рамках обычного посещения клиники. В оценке использовалось несколько методов скрининга запоров: шкала формы стула Бристоля, стандартное физическое обследование и фекальная нагрузка (объем каловых масс), определяемая абдоминальной (брюшной) рентгенограммой. Эти методы были сопостав-

лены с QPGS-RIII в разрезе диагностики функциональных запоров. Были установлены факторы риска развития функционального запора.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основываясь на QPGS-RIII, у 46,7% МДД пациентов из этого контингента были диагностированы функциональные запоры. Распространенность не зависела от возраста или функционального статуса. Ни один из использованных методов скрининга не был достаточно чувствительным, чтобы диагностировать функциональный запор. Среди пациентов с запором только 43,6% получали специальное лечение, и только половина из этих пациентов сообщила о решении проблемы (прекращении запора).

ВЫВОДЫ

Данное исследование системно изучало запор у пациентов с МДД и представило доказательства того, что запор у пациентов с МДД широко распространен, опасность его недооценена и лечение функционального запора не является достаточным. Анкета QPGS-RIII легко применима, и она является эффективным инструментом для диагностики функционального запора у пациентов с МДД в клинических условиях.

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) представляет собой связанное с X-хромосомой дегенеративное мышечное расстройство, характеризующееся прогрессирующей

слабостью, влияющей на скелетную и сердечную мышцы. Мультидисциплинарная помощь обеспечивает значительное увеличение как продолжительности, так и качества жизни пациентов с МДД, но вместе с тем выявляет новый спектр сопутствующих проблем ⁽¹⁻³⁾. Функционирование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) привлекает внимание и интереса в вопросах ведения МДД пациентов (4-6). Вопросы функционирования ЖКТ разнообразны и включают снижение жевательной активности ^(7, 8), затрудненное глотание ^(9, 10), гипокинезию желудка ⁽¹¹⁾ и запоры.

Запор является общим клиническим наблюдением у пациентов с МДД ⁽¹²⁾. Из участвовавших в исследовании пациентов, 118 были озабочены проблемами, связанными с питанием и увеличением веса, 36% пациентов жаловались на запоры. Для сравнения, распространенность запора у детей и молодых взрослых колеблется от 6% до 15% ⁽¹³⁻¹⁷⁾. Несмотря на распространенность, клинические характеристики запора у пациентов с МДД до сих пор не были исследованы.

Наш центр оказывает междисциплинарную помощь пациентам с МДД с 2000 года. Частью Стандарта оказания медицинской помощи является систематический сбор информации о пациенте, в т. ч. о клиническом статусе, симптомах ЖКТ и питании. Целью этого исследования было определить распространенность функционального запора, выявить возможные факторы риска и оценить эффективность различных методов скрининга для диагностики запора среди пациентов с МДД. Мы предположили,

что у пациентов с МДД будет более высокая распространенность запора, чем у населения в целом, и что распространенность будет возрастать с возрастом и с ухудшением функционального статуса. Мы также предположили, что клинический запор будет недооценен пациентами и ухаживающими за ними.

МЕТОДЫ

Данное проспективное исследование включало пациентов с МДД, наблюдавшихся в нервно-мышечном центре Медицинского центра детской больницы Цинциннати в период с мая 2013 года по август 2014 года. Пациентов приглашали участвовать в исследовании во время обычного контрольного визита. Исследование было одобрено местным институциональным наблюдательным советом. Критериями включения являлись диагноз МДД на основе клинического проявления и подтвержденный отсутствием дистрофина в биопсии мышц или подтвержденной мутацией гена дистрофина, возраст > 5 лет. Исключающие критерии отсутствовали. Письменное согласие/разрешение участвовать в исследовании было получено от родителей и/или пациента, в зависимости от возраста и правового статуса.

Все пациенты были обследованы в соответствии с разделом C (запор) Анкеты по Педиатрическим Желудочно-кишечным Симптомам (Pediatric Gastrointestinal Symptoms), использующей критерии Rome-III (QPGSRIII), — диагностического инструмента, утвержденного для применения на

детях и широко используемого как в клинических, так и в исследовательских целях ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Мы использовали версию родительского отчета для всех участников моложе 18 лет. Данная анкета состоит из 11 пунктов, касающихся частоты и тяжести симптомов запора в течение двух месяцев, предшествующих визиту. В соответствии с критериями Rome-III, запор был диагностирован на основе получения 2 и более положительных ответов, после исключения вероятности синдрома раздраженного кишечника, используя раздел B QPGS-RIII анкеты. Пациенты старше 18 лет использовали анкеты для взрослых, которые оценивались на основе диагностических критериев Rome-III в отношении функциональных нарушений ЖКТ ⁽²¹⁾. Кроме того, все пациенты были оценены в соответствии с:

- 1) шкалой формы стула Бристоля (BSFS): пациентам или их родителям было предложено определить типичную форму стула; стул типа 1 или типа 2 считаются представляющими запор ^(22,23);
- 2) оценкой фекальной нагрузки педиатром-гастроэнтерологом, который исследовал рентгенограммы позвоночника, сделанные для клинического мониторинга трещин позвонков, вызванных стероидами, и оцениваемых как «нормальные» или «слегка», «умеренно» или «сильно увеличенные»; а также
- 3) абдоминальным обследованием для определения наличия и местоположения фекальных масс, абдоминальной чувствительности, полноты или других аномальных результатов (при отсутствии показаний ректальное обследование было отложено).

