

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «5» марта 2020 года
Протокол №86

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ВРОЖДЕННЫЕ/НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МИОПАТИИ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) по МКБ-10:

МКБ-10

Код	Название
G 71	Первичные поражения мышц
G71.2	Врожденные миопатии

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2018 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	—	Аланинаминотрансфераза
АСТ	—	Аспартатаминотрансфераза
ГК	—	Глюкокортикоиды
ЖЕЛ	—	жизненная емкость легких
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	—	инвазивная вентиляция легких
КП	—	клинический протокол
КТ	—	компьютерная томография
КФК	—	Креатининфосфокиназа
ЛДГ	—	Лактатдегидрогеназа
МКБ	—	международная классификация болезней
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МРС	—	магнитно-резонансная спектроскопия
НИВЛ	—	неинвазивная вентиляция легких
ОАК	—	общий анализ крови
ОАМ	—	общий анализ мочи
ПМД	—	прогрессирующая мышечная дистрофия
ПДЕ	—	потенциалы двигательных единиц
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ЩФ	—	щелочная фосфатаза
ЭКГ	—	электрокардиограмма

ЭМГ	—	электромиография
ЭНМГ	—	электронейромиография
ЭхоКГ	—	эхокардиография
MLPA	—	multiplex ligation-dependent probe amplification (мультиплексная амплификация лигированных зондов)

1.4 Пользователи протокола: педиатры, врачи общей практики, детские неврологи, детские кардиологи, детские пульмонологи, анестезиологи-реаниматологи (специалисты по респираторной поддержке), медицинские реабилитологи, детские хирурги-ортопеды, генетики.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 Шкала уровней доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GCP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение[1,4]: Врожденные миопатии—это гетерогенная группа нейро-мышечных заболеваний, характеризующаяся специфичными морфологическими изменениями скелетной мускулатуры, проявляющаяся в период новорожденности или в раннем детстве гипотонией, мышечной слабостью, имеющая не прогрессирующее либо медленно прогрессирующее течение.

1.8 Классификация[1]:

I. По патогистохимической структуре[1]:

1. Структурированные типы

1.1. Аномалии в саркомерах

- 1.1.1. Болезнь центрального стержня;
- 1.1.2. Многоминистерственная миопатия;
- 1.1.3. Миопатия лизиса мышечного волокна/миопатия гиалинового тела;
- 1.1.4. Актинопатия;
- 1.1.5. Врожденная кап-миопатия (также относится к группе врожденных диспропорций типов волокон);
- 1.1.6. Миопатия с трехслойным мышечным волокном;
- 1.1.7. Миопатия с широкой А-лентой.

1.2. Аномалии Z-диска

- 1.2.1. Немалиновая/палочковая миопатия
- 1.2.2. Десмин-связанная/миофибриллярная миопатия
 - 1.2.2.1. Миопатия цитоплазматического тела
 - 1.2.2.2. Миопатия сферического тела
 - 1.2.2.3. Миопатия с тельцами схожими Маллори
 - 1.2.2.4. Миопатия саркоплазматического тела
 - 1.2.2.5. Миопатия с включениями в нити

1.3. Аномалии в ядрах

- 1.3.1. Миотубулярная миопатия
 - 1.3.1.1. Центро-нуклеарная миопатия
- 1.3.2. Внутриядерная палочковая миопатия

1.4. Аномальные включения

- 1.4.1. Миопатия телец пальцевых отпечатков
- 1.4.2. Миопатия зебра-тел
- 1.4.3. Миопатия уменьшенного тела
- 1.4.4. Миопатия цилиндрической спирали

1.5. Аномалии органелл

- 1.5.1. Саркотубулярная миопатия
 - 1.5.1.1. Миопатия скопления тубул
- 1.5.2. Лизосом-связанная вакуольные миопатии

1.6. Спонтанные

- 1.6.1. Миопатия с минимальными изменениями
- 1.6.2. Неспецифические синдромологические врожденные миопатии

1.7. Смешанные миопатии

- 1.7.1. Палочкоядерная миопатия
- 1.7.2. Цитоплазматическое тело снижающая миопатия
- 1.7.3. Множественно-миниядерная-центроядерная миопатия

2. Неструктурированные типы

- 2.1. Врожденная диспропорция мышечных волокон

- 2.2. Микроволоконная миопатия (агрегация)
- 2.3. Преобладание волокна1 типа
- 2.4. Идентичность волокна1 типа
- 2.5. Гипотрофия мышечного волокна1 типа
- 2.6. Идентичность и снижение размеров волокна2А типа
- 2.7. Гипоплазия мышечного волокна2 типа

II. По клиническим формам[1]:

1. Немалиновая миопатия

- 1.1. Тяжелая неонатальная форма;
- 1.2. Легкая врожденная или классическая форма;
- 1.3. Немалиновая миопатия детского возраста;
- 1.4. Поздняя немалиновая миопатия либо немалиновая миопатия взрослого возраста

2. Болезнь центрального стержня;

3. Множественная миниядерная миопатия:

- 3.1. Вызванная поражением гена RYR
- 3.2. Вызванная поражением гена SEPN1

4. Центроядерная миопатия:

- 4.1. X-сцепленная рецессивная миопатия (миотубулярная миопатия)
- 4.2. Аутосомно-рецессивная форма
- 4.3. Аутосомно-доминантная форма и миопатия вследствие новой спонтанной мутации