Дополнительные данные включали демографические показатели; генетическую мутацию (если она известна); Функциональную Шкалу Мобильности ⁽²⁴⁾; Амбулаторную Оценку North Star (для амбулаторных пациентов) ^(25,26); статус амбулатории (амбулаторный и неамбулаторный); лекарства (лечение глюкокортикоидами, лечение запоров, другие лекарства); и оценку приема клетчатки и жидкости (порции фруктов / овощей и чашек с водой / молоком в день). Вопросник также содержал «да/нет» вопрос о том, беспокоил ли запор во время визита. Участникам был поставлен диагноз «запор» при наличии соответствия критериям Rome-III для функционального запора (на основе QPGS-RIII) или если присутствовало предварительное свидетельство о запоре, и пациентов лечили от запора во время исследования.

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Для расчета распространенности запора в этой когорте исследуемых использовалась описательная статистика. Логистическая регрессия с выбором переменной обратным исключением использовалась для определения возможных прогностических факторов запоров.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование включало 120 пациентов с МДД (медиана возраста 13±5,2 года, от 5 до 30 лет). Двадцать пять пациентов были старше 18 лет (средний возраст 21,3±3,3 года). Характеристики пациентов описаны в [Таблице I](#).

Таблица I.

Характеристики пациентов из контингента 120 пациентов с МДД

ХАРАКТЕРИСТИКА	<18 ЛЕТ	>18 ЛЕТ	ВСЕГО	P (<18 ПРОТИВ >18)
Кол-во участников (% от всех)	95 (79,2)	25 (20,8)	120	—
Возраст в годах (среднее ± ст. откл.)	10,8±2,8	21,3±3,3	12,9±5,2	<0,01
Возрастной интервал в годах	5-17	18-30	—	—
Амбулаторность (%)	80 (84,2)	5 (20)	85 (70,8)	<0,01
Амбулаторная оценка North Star (ср.±с.о.)	21,6±8,1	—	21,3±8,1	—
Шкала функциональной мобильности	2,33±1,6	5,44±1,87	2,98 ±2,08	<0,01
Стероидное лечение (%)	91 (95,7)	21 (84)	112 (91,8)	незначи- тельно
Использование добавок кальция (%)	51 (56)	15 (60)	66 (56,9)	незначи- тельно

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАПОРОВ

Общая распространенность запора составила 46,7% (56 из 120). Распространенность среди пациентов моложе 18 лет была несколько ниже, чем у пациентов старше 18 лет, хотя эта разница не достигла статистической значимости (44,8% против 52%, $P = 0,65$). У пациентов младше и старше 10 лет различий не обнаружено ($P = 0,83$, данные не показаны). Аналогично, доля пациентов / семей, проявивших обеспокоенность в отношении запора по стандартной вступительной анкете, а также доля пациентов, получивших симптоматическое лечение запоров, не отличались среди пациентов младше и старше 18 лет (Таблица II).

ФАКТОРЫ РИСКА ЗАПОРА

Мы оценили клинические характеристики данного контингента в попытке определить факторы риска развития запоров. Частота ответов для всех переменных составила > 85%. Функциональный статус был оценен с использованием метода амбулаторной оценки North Star, функциональной шкалы мобильности и статуса (ходит/ не ходит). Мы предполагали, что отсутствие мобильности (потеря способности к хождению) может быть фактором, способствующим запорам, но наличие запора не было связано ни с одним из этих измерений ($P = 0,54, 0,68$ и $1,0$ соответственно).

Мы изучали приём кальция и глюкокортикоида в качестве возможных модификаторов риска. Приём кальция

Таблица II.

Распространенность запоров и связанных с ними аномальных результатов (по истории, физическому осмотру или рентгенографии брюшной полости) во время обычного посещения клиники

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАПОРА/ АНОМАЛЬНЫЙ РЕЗ-Т	<18 ЛЕТ (N=95)	>18 ЛЕТ (N=25)	ВСЕГО	P (<18 ПРОТИВ >18)
Запор по критериям Rome-III	39 (41,0%)	11 (44,0%)	50 (41,7%)	0,79
Запор по критериям Rome-III <u>или</u> бессимптомный по лечению от запоров	43 (45,2%)	13 (52,0%)	56 (46,7%)	0,54
Запор по родитель- ской обеспокоенности	28 (30,1%)	5 (20%)	33 (27,5%)	0,45*
Получающие лечение от запора	20 (21,0%)	4 (16%)	24 (20%)	0,78*
Аномальный брюшной осмотр	22 (23,4%)	6 (30%)	28 (23,3%)	0,5
Большой объем стула на абдоминальной рентгенограмме	29 (31,2%)	3 (13,0%)	32 (27,6%)	0,11*

* — использовался точный тест Фишера вместо квадратичного теста

может потенциально увеличить риск запора, а лечение глюкокортикоидами может быть связаны с уменьшением риска из-за улучшения функционального состояния. Приём дополнительного кальция пациентами с субоптимальным потреблением кальция в пище использовалось у 54,9% пациентов в этом контингенте, и 91,8% пациентов были на длительной глюкокортикоидной терапии. Ни один из этих факторов не оказал значительного влияния на распространенность запоров ($P = 0,36$ и $P = 0,45$ для получивших данные препараты участников против не получивших, соответственно). Логистический регрессионный анализ с выбором переменной обратным исключением не смог идентифицировать какую-либо комбинацию факторов, которые могли бы быть причиной запоров.

АНАЛИЗ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ QPGS-RIII

Во время анализов критериев функциональных запоров на основе Rome-III (для пациентов <18 лет) общими симптомами были выявлены свидетельство о напряженности (35,1%) и наличие боли при дефекации (27,8%). Другие симптомы (> 20% положительных ответов) включали необходимость спешного посещения туалета (25,8%), тенезмы (24,7%) и большой объем каловых масс (22,6%). Симптомы, «традиционно» связанные с запором (т. е. частота опорожнения кишечника два или менее раз в неделю и жесткость стула), наличествовали всего лишь у 16% и 17% соответственно. Среди индивидуальных диагностических критериев наличие боли при дефекации имела оправ-

данный true negative rate в 87,5%, но низкий true positive rate — 61,9%. Точно так же критерий большого объема каловых масс имел true negative rate — 98,2%, но низкую чувствительность true positive rate- 54,8%.

Дальнейший анализ включал логистическую регрессию с диагнозом запора в качестве ответа. Выбор переменной обратным исключением был использован в подкомпонентах Rome-III вместе с переменными, описывающими потребление клетчатки, потребление жидкости и родительскую озабоченность. Наличие боли, большой объем каловых масс и родительская озабоченность были сохранены в модели (область под рабочей характеристической кривой 0,91). Логистическая регрессия показывает наличие как минимум 1 из этих 3 факторов в увеличении вероятности запоров. Однако, из-за их относительно низкой чувствительности ни один из этих факторов, в одиночку или в каком-либо сочетании, не может служить надежным методом скрининга запора.

ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МЕТОДОВ СКРИНИНГА

Наличие озабоченности у пациента/опекуна правильно идентифицировало лишь 50% пациентов, отвечающих критерием запора, что подчеркивает необходимость альтернативных методов скрининга. Поэтому мы оценили несколько потенциальных условий и сравнивали их производительность с QPGS-RIII. Цель этих сравнений заключалась в выявлении метода скрининга, который мог

быть более быстрым и имел возможность идентифицировать большинство детей с функциональным запором. Чувствительность, специфичность, положительные и отрицательные прогнозируемые значения потенциальных методов скрининга по сравнению с QPGS-RII приведены в [Таблице III](#).

Запор может приводить к аномальным результатам физического обследования. Около четверти пациентов из этого контингента (28 пациентов) при физическом обследовании брюшной полости имели по меньшей мере 1 ненормальное обнаружение, связанное с запором. Наиболее распространенным аномальным результатом была абдоминальная полнота или растяжение (24 пациента). У четырех пациентов наблюдались гиперактивные звуки кишечника, и у 3 пациентов присутствовали ощущаемые на ощупь фекальные массы. Наличие каких-либо аномальных результатов во время обследования было весьма специфичным (83,8%), но имело низкую чувствительность — 34,8%. BSFS была разработана в качестве инструмента исследования для оценки времени транзита ЖКТ и запоров. (23) В нынешнем контингенте BSFS продемонстрировал низкую чувствительность (18%) и высокую специфичность (95%) при использовании формы стула 1 или 2 в качестве индикатора присутствия запора. Включение стула типа 3 в качестве индикатора увеличило чувствительность до 60%, но понизило специфичность до 63,6%. Обычная абдоминальная рентгенограмма, выпол-

* Отклонения во время осмотра: полнота, растяжение, чувствительность, ощутимые массы или аномальные звуки кишечника.

** данные включают только пациентов младше 18 лет

Таблица III.

Сравнение возможных методов скрининга при запорах по сравнению с критериями Rome-III у 120 пациентов с МДД

МЕТОД СКРИНИНГА	КОЛ-ВО ПОЗИТИВНЫХ	СПЕЦИФИЧНОСТЬ (%)	ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (%)	ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРУЕМОЕ ЗНАЧЕНИЕ (%)	ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРУЕМОЕ ЗНАЧЕНИЕ (%)
Критерии Rome-III	50	100	100	100	100
Осмотр*	28	83,8	34,8	59,3	56,6
Брюшная гладкая пленка – большой объем стула	32	69,7	22,4	34,4	54,8
Оценка по схеме стула Бристоля ≤ 2 **	12	94,6	18	75	55,9
Оценка по схеме стула Бристоля ≤ 3 **	50	63,6	60	60	63,6
Предыдущий диагноз запора	34	83,9	66,7	75,7	77,1
Запор по беспокоенности родителя/пациента	33	86,8	50	72,7	71,1

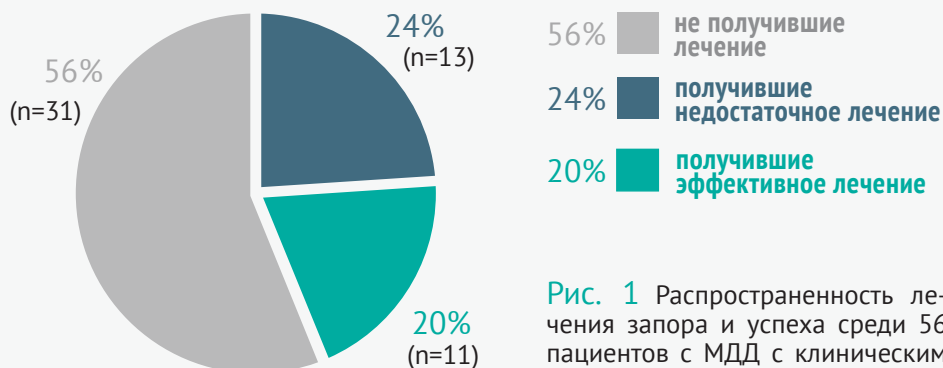


Рис. 1 Распространенность лечения запора и успеха среди 56 пациентов с МДД с клиническим запором по критериям Rome-III.

ненная для оценки фекальной нагрузки, обладала низкой чувствительностью в 22,4% и не могла надежно предсказать наличие запора.