III. По типу наследования, по наименованию гена(молекулярно-генетическая)[1]:

1. Болезнь центрального стержня (связанная со злокачественной гипертермией) – аутосомно-домinantный тип наследования -ryanodinereceptor - RYR-1, аутосомно-рецессивный тип наследования -MYH7.
2. Болезнь центрального стержня или миниядерная немалиновая миопатия - RYR-1
3. Немалиновая миопатия – аутосомно-доминантный тип наследования -ACTA-1, аутосомно-рецессивный тип наследования – ген небулин(NEB).
4. Центроядерная миопатия – аутосомно-доминантный тип наследования- DNM2, X-сцепленная миотубулярная миопатия - аутосомно-рецессивный тип наследования - BIN1, RYR1, TTN.
5. Множественно-мелкостержневая болезнь – аутосомно-рецессивный тип наследования – ген SEPN1 (NADH-TR), RYR-1.
6. Врожденная диспропорция мышечных волокон - ACTA1.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

2.1 Диагностические критерии:

При немалиновой миопатии:

Жалобы, моторные (связанные с движениями):

- общая слабость, быстрая утомляемость;

- медленная общая двигательная активность;
- частые падения или неуклюжесть;
- патологическое изменение походки;
- затруднения при подъеме по лестнице;
- затруднение при приседании, беге или преодолении препятствия;
- использование вспомогательных приемов при подъеме с пола;
- неспособность прыгать;
- ходьба на носочках;
- снижение мышечного тонуса;
- боли в мышцах;
- боли в спине;
- уплощение стопы;
- потеря ранее приобретенных двигательных навыков;
- задержка развития крупной моторики
- слабость тыльного сгибания голеностопного сустава

Жалобы, не моторные (не связанные с движениями):

- трудность кормления;
- поперхивания при кормлении грудного ребенка;
- задержка физического развития;
- учащенное сердцебиение, одышка, чувство нехватки воздуха;
- боли в области сердца;
- общая слабость;
- нарушение речи;
- изменение формы лица, верхней губы;
- деформации стопы;
- деформации грудной клетки.

Анамнез:

- пол пациента – женский, мужской;
- установленный диагноз «Врожденная миопатия» у родственников или неуточненное нервно-мышечное заболевание;
- слабые фетальные движения;
- повторные пневмонии
- задержка становления двигательных навыков: отсутствие навыка ползания, позднее формирование навыка самостоятельной ходьбы;
- задержка становления речи;
- дебют клинических проявлений в любой период жизни: от новорожденности до взрослого возраста

Физикальное обследование:

- исследование походки: миопатическая, по типу «утиной» (переваливающейся);
- исследование мышечного тонуса и силы: общая гипотония, осевой и проксимальный тип мышечных гипотрофий и парезов, слабость мышц лица, сгибателей шеи, тазового и плечевого пояса;

- осмотр лица: удлиненное лицо, округлая верхняя губа, отсутствие эмоциональной окраски на лице;
- исследование ротовой полости: высокий свод неба;
- исследование сухожильных рефлексов: снижение или утрата сухожильных рефлексов;
- симптом Говерса – положительный: использование миопатических приемов при подъеме с пола, стула;
- использование вспомогательных приемов (повороты туловища) и слабый контроль головы при подъеме из положения лежа на спине;
- осмотр костно-суставной системы: артрогриппоз, поясничный гиперлордоз, скованность движений спины, килевидная грудная клетка, деформации грудной клетки, явные с рождения, деформации стопы, гипермобильность суставов, контрактуры суставов;
- исследование черепно-мозговых нервов: безофтальмопареза;
- исследование соматического статуса: редко нарушение ритма сердца, изменение частоты сердечных сокращений, гастро-эзофагиальный рефлюкс синдром;
- исследование физического статуса: астеническое телосложение при достаточной мышечной массе.

Таблица 1. Клинические формы немалиновой миопатии

<i>Критерии/вид немалиновой миопатии</i>	<i>Тяжелая неонатальная форма</i>	<i>Легкая врожденная или классическая форма:</i>	<i>Немалиновая миопатия детского возраста –</i>	<i>Поздняя немалиновая миопатия либо немалиновая миопатия взрослого возраста</i>
Дебют заболевания	с рождения	с рождения или в первый год жизни	в 15-20 лет	в 30-60 лет
Клиническая картина и течение	Выраженная гипотония, выраженная мышечная слабость, минимальная спонтанная активность, трудность сосания и глотания, в соматическом статусе гастроэзофагиальный рефлюкс, дыхательная недостаточность, артрогриппоз	Гипотония, мышечная слабость, трудность кормления, отставание моторного развития, утиная походка, нарушение речи, изначальное поражение дистальных мышц, постепенное вовлечение проксимальных мышц, бессимптомное	Раннее двигательное развитие без особенностей, дебют с симметричной слабости тыльного сгибания голено-стопного сустава, постепенное вовлечение проксимальных мышц ноги, без вовлечения сердечной	Гетерогенная клиническая манифестация, семейный анамнез не отягощен, дебют со слабости проксимальных идистальных мышц, редко – вовлечение дыхательной и сердечно-сосудистой систем (в таком случае наблюдается

		поражение дыхательных мышц, редкое вовлечение сердечной мышцы	мышцы	прогрессирующее течение)
Течение заболевания	Смерть наступает вследствие дыхательной недостаточности или повторной пневмонии	Стабильное либо медленно-прогрессирующее, иногда ухудшение течения в предпубертантный период до затруднений движений	Стабильное либо медленно-прогрессирующее	Стабильное либо прогрессирующее

Лабораторные исследования:

- Биохимический анализ крови - уровень КФК в пределах нормы либо слегка повышен (в 5 раз)

Инструментальные исследования:

- ЭМГ:
 - миопатический тип
 - снижение амплитуды отдельных ПДЕ
 - полифазия ПДЕ;
 - редко нейрогенный тип (развивается в дистальных мышцах на поздней стадии заболевания)
 - увеличение амплитуды отдельных ПДЕ
 - тонкий рисунок ПДЕ при полном усилии,
 - измененное дрожание
- УЗИ мышц – повышенная эхогенность в пораженных мышцах
- КТ мышц - сниженная плотность мышц с сохранением объема
- МРТ мышц - жировая инфильтрация мышечной ткани
- Электронная микроскопия мышечных волокон - плотные палочковидные структуры (немалиновые тела) под сарколеммой и около ядра, замена мышечных волокон жировой и фиброзной тканью