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАПОРОВ

Обзор симптоматического лечения запоров выявил несколько неожиданных результатов. Из 56 пациентов, отвечающих критериям запора, только 24 пациента (43,6%) получали лечение от запоров (Рис. 1). 23 из 24 пациентов получали полиэтиленгликоль 3350; один пациент получал соединение, состоящее из пикосульфата натрия, оксида магния и безводной лимонной кислоты. В группе пациентов, получающих терапию относительно запоров, 13 пациентов (54,1%) все еще страдали от запора в соответствии с критериями Rome-III, даже несмотря на коррекцию, произведенную для пациентов с положительным результатом согласно предыдущего опроса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное проспективное, профильное исследование фокусировалось на клинических признаках запора в большой когорте пациентов с МДД. Почти половина (46,7%) пациентов отвечала критериям функционального запора. Эта распространенность не только выше предыдущих оценок ⁽⁶⁾, она также подчеркивает необходимость стандартизировать подход к диагностике запоров у пациентов с МДД. Наш анализ не смог выявить ни одной комбинации клинических признаков, которые могли бы надежно предсказать возникновение запоров среди пациентов с МДД. В частности, распространенность запоров у пациентов с МДД не возрастает значительным образом по мере взросления пациента или с ухудшением его функционального статуса. Этот результат противоречит предыдущему докладу Pane et al. ⁽⁶⁾ и нашей собственной гипотезе. Следовательно, запор при МДД вряд ли связан с неэффективным напряжением (Вальсальва) из-за прогрессирующей дисфункции мускулатуры брюшной стенки или длительной неподвижности.

Аналогично, наши результаты свидетельствуют против аргумента о прогрессирующей дисфункции гладкой мускулатуры ЖКТ в качестве причины запора в данной когорте. Это утверждение подтверждается выводами из Korman et al. ⁽²⁷⁾, которые продемонстрировали нормальное время ороцекального транзита у 10 пациентов с МДД. Следует отметить, что это одно из всего лишь 2 опубликованных исследований по времени транзита ЖКТ при МДД. Второе, которое можно рассматривать как дополняющее предыду-

щее, исследовало время транзита толстого кишечника, а не ороцекальное. Интересно, что оно показало более длительное время транзита толстой кишки у 7 из 12 пациентов с МДД, аргументируя это наличием неотъемлемого дефекта моторики у этих пациентов ⁽²⁸⁾. Оба исследования были небольшими, проведенными в 1990-е годы (до стандартного постоянного стероидной терапии) и показали несколько противоречивые результаты в оценке функции гладкой мускулатуры у пациентов с МДД. Мы пришли к выводу, что существует значительный пробел в знаниях относительно подвижности ЖКТ при МДД и требуются дополнительные физиологические исследования.

Данное исследование подтвердило нашу гипотезу о том, что проблеме запора среди пациентов с МДД уделяется недостаточно внимания как среди пациентов, так и среди лечащего персонала. QPGS-RIII показал, что значительная часть пациентов и семей не смогли сообщить или распознать симптомы клинических запоров. Родительская обеспокоенность, выраженная в анкете, была чётко связана с диагнозом «запор», но она не выявила одну треть симптоматических пациентов с запором. Это может быть связано с тем фактом, что запоры чаще идентифицируются с нечастой дефекацией или твёрдым стулом. На самом же деле, эти два критерия в совокупности ответственны лишь за 17% диагнозов запора у пациентов моложе 18 лет. Более подробные вопросы о боли, напряжении, размере стула и тенезмах значительно улучшают выявление симптоматических пациентов. Сочетание высокой распространенности запоров и тенденции к их недооценке подчеркивает необходимость повышения осведомленности о запорах среди

семей и лечащего персонала. По сравнению с QPGS-RIII в BSFS был недостаток чувствительности, и он был сопоставим по производительности с опросами пациентов/семей по поводу их обеспокоенности проблемами, связанными с запором. Физическое обследование и брюшная рентгенография не были достаточны, чтобы идентифицировать запор, и на них не следует полагаться в качестве единственных диагностических инструментов. Низкая чувствительность абдоминального исследования может быть частично связана с жировой брюшной стенкой, присутствующей у большинства пациентов с МДД. В контексте запоров этот осмотр, особенно абдоминальная чувствительность и наличие ощутимых фекальных масс, должны вызвать озабоченность по поводу серьезных запоров и, как следствие, побуждать к рассмотрению более агрессивного симптоматического лечения, чтобы избежать фекального затора (калового завала). Метод QPGS-RIII легок для применения, на его заполнение требовалось около 5 минут. Он содержит важные данные, которые позволяют медицинскому персоналу справляться с запорами в рамках мультидисциплинарного ведения таких пациентов. По нашему опыту этот метод хорошо подходит для использования в условиях обычного амбулаторного визита и предоставляет более полезную информацию, чем любой другой метод скрининга, который мы тестировали.

Важное ограничение QPGS-RIII в этом исследовании связано с пациентами, получавшими лечение от запоров. У пациентов, чей запор был диагностирован и для которого было назначено лечение, включение пункта 10 в QPGS-RIII (наличие предшествующего стула большого объема) иногда приводило к ложному вы-

воду о недостаточном лечении (т. е. постоянный запор несмотря на лечение). Подмножественный анализ пациентов на симптоматическое лечение запоров выявил 6 пациентов, чья диагностика запоров зависела от положительного ответа на пункт 10 в QPGS-RIII. В нашем анализе эти пациенты были реклассифицированы как получившие успешное лечение. Эти пациенты действительно подвергаются повышенному риску рецидива симптомов запоров, и за ними следует наблюдать и лечить соответственно. Однако следует принимать во внимание этот недостаток QPGS-RIII при оценке эффективности вмешательства, направленного на лечение запоров. Мы считаем, что это ограничение применимо ко всем детям, оцениваемым по данному вопроснику, независимо от их истории болезни или предполагаемой причины запоров. Значительная часть пациентов с запорами остались симптоматичны, несмотря на продолжающееся лечение, даже после вышеупомянутой корректировки диагностических критериев. Лечение запоров у пациентов с МДД по существу такое же, как у пациентов без МДД. Оно включает в себя увеличение потребления жидкости, изменения диеты и лечение полиэтиленгликолем 3350 ⁽²⁹⁾. Поскольку многие пациенты с МДД наблюдаются в многопрофильных клиниках через относительно длинные интервалы времени, эффективное лечение запоров зависит от подробного сообщения плана лечения пациенту/семье и персоналу, оказывающему первичную медико-санитарную помощь. Так как большинство педиатров и персонал, оказывающий первичную медико-санитарную помощь, знакомы с лечением запоров, их участие скорее всего приведет к лучшему исходу для данных пациентов. Это исследование имеет несколько ограничений. Использование

cross-sectional design метода в исследовании не позволило провести оценку запора в этом контингенте, чтобы показать влияние систематического анализа на клинические результаты. Точно так же мы не могли оценить различные стратегии лечения запора для данной группы пациентов. Несмотря на отсутствие данных, позволивших бы заполнить эти пробелы в знаниях, наши результаты подтверждают необходимость раннего обнаружения и профилактического лечения запоров у пациентов с МДД.

Мы считаем, что данное исследование имеет несколько релевантных и значимых клинических заключений. Из-за большой выборки оно предоставляет достоверные данные о распространенности и клинических характеристиках запоров среди пациентов с МДД. В нем подчеркивается необходимость повышения осведомленности относительно запоров у пациентов с МДД как среди опекунов, так и медицинских работников. Вероятнее всего, выводы, изложенные в данной работе, справедливы для пациентов всех возрастов и функциональных статусов, особенно для детей в возрасте до 10 лет, среди которых озабоченность проблемами запоров минимальна. Помимо того, анкета Rome-III оказалась важным и практичным диагностическим инструментом для идентификации симптоматических пациентов.

Основываясь на этих выводах, мы предлагаем включение оценки запоров с использованием QPGS-RIII во всесторонний анализ пациентов с МДД. Это будет способствовать раннему выявлению и надлежащему лечению запоров, тем самым улучшая качество жизни и предотвращая осложнения.

Библиография

- ¹ 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;12:926-9.
- ² Kohler M, Clarenbach CF, Bahler C, Brack T, Russi EW, Bloch KE. Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:320-5.
- ³ Moxley RT III, Pandya S, Ciafaloni E, Fox DJ, Campbell K. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management. *J Child Neurol* 2010;25:1116-29.
- ⁴ Boland BJ, Silbert PL, Groover RV, Wollan PC, Silverstein MD. Skeletal, cardiac, and smooth muscle failure in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 1996;14:7-12.
- ⁵ Huvos AG, Pruzanski W. Smooth muscle involvement in primary muscle disease. II. Progressive muscular dystrophy. *Arch Pathol* 1967;83:234-40.
- ⁶ Pane M, Vasta I, Messina S, Sorletti D, Aloysius A, Sciarra F, et al. Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10:231-6.
- ⁷ Van Bruggen HW, van de Engel-Hoek L, Steenks MH, Bronkhorst EM, Creugers NH, de Groot IJ, et al. Predictive factors for masticatory performance in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014;24: 684-92.
- ⁸ Van den Engel-Hoek L, Erasmus CE, Hendriks JC, Geurts AC, Klein WM, Pillen S, et al. Oral muscles are progressively affected in Duchenne muscular dystrophy: implications for dysphagia treatment. *J Neurol* 2013;260:1295-303.
- ⁹ Archer SK, Garrod R, Hart N, Miller S. Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy assessed by validated questionnaire. *Int J Lang Commun Disord* 2013;48:240-6.
- ¹⁰ Archer SK, Garrod R, Hart N, Miller S. Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy assessed objectively by surface electromyography. *Dysphagia* 2013;28:188-98.

- ¹¹ Barohn RJ, Levine EJ, Olson JO, Mendell JR. Gastric hypomotility in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1988;319:15-8.
- ¹² Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010;9:177-89.
- ¹³ Kajiwara M, Inoue K, Usui A, Kurihara M, Usui T. The micturition habits and prevalence of daytime urinary incontinence in Japanese primary school children. *J Urol* 2004;171:403-7.
- ¹⁴ Roma E, Adamidis D, Nikolara R, Constantopoulos A, Messaritakis J. Diet and chronic constipation in children: the role of fiber. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:169-74.
- ¹⁵ Roma-Giannikou E, Adamidis D, Gianniou M, Nikolara R, Messaritakis A. Epidemiology of chronic constipation in Greek children. *Hellenic J Gastroenterol* 1999;12:58-62.
- ¹⁶ Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1582-91. quiz 1581, 1592. — 2016
- ¹⁷ Uguralp S, Karaoglu L, Karaman A. Frequency of enuresis, constipation and enuresis association with constipation in a group of school children aged 5-9 years in Malatya, Turkey. *Turk J Med Sci* 2003;33: 315-20.
- ¹⁸ Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37.
- ¹⁹ Saps M, Di Lorenzo C. Interobserver and intraobserver reliability of the Rome II criteria in children. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2079-82.
- ²⁰ Saps M, Nichols-Vinueza DX, Mintjens S, Pusatcioglu CK, Velasco Benitez CA. Construct validity of the pediatric Rome-III criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:577-81.
- ²¹ Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, Spiller RC, Talley NJ, Thompson WG, et al. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. McLean, VA: Degnon Associates; 2006.
- ²² Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Shulman RJ. Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr* 2011;159:437-41.e1.

²³ Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol 1997;32:920-4.