При болезни центрального стержня:

Жалобы, моторные (связанные с движениями):

- невыраженная общая слабость
- патологическое изменение походки;
- затруднения при подъеме по лестнице;
- затруднение при приседании, беге или преодолении препятствия;
- использование вспомогательных приемов при подъеме с пола;
- снижение мышечного тонуса;
- боли в мышцах;
- чувство скованности мышц
- боли в спине;

- деформации стопы;
- асимметрия длины ног

Жалобы, не моторные (не связанные с движениями):

- невыраженная общая слабость;
- задержка физического развития;
- деформации стопы
- деформации грудной клетки

Анамнез:

- пол пациента – женский, мужской;
- установленный диагноз «Врожденная миопатия» у родственников или неуточненное нервно-мышечное заболевание;
- задержка становления двигательных навыков: позднее формирование навыка ползания, самостоятельной ходьбы
- дебют клинических проявлений в раннем детском возрасте
- злокачественная гипертермия при введении определенных ингаляционных анестетиков и деполяризующих миорексантов

Физикальное обследование:

- исследование походки: миопатическая, по типу «утиной» (переваливающейся); исследование мышечного тонуса и силы: проксимальный тип мышечных гипотрофий/атрофии и парезов, легкая слабость мышц нижних конечностей, лица, шеи
- исследование сухожильных рефлексов: снижение или утрата сухожильных рефлексов
- осмотр костно-суставной системы: кифосколиоз, врожденный вывих бедра, полая стопа, плоская стопа, деформации грудной клетки, артрогриппоз (редко). Костно-скелетные деформации не коррелируют с мышечной слабостью. Иногда наличие костно-скелетных деформаций – изолированный симптом.
- исследование черепно-мозговых нервов: без офтальмоплегии;
- исследование физического статуса: астеническое телосложение

Лабораторные и исследования:

- Биохимический анализ крови - уровень КФК в пределах нормы либо слегка повышен

Инструментальные исследования:

- ЭМГ:
 - нормальный тип
 - миопатический тип
 - снижение или повышение амплитуды отдельных ПДЕ
 - полифазия ПДЕ;
- УЗИ мышц – повышенная эхогенность в пораженных мышцах из-за первичного миопатического процесса
- Электронная микроскопия мышечных волокон - продольно расположенные центральные ядра, лишенные митохондрий, саркоплазматического ретикулума

При множественной миниядерной миопатии:

1) Вызванная поражением гена RYR:

- выраженная общая слабость
- преимущественное поражение осевой мускулатуры
- офтальмоплегия

1) Вызванная поражением гена SEPN1:

- дебют в период новорожденности либо с раннего детства
- редко дебют в подростковом периоде и взрослом возрасте
- невыраженная слабость лицевых, бульбарных мышц
- преимущественное поражение проксимальных мышц конечностей
- контрактуры, сколиоз
- эпизоды дыхательной недостаточности
- невозможность удерживать голову
- худощавое телосложение с мышечной атрофией/гипотрофией
- клиническое течение стабильное или медленно-прогрессирующее в раннем детстве, но ухудшается в подростковом возрасте и раннем взрослом
- биохимический анализ крови - уровень КФК в пределах нормы либо слегка повышен
- патогистохимический признак - неокрашенные множественные мелкие ядра
- ЭМГ - миопатический тип
- МРТ мышц - выраженные изменения в портняжной мышце бедра

При центроядерной миопатии:

1) X-сцепленная рецессивная миопатия (миотубулярная миопатия):

- дебют в пренатальном и неонатальном возрасте
- дебют в период новорожденности или детском возрасте
- в анамнезе выкидыши и неонатальные смерти мужских плодов по материнской линии.
- в анамнезе во время беременности полигидрамнион, низкая двигательная активность плода
- мальчики с выраженным синдромом вялого ребенка, слабостью
- двусторонний парез лица
- трудности в кормлении
- трудности дыхания
- изменения со стороны опорно-двигательного аппарата: тонкие ребра, контрактуры в бедре и колене,
- изменения со стороны глаз: отек век, офтальмоплегия
- изменения со стороны моче-половой системы: нефрокальциноз, криптоторхизм

- изменения со стороны желудочно-кишечного тракта: пилорический стеноз, желчекаменная болезнь, лабораторно измененные печеночные функции
- изменения со стороны кроветворной системы: сфероцитоз, кровоточащий диатез, чувствительный к витамину К
- тяжелая форма, прогрессирующее течение

2) Аутосомно-рецессивная форма:

- редкая нозология
- дебют в период новорожденности или раннем детстве
- дыхательный дистресс-синдром,
- гипотония
- слабый плач
- трудность сосания
- офтальмоплегия, ptоз
- лицевая диплегия
- отставание моторного развития
- медленно-прогрессирующая слабость от средней степени тяжести до выраженной
- сколиоз

3) Аутосомно-доминантная форма и новые спонтанные мутации:

- легкая форма
- позднее начало
- дебют во взрослом возрасте
- гетерогенная клиническая картина
- медленно-прогрессирующая слабость в поясах свободных конечностей, постепенное вовлечение лицевых и глазодвигательных нервов
- прогрессирующий сколиоз

Лабораторные исследования:

- Биохимический анализ крови - уровень КФК в пределах нормы либо слегка повышен

Инструментальные исследования:

- ЭМГ:
 - миопатический тип
 - сохранение скорости проведения нервного импульса
 - снижение амплитуды отдельных ПДЕ
 - полифазия ПДЕ;
- МРТ мышц - выраженные изменения в камбаловидной мышце и передней большеберцовой мышце
- Электронная микроскопия мышечных волокон - центральные ядра в большинстве мышечных волокон

Таблица 2. Диагностические критерии врожденных миопатий.