²⁴ Swinyard CA, Deaver GG, Greenspan L. Gradients of functional ability of importance in rehabilitation of patients with progressive muscular and neuromuscular diseases. Arch Phys Med Rehabil 1957;38:574-9.

²⁵ Mazzone ES, Messina S, Vasco G, Main M, Eagle M, D'Amico A, et al. Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. Neuromuscul Disord 2009;19:458-61.

²⁶ Scott E, Eagle M, Mayhew A, Freeman J, Main M, Sheehan J, et al. Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. Physiother Res Int 2012;17:101-9.

²⁷ Korman SH, Bar-Oz B, Granot E, Meyer S. Orocaecal transit time in Duchenne muscular dystrophy. Arch Dis Child 1991;66:143-4.

²⁸ Gottrand F, Guillonnet I, Carpentier A. Segmental colonic transit time in Duchenne muscular dystrophy. Arch Dis Child 1991;66:1262.

²⁹ Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation. Gastroenterology 2013;144:211-7.

Мы благодарим Shengyong Hu, MS (Медицинский центр детской больницы Цинциннати), за его значительный вклад в сбор и координацию данных исследования; Ирину Рыбальскую, MD, Кортни Шелленбарджер, CNP (Медицинский центр детской больницы Цинциннати), за их вклад в сбор данных.

Представлено для публикации 6 августа 2015 года; последняя редакция получена 9 октября 2015 года; принято 16 декабря 2015 года.

ПОРАЖЕНИЯ ПОЛОСТИ РТА И ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

Структурные изменения

При миодистрофии Дюшенна (МДД) затрагиваются мышцы орофациальной или челюстно-лицевой области, нарушаются функции жевания и глотания. Широко распространены аномалии прикуса – неправильное положение зубных рядов, при котором полное смыкание челюстей невозможно. Такое положение зубных рядов может стать причиной возникновения открытого прикуса (не смыкания зубов в переднем отделе, из-за чего между ними образуется щель) и перекрестного прикуса (когда зубы, смыкаясь, перекрещиваются между собой), что в значительной степени ослабляет жевательную силу. С возрастом мышечная слабость прогрессирует, вследствие чего у пациентов возникают проблемы с жеванием и глотанием.

Поражение челюстно-лицевой области

Неотъемлемую роль в формировании прикуса играют привычки, такие как сосание пальца и дыхание через рот, а также сила и функции мышц челюстно-лицевой области.

Поражение языка

С возрастом у больных мышечной дистрофией Дюшенна наблюдается псевдогипертрофия (увеличение объема) языка — Макрогlossия, тогда как сама мышца и ее функция ослабевает. У больного при этом возникают проблемы с жеванием и глотанием пищи, и речью. Увеличившийся язык также может стать причиной развития аномалии прикуса и искажения внешности. Минимизировать эти симптомы помогает удержание языка внутри ротовой полости и дыхание через нос.

Нарушение функций языка

С возрастом прогрессирует слабость жевательных мышц, вследствие чего процесс пережевывания и проглатывания пищи все более замедляется и затрудняется.

Нарушение функций жевания и глотания

При развитии аномалии прикуса больной не может полностью прожевывать пищу, что затрудняет процесс ее проглатывания. Из-за неэффективного жевания и атрофии глотательной мускулатуры не проглоченная пища скапливается в пищеводе, что приводит к возникновению удушья или «застреванию пищи в горле». При попадании непрожеванной пищи в легкие увеличивается риск развития аспирационной пневмонии. Снизить скопление не проглоченной пищи помогает сведение твердой пищи к минимуму (измельчение пищи или запивание каждой прожеванной порции по крайней мере тремя глотками воды).

Патологическое состояние, при котором нарушается акт глотания называется Дисфагия. Больше информации о менеджменте дисфагии можно прочесть в материалах, посвященных Гастроэнтерологическим аспектам ведения пациентов с МДД

Укрепление жевательных мышц

Прогрессирующую атрофию жевательной мускулатуры можно замедлить посредством гимнастики. Укреплению жевательных мышц способствуют тонизирующие упражнения, например, жевание жевательной резинки без сахара.

Гигиена полости рта

Недостаточная гигиена ротовой полости может послужить причиной развития кариеса и периодонтита. Проведение гигиенических процедур может быть затруднено вследствие аномалии прикуса и поражения языка. Патологические зубные отложения характеризуются глубокой стадией кариеса, образованием зубного камня, преимущественно на нижних зубах, поражением десен и плохим состоянием зубов.

Дети должны начать обращаться к стоматологу как можно раньше, придерживаться здоровой диеты, проводить ежедневные гигиенические процедуры ротовой полости (пользоваться зубной щеткой и зубной нитью). Чрезвычайно важно покрывать зубы фторлаком, проводить профилактическую герметизацию фиссур и каждые полгода посещать стоматолога.

Поскольку с возрастом у страдающих миодистрофией Дюшенна слабеют мышцы верхних конечностей, для проведения гигиенических процедур им становится необходима посторонняя помощь. Поэтому научить проводить гигиену ротовой полости нужно родителей таких больных или людей, осуществляющих уход. Необходимо показать, как отодвинуть язык и добраться до всех труднодоступных участков зубов, а также пространства за щеками и под языком, так как при ослаблении мышц снижается естественная очистка этих участков. По этой же причине важно после каждого приема пищи полоскать рот водой.

Ортодонтическое лечение

Учитывая присущие данному заболеванию рото-глоточные нарушения, проводить ортодонтическое лечение (коррекцию прикуса или реставрацию зубов) должен исключительно специалист, знающий все особенности миодистрофии Дюшенна. Все рекомендации ортодонта необходимо обсудить с лечащим врачом или нейромышечным стоматологом.