Болезнь	Тип наследования	Ген/хромосома	Клинические признаки
Болезнь центрального стержня	Аутосомно-доминантный (АД)	RYR1/19q13.1	Начало: младенчество и детство, иногда у взрослых, проксимальная слабость в конечностях и легкая слабость лицевых мышц, скелетные аномалии, риск злокачественной гипертермии
Мульти/мини стержневая миопатия	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный (АР) и спорадический	СеленопротеинN1/1q36 при аутосомно-рецессивном типе	Начало: младенчество и детство, проксимальная и лицевая слабость, редко офтальмопарез, кардиомиопатия, дыхательные расстройства, скелетные аномалии, риск злокачественной гипертермии
Немалиновая миопатия	АР АР/АД АР/АД АД АР АР/АД АД	NEM2/2q21.1-q22 ACTA1/1q42 TMP3/1q21-q23 TMP2/9q13 TNNT1/19q13 TMP1/15q21-23 CFL2/14q12	Тяжелая младенческая форма: начало в младенчестве, тяжелая общая гипотония/слабость, дыхательные нарушения, скелетные аномалии, обычно умирают в течении 1 года Легкая ранняя форма: Наиболее частый тип, Начало: младенчество или детство, легкая гипотония, слабость, лицевых мышц, редко птоз, слабость глазодвигательных мышц, дисморфия, скелетные аномалии Взрослая форма: Начало в среднем возрасте, легкая проксимальная слабость иногда дистальная, нет лицевых и скелетных аномалий
Центрально-нуклеарная/миотубулярная миопатия, тяжёлый неонатальный тип	X сцепленная	Миотубиларин/Xp28	Тяжелая неонатальная гипотония, слабость, дыхательные нарушения, птоз, слабость глазодвигательных мышц, плохой прогноз

Центро-нуклеарная/миотубулярная миопатия, неонatalный тип или поздняя младенческая форма	Сporadическиy, AP/AД	Динамин-2(аллельный доминантному типу ШМТ или DI-CMTB/19p13.2	Наиболее часто встречающийся тип Начало: поздний младенческий период или раннее детство, общая слабость, гипотония, лицевая слабость, птоз, лицевые аномалии
Центронуклеарная/миотубулярная миопатия, поздняя младенческая форма/взрослая форма	AД	Динамин 2	Начало в позднем детстве, легкая проксимальная слабость, или доминирует дистальная, птоз, различное вовлечение лицевых мышц, легкие чувствительные нарушения
Врожденная диспропорция волокон	спорадическиy	неизвестно	Начало в детстве, общая не прогрессирующая слабость, иногда дыхательные расстройства, скелетные и лицевые аномалии
Миопатия с уменьшенными тельцами	AP или спорадическиy	неизвестно	Начало в младенчестве и у взрослых, общая проксимальная слабость, может быть лицевая, дыхательная или асимметричная слабость, скелетные аномалии
Миопатия с пальцевыми вдавлениями	Чаще спорадическиy	неизвестно	Начало в младенчестве, медленная или не прогрессирующая проксимальная слабость
Саркотубулярная миопатия	AP	TRIM 32/9p31-33	Начало в младенчестве, медленно прогрессирующая проксимальная слабость
Триламинарная миопатия	неизвестно	Неизвестно	Начало в младенчестве, общая слабость, скелетные аномалии
Миопатия гиалиновый телец/семейная миопатия с лизисом миофибрил, накоплением миостина	AД/AP	AД:MYH7/14q11.2 AP:неизвестно/3р22.2-р21-32	Начало в младенчестве, ПКМД или лопаточно-плечевая слабость или дистальная
H-IBM3/миопатия с накоплением миозина	с AД	MYH2/17p13.1	Врожденный артогрипоз, офтальмопарез, у взрослых легкая проксимальная слабость, и миалгии
Миопатия с тубулярной агрегацией Тип1	AД		Начало: детство и средний возраст, поясно-конечностная слабость

Тип2	AP	неизвестно	Начало: младенчество, врожденная миастения, утомляемость
Тип3	спорадически й		Начало у взрослых: миалгия.

Оценка двигательных нарушений по шкалам

Оценка мышечной силы конечностей по шкале MRS
(Medical Research Council Paralysis Scale, 1976)

0 баллов	движений нет
1 балл	наличиеминимальных движений
2 балла	активные движения, но невозможность преодолеть силу тяжести
3 балла	способность при выполнении определенного движения преодолеть силу тяжести
4 балла	способность при выполнении определенного движения преодолеть не только силу тяжести, но и достаточное сопротивление исследователя
5 баллов	полнаясохранностьдвигательнойфункции

Шкала Скотта (Muscular Dystrophy Score, MDS)

Виды движений, оцениваемых по шкале Скотта

1. Подъем головы
2. Поворот спины на живот через правую сторону
3. Поворот спины на живот черезлевую сторону
4. Поворот с живота на спину через правую сторону
5. Поворот с живота на спину черезлевую сторону
6. Садится (принимаетсидячее положение)
7. Сидит
8. Встает (принимаетстоячее положение)
9. Стоит
10. Стоит напятах
11. Стоит на носках
12. Стоит на правой ноге
13. Стоит на левой ноге
14. Прыгает на правой ноге

15. Прыгает на левой ноге
16. Встает с стула
17. Восходящий шаг правой ногой (подъем по лестнице)
18. Нисходящий шаг правой ногой (спуск по лестнице)
19. Восходящий шаг левой ногой (подъем по лестнице)
20. Нисходящий шаг левой ногой (спуск по лестнице)

Подсчет суммы баллов производится по следующей схеме:

2 балла – для каждого самостоятельного незавершенного движения,

1 балл – если была оказана помощь и/или движение потребовало больших усилий,

0 баллов – если движение выполнить невозможно.

Максимально возможное количество баллов по этой шкале составляет 40, а минимальное – 0 баллов.

Шкала Виньоса

Функциональные классы шкалы Виньоса

1.	Пациент имеет очевидное нарушение осанки и походки, но ходит и поднимается по ступенькам без поддержки
2.	Пациент ходит, но поднимается по лестнице при помощи перил
3.	Пациент ходит, но поднимается по лестнице на 8 стандартных ступеней при помощи перил более чем за 25с
4.	Пациент ходит, но не может подняться по лестнице
5.	Пациент ходит без поддержки, но не может поднимать ногу для шага наступени или не может встать из кресла
6.	Пациент ходит только в ортопедическом корсете
7.	Пациент в кресле-каталке. Сидит прямо, может управлять креслом и совершать все жизненно необходимые действия с кресла
8.	Пациент в кресле-каталке. Сидит прямо, но не может совершать все жизненно необходимые действия с кресла
9.	Пациент в кресле-каталке. Сидит прямо только при поддержке. Может совершать минимум жизненно необходимых действий с кресла
10.	Пациент прикован к кровати. Неможет совершать жизненно необходимые действия без посторонней помощи

Показания для консультации специалистов:

- консультация медицинского реабилитолога – определение и выполнение плана комплексных реабилитационных мероприятий, обучение пациента и членов семьи;

- консультация ортопеда – диагностика, мониторинг и коррекция ортопедических нарушений: кифоз, лордоз, сколиоз, контрактуры суставов, килевидная грудная клетка, плоская стопа, решение вопроса о хирургической коррекции;
- консультация кардиолога - диагностика, мониторинг и коррекция кардиологических нарушений: миокардиодистрофия, аритмия, синусовая тахикардия;
- консультация пульмонолога – диагностика, мониторинг и коррекция симптомов дыхательной недостаточности, пневмонии;
- консультация специалиста по респираторной поддержке (пульмонолог, реаниматолог) – анализ результатов спирометрии, ФВД/ЖЕЛ, ночной пульсоксиметрии, полисомнографии; подбор и настройка режимов аппаратов НИВЛ/ИВЛ, мониторинг в составе паллиативной бригады;
- консультация гастроэнтеролога – диагностика, мониторинг и коррекция нарушений ЖКТ: дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- консультация диетолога, специалиста по нутритивной поддержке: подбор и расчет диеты при недостаточном весе;
- консультация инфекциониста – диагностика, мониторинг и коррекция инфекционных заболеваний, фтизиатическое наблюдение;
- консультация офтальмолога - диагностика, мониторинг и коррекция офтальмологических нарушений: аномалии рефракции, косоглазие, катаракта;
- консультация хирурга – диагностика и лечение переломов;
- консультация медицинского генетика - медико-генетическое консультирование семьи, информирование о методах предимплантационной и пренатальной диагностики, консультация женщин-носительниц мутантного гена;
- консультация логопеда – диагностика и коррекция симптомов первичной и вторичной, на фоне заболевания, задержки речевого развития: дизартрия, сенсорная/моторная афазия, алалия;
- консультация психолога – регулярный скрининг психосоциального состояния пациента, родителей; психологическая помощь индивидуальная, групповая, семейная;
- консультация психиатра/психотерапевта – диагностика и терапия поведенческих, эмоциональных расстройств.
- консультация стоматолога - диагностика, мониторинг и коррекция стоматологических нарушений: округлая верхняя губа, высокий свод неба

2.2 Диагностический алгоритм: (см. Приложение 1)

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз:

1. Мышечные дистрофии;
2. Врожденный миастенический синдром;
3. Метаболические миопатии;
4. СМА.

Таблица 3. Дифференциальный диагноз врожденных миопатии.

име ан	Мышечные дистрофии			Врожденн ый миастениче ский синдром	Метаболические миопатии		СМА			
	Дюшенна	Беккера	Конечно стно- поясная		Болезнь накопления гликогена	Нарушение метаболизма жирных кислот	CMA1	CMA2	CMA3	CMA4
ют	с 2 лет	после 6 лет	детский, поздний подрост ковый возраст ы	период новорожден ности либо с раннего детства до среднего возраста	Грудной, ранний детский, подростков ый	Младенчески й возраст, 6-20 лет	0-3 мес	< 18 мес	<3 лет	>30 лет
	мальчики	мальчик и	мальчик и, девочки	мальчики, девочки	чаще мальчики	мальчики, девочки	мальчик и, девочки	мальчик и, девочки	мальчик и, девочки	мальчик и, девочки
сигны	симметри чная мышечная слабость в верхних и нижних конечност ях, в дистальных отделах., симптом Говерса, гипертроф ия икроножн ых мышц	мышечн ая слабост ь в проксим альных отделах конечно сти, боли в икроно жных мышцах , крампи	мышечн ая слабост ь, прогрес сирующ его характе ра; 50%- слабост ь начинае тся с мышц тазового пояса, ра спростр аясь в грудной отдел 50%- с мышц грудной клетки; поражен ие лицевых мышц при инвалид изации б ольного; псевдог ипертро фия икроножн ых мышц	мышечная гипотония, недоразвити е мышц,, деформация лица, непостоянн ый птоз с вовлечени ем бульбарной мускулатур ы, офтальмопл егия	непереноси мость физ.нагрузо к, крампи, проксималь ная мышечная слабость с гипертрофи ей мышц вследствие накопления гликогена, задержка развития, эпиприпадк и	прогрессирую щая мышечная слабость, боли , мышечные уплотнения, скованность, крампи	гипотон ия, плохое сосание, нарушение дыхания	никогда не обretaю т способн ость ходить или стоять;	способн ы ходить, стоять, проксим альная мышечн ая слабост ь	способн ы ходить, стоять, проксим альная мышечн ая слабост ь