Кроме того, таким пациентам может быть противопоказано превентивное удаление зубов мудрости. Принимать решение необходимо в индивидуальном порядке, учитывая опасность пребывания больного под анестезией, возникновения аспирации и остеонекроза (серьезного заболевания костей) челюсти, вызванного удалением коренных зубов, когда пациенты принимают бисфосфонаты.

Стоматологические операции

Применение общей анестезии у пациентов с мышечной дистрофией сопровождается высоким риском.

Рекомендации по проведению стоматологических операций

Гигиена полости рта и надлежащий уход для таких пациентов чрезвычайно важны, они помогают снизить случаи инфицирования полости рта и дыхательных путей, в частности, развития пневмонии.

В целях обеспечения максимального физического и эмоционального комфорта стоматологические операции могут и должны проводиться с минимальным использованием анестезии или совсем без нее. Местные анестетики, такие как Новокаин и Лидокаин, а также ингаляционный анестетик закись азота или «веселящий газ» являются безопасными независимо от состояния функции легких пациентов и их (амбулаторного статуса) способности передвигаться. В случаях, когда пациенты не могут передвигаться или, когда у них нарушена функция легких, максимальной осторожности требует применение кислорода.

Применение закиси азота

NB!

Применение ингаляционных анестетиков (Галотана, Изофлурана, Севофлурана) может привести к серьезным осложнениям. Одним из таких осложнений является рабдомиолиз — крайняя степень миопатии, которая характеризуется разрушением клеток мышечной ткани и развитием острой почечной недостаточности. Еще одно осложнение — гиперкалиемия или попадание в кровь слишком большого количества калия, способно привести к остановке сердца.

Закись азота применяется во время проведения стоматологических операций под наблюдением анестезиолога. Несмотря на то, что это ингаляционный анестетик, Закись азота является общепринятым и безопасным средством. Широко используется в стоматологии, центрах неотложной помощи и амбулаторных клиниках. К преимуществам ее использования относятся:

- впечатляюще чистый профиль безопасности;
- оказание оптимального седативного воздействия на беспокойных пациентов;
- быстрая всасываемость и легкое выведение препарата из организма.

Для «вымывания» нейтрального азота из легких, больному в течение 1-2 минут дают подышать чистым кислородом*, а затем переводят на дыхание обычным воздухом. Кислородное «вымывание» азота также является безопасным и подходит для пациентов с МДД.

* Необходимо учитывать опасность применения кислорода у пациентов с нарушением дыхательной функции

Применение местных анестетиков

В стоматологической практике часто используются местные анестетики, введение которых осуществляется посредством инъекций. Широко применяются Новокаин и Лидокаин. Применение местной анестезии для пациентов с миодистрофией Дюшенна считается безопасным.

Применение кислорода

Многих родителей беспокоит влияние кислорода на организм ребенка. На самом деле, при лечении амбулаторных пациентов без нарушения функции легких, кислород представляет минимальную угрозу. Угроза возникает при лечении гиповентиляции легких у стационарных пациентов, страдающих МДД, со сниженной легочной функцией. Пациентам с дисфункцией легких (аномальным дыханием) необходимо проводить стоматологические процедуры с использованием общей анестезии под наблюдением врача-анестезиолога в клиниках, оснащенных оборудованием для мониторинга дыхания в ходе операции и проведения сердечно-легочной реанимации.

У стационарных нон-амбулаторных больных с мышечной дистрофией дыхательные мышцы ослаблены, поэтому, по мере прогрессирования заболевания затрудняется кашель, а дыхание становится все более поверхностным.

До определенного момента баланс кислорода и углекислого газа в организме еще может в достаточной мере обеспечиваться посредством неглубокого дыхания, однако при подаче дополнительного кислорода этот баланс нарушается. У дыхательного центра складывается ложное

впечатление, что организм получает достаточно кислорода, и интенсивность дыхания снижается. Из-за неэффективного дыхания объем углекислого газа в организме достигает опасного уровня (что приводит к развитию гиперкапнии).

Осуществление подачи кислорода ни в коем случае не должно производиться без постоянного контроля уровня углекислого газа в выдыхаемом воздухе или уровня CO_2 в конце спокойного выдоха. Нормальный уровень CO_2 в конце спокойного выдоха составляет 30-45 мм рт.ст. Если уровень CO_2 выше данного показателя, это свидетельствует о его накоплении в организме.

Обеспечить механическую подачу кислорода и выведение углекислого газа поможет неинвазивная вентиляция легких через мундштук или назальную канюлю.

Главные особенности проведения стоматологических мероприятий

- стоматологические процедуры по большей части могут и должны проводиться с минимальным использованием анестезии и обеспечением максимального физического и эмоционального комфорта;
- местные анестетики, закись азота и «вымывание» нейтрального азота безопасны для большинства пациентов с миодистрофией Дюшенна, особенно это касается амбулаторных пациентов с отсутствием нарушений легочной функции (нормальным дыханием);

- пациентам с дисфункцией легких (аномальным дыханием) необходимо проводить стоматологические процедуры с использованием общей анестезии под наблюдением врача-анестезиолога в клиниках, оснащенных оборудованием для мониторинга дыхания в ходе операции и проведения сердечно-легочной реанимации.

Ссылки на литературу

1. Becker DE, Rosenberg M, «Nitrous Oxide and the Inhalations Anesthetics», *Anesth Prog*, 2008, winter, 55(4): 124-131.
2. «Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy», American Thoracic Society Document, *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170: 456-465.
3. Birnkrant D, Panitch HB, Benditt JO, Boitano LJ, Carter ER, Cwik VA, Finder JD, Iannaccone ST, Jacobson LE, Kohn GL, Motoyama EK, Moxley RT, Schroth MK, Sharma GD and Sussman MD, «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, 132:1977-1986.