			редко						
еле нен я	Контрактуры суставов нижних конечностей, сколиоз	Контрактуры суставов нижних конечностей	Сколиоз	сколиоз	признаки гибели верхнего и нижнего мотонейрона	лордоз	-	сколиоз	-
вле деч	Нарушена сердечной проводимости, тахикардия покоя, кардиомиопатия	Изолированная дилатационная кардиомиопатия, тяжелая кардиомиопатия	аритмия, застойная сердечная недостаточность	брadiкардия	кардиомегалия, кардиомиопатия	кардиомиопатия	-	-	-
зле кат но те	дыхательные нарушения, развивающиеся вторично	дыхательные нарушенния, развивающиеся вторично	дыхательная недостаточность	дыхательная недостаточность, апноэ	дыхательная недостаточность	-	дыхательная недостаточность	дыхательная недостаточность	дыхательная недостаточность
ве К	Значительное повышение до 5000 ед/л	Значительное повышение до 5000 ед/л	Повышение	-	в пределах нормы, либо слегка повышен	норма	Норма, или слегка повышен до 2-3 раз		
МГ МГ	укороченные, удлиненные полифазные потенциалы действия двигательных единиц, нормальные потенциалы	укороченные, удлиненные полифазные потенциалы действия двигательных единиц, нормальные потенциалы	миопатический тип	декрементная реакция М-ответа с проксимальных мышц	электрическое «молчание» мышцы во время ее сокращения	либо не выявляет нарушений, либо демонстрирует минимальные признаки миопатии	снижение амплитуды интерференционной кривой, появление спонтанной активности		
за щ	МРТ-поражение мышц переднего компартмента нижних отделов ноги	МРТ-локальная мышечная гипертрофия, отек	МРТ-изменения в задних и приводящих мышцах бедра, при относительно сохраниости ягодичных мышц.	при ультраструктурном анализе синапса обнаружены уменьшенные в размере синаптические везикулы.	МРТ мышц-раннее поражение большой приводящей мышцы и полуперепончатой мышцы с вовлечением двуглавой мышцы, полусухожильной мышцы и передних	Микрокопия: значительное скопление капель жира вблизи митохондрий и под сарколеммой	МРТ мышц- жировое замещение мышечной Ткани		

					мышц бедра		
опс ищ	Миопатич- еские изменен- ные волокна, некротич- еские и чрезмерно сокращен- ные волокна	Признак и дегенера- ции и регенера- ции мышечн- ых волокон	Дегенер- ативные зменени- я, расщеплен- ные, скручен- ные и разделе- нные на дольки волокна	измененные синапсы с дефицитом экспрессии MuSK.	Гипертрофи- я мышечных волокон и наличием отчетливых PAS- позитивных лизосомаль- ных вакуолей	Не выявляет отклонений	Неспецифические признаки пучковой атрофии и группировки мышечных волокон
п- след- ни	X- сцепленно- е DMD	X- сцеплен- ное 	Аутосо- мно- рецессивны- й, аутосомно- доминант- ный DNAJB S, DYSF	Аутосомно- рецессивны- й, аутосомно- доминант- ный ColQ и Dok- 7.	Аутосомно- рецессивны- й 16q22,17pter ,11p15,Xq13 ,7p12,Xq12	Аутосомно- рецессивный 1p32	Аутосомно-рецессивный SMN1,SMN2

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение:

- поддержание дыхания;
- преодоление трудностей вскармливания детей;
- соблюдение диеты, обогащенной белками, витаминами и микроэлементами;
- адекватная состоянию и стадии заболевания физическая активность под контролем родителей/опекуна, реабилитолога, инструктора ЛФК, медицинского персонала медицинских и образовательных учреждений.

3.2 Медикаментозное лечение: специфической терапии не существует, не существует препарата с высоким уровнем доказательства (УД – А).

3.3 Метаболическая терапия:

- препараты витаминов группы В, Д, микроэлементов (курсы повторять с периодичностью 1 раз в 6 месяцев);

Симптоматическая терапия:

- Сальбутамол (для RYR1-ассоциированных миопатии)

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% использования):

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Витамины и витаминоподобные средства	Тиамин. Торговое название - Тиамина гидрохлорид - 5% раствор для инъекций 50мг/1,0мл;	Суточная доза 50-100 мг, 1 раз в день, внутримышечно, курс 10 инъекций	C
	Холекальциферол – водный, масляный раствор для приема внутрь; капсулы и таблетки 0,25, 0,5, 1,0 мкг; раствор для в/в введения 2мкг/1,0мл и 5мкг/1,0мл.	Суточная доза 1000-5000 МЕ, 1 раз в день, пероральный, прием в осенне-зимний период или постоянный	B
Бета-миметики, Токолитики	Сальбутамол, таблетки	2 мг 4 раза в день в течении 1 месяца	C

3.3 Хирургическое вмешательство: решается совместно с травматологом-ортопедом, хирургом и анестезиологом, при его необходимости – госпитализация в стационар.

3.4 Дальнейшее ведение:

- применение ручных дыхательных мешков (мешок Амбу) для восстановления и поддержания ЖЕЛ;
- методы ручного и механического облегчения откашливания;
- вентиляция легких в ночное и/или дневное время.
- адекватные состоянию и стадии заболевания реабилитационные, физиотерапевтические мероприятия, плавание, занятия на велотренажерах под контролем родителей/опекуна, врача-реабилитолога, врача-физиотерапевта, врача-ЛФК, специалиста респираторной поддержки
- преодоление трудности вскармливания детей под контролем консультанта по грудному вскармливанию

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- увеличение силы мышц;
- повышение мышечного тонуса;
- максимально длительная вертикализация туловища;
- максимально длительная способность к самостоятельному передвижению;

- максимальное исключение развития симптомов тяжелых кардиологических, респираторных, гастроэнтерологических, костно-суставных осложнений.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- проведение дифференциальной диагностики и установление окончательного диагноза, верификация диагноза на основании генетического, гистологического результата;
- проведение хирургических вмешательств по коррекции костно-суставных аномалий или осложнений.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- осложнения со стороны дыхательной системы – тяжелая пневмония, аспирация, дыхательная недостаточность 2-3 степени;
- серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы – кардит, сердечная недостаточность, аритмия;
- переломы костей;
- невозможность вскармливания ребенка.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:

Жалобы	см. амбулаторный уровень, зависит от типа врожденной миопатии
Анамнез заболевания и жизни	
Физикальное исследование	
Лабораторные исследования	<ul style="list-style-type: none"> - общеклинические анализы крови и мочи; - расширенный биохимический анализ: КФК, ЛДГ, миоглобин, тропомиозин, АЛТ, АСТ, общий билирубин, общий белок, глюкоза, креатинин, фосфофруктокиназа эритроцитов, - электролиты; - газы крови; - гормоны щитовидной железы, коры надпочечников; - 25-ОН-витД. - альфа-глюказидаза с помощью хромато-масс-спектрометрии в сухих пятнах крови;
Консультации специалистов	<ul style="list-style-type: none"> - невролог - кардиолог - пульмонолог/специалист по респираторной поддержке;

	<ul style="list-style-type: none"> - гастроэнтеролог; - реабилитолог; - хирург-ортопед; - физиотерапевт; - стоматолог - специалист по грудному вскармливанию
Инструментальные исследования	<ul style="list-style-type: none"> - УЗИ внутренних органов; - ЭКГ, ЭхоКГ; - ЭНМГ/ЭМГ; - рентгенография органов грудной клетки; - рентгенография позвоночника в прямой и боковой проекциях; - рентгенография суставов; - УЗИ мышц голеней, бедер (в некоторых случаях); - МРТ мышц голеней, бедер и таза (в некоторых случаях); - денситометрия.
Генетические исследования:	<ul style="list-style-type: none"> - MLPA, сравнительная геномная гибридизация массива: поиск делеций и дупликаций; - секвенирование генов врожденных миопатий: поиск микроделеций, микродупликаций, точковых мутаций, вставок. - полногеномное секвенирование - полноэкзонное секвенирование - панели на целевое следующее поколение
Биопсия мышц и последующее общегистологическое, гистохимическое, иммуногистохимическое и электронномикроскопическое изучение полученного биоптата	<ul style="list-style-type: none"> - методы: открытая (инцизионная), пункционная (игольчатая – наиболее оптимально) биопсия; - цель: диагностика при отрицательном генетическом анализе, проведение дифференциальной диагностики.

5.2 Немедикаментозное лечение:

- Режим палатный;
- Поддержание дыхания;
- Преодоление трудностей вскармливания детей;
- Соблюдение диеты, обогащенной белками, витаминами и микроэлементами;

- Адекватная состоянию и стадии заболевания физическая активность под контролем родителей/опекуна, реабилитолога, инструктора ЛФК, медицинского персонала медицинских и образовательных учреждений.

5.3 Медикаментозное лечение: специфической терапии не существует, не существует препарата с высоким уровнем доказательства (УД – А).

Метаболическая терапия:

- препараты витаминов группы В, Д, микроэлементов (курсы повторять с периодичностью 1 раз в 6 месяцев)

Симптоматическая терапия:

- Сальбутамол (для RYR1-ассоциированных миопатии).

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% использования):

<i>Фармакотерапевтическая группа</i>	<i>Международное непатентованное наименование ЛС</i>	<i>Способ применения</i>	<i>Уровень доказательности</i>
Витамины витаминоподобные средства	и Тиамин. Торговое название - Тиамина гидрохлорид - 5% раствор для инъекций 50мг/1,0мл;	Суточная доза 50- 100 мг, 1 раз в день, внутримышечно, курс 10 инъекций	C
	Холекальциферол – водный, масляный раствор для приема внутрь; капсулы и таблетки 0,25, 0,5, 1,0 мкг; раствор для в/в введения 2мкг/1,0мл и 5мкг/1,0мл.	Суточная доза 1000-5000 МЕ, 1 раз в день, пероральный, прием в осенне- зимний период или постоянный	B
Бета-миметики, Токолитики	Сальбутамол таблетки	3 мг 4 раза в день	C

5.4 Хирургическое вмешательство:

- Реконструктивные хирургические операции для предотвращения дыхательной, сердечной недостаточности и для восстановления или улучшения двигательных функций (сколиоз 3-4 степени, вывих/подвывих тазобедренного сустава)

Показания:

- прогрессирующее искривление позвоночника более 50 градусов у пациентов старше 10 лет
- выраженный болевой синдром

Противопоказания:

- тяжелая дыхательная недостаточность

- тяжелая сердечная недостаточность

- Гастростомия для обеспечения адекватного питания

Показания:

- нарушение глотания, вызванное слабостью бульбарной мускулатуры в течение нескольких месяцев

- длительное искусственное питание у пациентов с терминальной стадией тяжелой прогрессирующей миопатии, при условии, что нахождение питающего зонда в пищеводе превышает допустимые сроки

Противопоказания:

- отсутствие нормальной проходимости рогоглотки и пищевода

- **Предосторожности при проведении хирургических вмешательств, анестезии, родовспоможения у пациентов с врождённой миопатией:** ингаляционные анестетики (галотан) и деполяризующие миорелаксанты (сукцинилхолин) могут вызывать злокачественную гипертермию

5.5 Дальнейшее ведение:

- применение ручных дыхательных мешков (мешок Амбу) для восстановления и поддержания ЖЕЛ;

- методы ручного и механического облегчения откашливания;

- вентиляция легких в ночное и/или дневное время;

- адекватные состоянию и стадии заболевания реабилитационные, физиотерапевтические мероприятия, плавание, занятия на велотренажерах под контролем родителей/опекуна, врача-реабилитолога, врача-физиотерапевта, врача-ЛФК, специалиста респираторной поддержки;

- преодоление трудности вскармливания детей под контролем консультанта по грудному вскармливанию.