Выражаем благодарность

Pulmonologists (Dr. Jonathan Finder, Dr. Hemant Sawnani, and Dr. Richard Shell), dentistry (Dr. Elizabeth Vroom), and anesthesia (Dr. Norbert Weidner)

ЭКСТРЕННЫЕ СИТУАЦИИ



В целях безопасности и максимально оперативного оказания помощи в экстренной ситуации, об особенностях миодистрофии Дюшенна должны быть информированы родственники, ухаживающие лица и лечащий врач по месту жительства

В СЛУЧАЕ ЭКСТРЕННОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

1. Информируйте дежурного и лечащего врача о том, что у вашего ребенка прогрессирующая миодистрофия Дюшенна.
2. Если пациент получает гормональную терапию – сообщите дозу, схему приема, дату последнего приема препарата.
3. Если пациент использует любую технику для респираторной поддержки (откашливатель, аппарат неинвазивной ИВЛ) – сообщите об этом.
4. Информируйте медицинский персонал, что значительное повышение ЛДГ, КФК, АСТ, АЛТ при МДД является нормой.

РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА (ДЛЯ ДЕТЕЙ СТАРШЕ 12 ЛЕТ И ВЗРОСЛЫХ)

- **Признаки дыхательной недостаточности:** сатурация крови кислородом ниже 95%, нарушении общего состояния (ребенок беспокойный или вялый, сонливый, бледный, отказывается от еды, не играет, заторможенный и др.), нарушение дыхания (частое, поверхностное дыхание, шумное дыхание, движение крыльев носа при дыхании и др.). **При наличии хотя бы одного из вышеперечисленных признаков необходимо связаться с лечащим врачом!**
- **При развитии дыхательной недостаточности людям с МДД оксигенотерапия (вдыхание кислорода через маску или канюлю) противопоказана.** Оксигенотерапия возможна только в сочетании с неинвазивной ИВЛ и контролем CO₂ в крови или выдыхаемом воздухе.
- Из-за слабости дыхательной мускулатуры людям с МДД трудно откашливаться, и мокрота заполняет просвет бронхов. **При респираторных инфекциях необходимо использование откашливателя (аппарат искусственного кашля (Respironics) или, при его отсутствии, мешка Амбу в сочетании с дренажным массажем.**
- Муколитики разжижают и увеличивают объем мокроты, что значительно затрудняет её откашливание. **Использование муколитиков, содержащих амброксол, и препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс, строго противопоказано!**

ПЕРЕЛОМЫ / ТРАВМЫ

- Если до перелома ребенок самостоятельно ходил, в ряде случаев предпочтительно проведение хирургической фиксации перелома. При внешней фиксации (гипсовая повязка) важна ранняя активация поврежденной конечности. **Длительное отсутствие движений в конечности приводит к атрофии мышц и утрате двигательной функции.**
- Если после падения или другой травмы появляется одышка, затруднения дыхания, сонливость, дезориентация, возбуждение, необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью. У людей с МДД при переломах костей конечностей повышен риск жировой эмболии – жизнеугрожающего состояния, при котором частицы жировой ткани из трубчатых костей попадают в кровоток и могут вызвать закупорку сосудов.

NB! ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ АНЕСТЕЗИИ

сообщите о них лечащему врачу!

- препараты для ингаляционной анестезии противопоказаны (высокий риск рабдомиолиза и гиперкалиемии)
- деполяризующие миорелаксанты противопоказаны
- внутривенная анестезия безопасна при тщательном контроле
- местная анестезия и закись азота безопасна
- для детей, получающих стероидную терапию, возможно, будет необходима стрессовая доза глюкокортикостероидов

СТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ

- Если ребенок получает стероидную терапию, использование для вакцинации «живых» вакцин противопоказано! Вакцинация инактивированными вакцинами осуществляется по индивидуальному графику.
- **Резкая отмена гормональной терапии крайне опасна!** Если вы по каким-либо причинам решили остановить терапию – проконсультируйтесь с лечащим врачом о порядке отмены.
- **Дефлазакорт может быть заменен на преднизолон.**
0.9 мг дефлазакорта эквивалентно 0.75 мг преднизолона
- Если ребенок не может принять очередную дозу стероидов в течение 24 часов из-за рвоты или по другим причинам, необходимо сообщить об этом лечащему врачу и обратиться в стационар для введения препарата внутривенно! Сообщите какую дозу принимает ваш ребенок (стандартная доза преднизолона 0.75 мг/кг, дефлазакорта – 0.9 мг/кг) и когда был последний прием препарата.
- Если прием препарата по каким-либо причинам был пропущен, но прошло меньше 24 часов, следующую дозу необходимо принять на следующее утро как можно раньше (не стоит принимать препарат в тот же день днем или вечером).

МОЙМИО

Благотворительный фонд
помощи детям с миодистрофией
Дюшенна и иными тяжелыми
нервно-мышечными
заболеваниями



**В 2019 году запланированы
образовательные вебинары по темам:**

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

Эти узкие темы крайне важны и малоизвестны.

Если вы хотите участвовать в вебинаре или получить запись, напишите письмо на почту фонда «МойМио»

info@mymiofond.ru

или позвоните **+7 903 790-58-95, +7 905 768-48-44**

**Перевод и адаптация фонд «МойМио»
Москва, 2018**

**Благотворительный фонд
помощи детям с миодистрофией
Дюшенна и их семьям «МойМио»**

+7 (495) 240 56 40

+7 (495) 790 58 95

142784, г. Москва,

Киевское шоссе 22-й км

(п. Московский), двдл 4, строение 5

www.mymiofond.ru

info@mymiofond.ru