5.6 Индикаторы эффективности лечения:

- установление окончательного клинического диагноза;

- увеличение силы мышц;

- повышение мышечного тонуса;

- улучшение двигательной активности;

- обеспечение адекватного дыхания;

- купирование симптомов дыхательной недостаточности;

- купирование симптомов сердечной недостаточности;

- устранение трудностей вскармливания ребенка.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Джаксыбаева Алтыншаш Хайруллаевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии НАО «Медицинский университет Астана», детский невролог.

- 2) Чункаева Дана Дюсенбековна – магистр в клинической нейронауке, ассистент кафедры неврологии НАО «Медицинский университет Астана».
- 3) Байгазиева Ляззат Бердалиевна – детский невролог, ассистент кафедры неврологии НАО «Медицинский университет Астана».
- 4) Абильхадирова Асель Бияхметовна – детский невролог, заведующая отделением неврологии раннего возраста КФ «UMC» Национальный научный центр материнства и детства.
- 5) Таханова Меруерт Талгатовна – детский невролог, заведующая отделением неврологии ГКП на ПХВ «Детская городская клиническая больница №2» г. Нур-Султан.
- 6) Аяганов Динмухамед Нурныязович – PhD, руководитель кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет».
- 7) Жетимкеримова Гаухан Ерлановна – клинический фармаколог КФ «UMC» Национальный научный центр материнства и детства.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

- 1) Лепесова Маржан Махмутовна – доктор медицинских наук, заведующий кафедры детской неврологии с курсом медицинской генетики АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».

6.4 Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

- 1) Darras BT, Jones HR, Ryan MM etc. Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence: a clinician's approach. Copyright 2015 Elsevier Inc., 499-537
- 2) Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A, Lenzi S, Fiorillo C, Baldacci J, Minetti C, Astrea G, Bruno C, Santorelli FM. Review: Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. Italian Network on Congenital Myopathies. Italian Journal of Pediatr. 2017 Nov 15;43(1):101. doi: 10.1186/s13052-017-0419-z.
- 3) Ravenscroft G, Bryson-Richardson RJ, Nowak KJ, Laing NG. Recent advances in understanding congenital myopathies. F1000Res. 2018 Dec 11;7. pii: F1000 Faculty Rev-1921. doi: 10.12688/f1000research.16422.1. eCollection 2018. Review.
- 4) Kathryn N. North, Ching H. Wang, Nigel Clarke, Heinz Jungbluth, Mariz Vainzof, James J. Dowling, Kimberly Amburgey, Susana Quijano-Roy, Alan H. Beggs, Caroline Sewry, Nigel G. Laing, and Carsten G. Bönnemann, Members of the International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies. Approach to the diagnosis of congenital myopathies / NeuromusculDisord. 2014 Feb; 24(2): 97–116.
- 5) Dowling JJ, D Gonorazky H, Cohn RD, Campbell C. Am J Med Genet A. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. 2018 Apr;176(4):804-841. doi: 10.1002/ajmg.a.38418. Epub 2017 Sep 10.

- 6) КПДиЛ Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера от 19.04.2019
- 7) Ahmed ST, Craven L, Russell OM, Turnbull DM, Vincent AE. Diagnosis and Treatment of Mitochondrial Myopathies. *Neurotherapeutics*. 2018 Oct;15(4):943-953. doi: 10.1007/s13311-018-00674-4.
- 8) Aharoni S, Sadeh M, Shapira Y, Edvardson S, Daana M, Dor-Wollman T, Mimouni-Bloch A, Halevy A, Cohen R, Sagie L, Argov Z, Rabie M, Spiegel R, Chervinsky I, Orenstein N, Engel AG, Nevo Y. Congenital myasthenic syndrome in Israel: Genetic and clinical characterization. *NeuromusculDisord*. 2017 Feb;27(2):136-140. doi: 10.1016/j.nmd.2016.11.014. Epub 2016 Nov 24.
- 9) Belaya K, RodríguezCruz PM, Liu WW, Maxwell S, McGowan S, Farrugia ME, Petty R, Walls TJ, Sedghi M, Basiri K, Yue WW, Sarkozy A, Bertoli M, Pitt M, Kennett R, Schaefer A, Bushby K, Parton M, Lochmüller H, Palace J, Muntoni F, Beeson D. Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies. *Brain*. 2015 Sep;138(Pt 9):2493-504. doi: 10.1093/brain/awv185. Epub 2015 Jun 30.
- 10) Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *NeurolClin*. 2015 Nov;33(4):831-46. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004.
- 11) Сухоруков В., Харламов Д. Дифференциальная диагностика врожденных миопатий. Нервно-мышечные болезни. 2011, 1, стр. 13-21
- 12) Ching H. Wang, MD, PhD, James J. Dowling, MD, PhD, [...], and Nanci Yuan, MD, Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Myopathies, *J Child Neurol*. Author manuscript; available in PMC 2012 March 27(3): 363–382. doi: 10.1177/0883073812436605
- 13) Wendy M. King, PT and John T. Kissel, MD, FAAN. Multidisciplinary Approach to the Management of Myopathies, *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Dec; 19(6 MuscleDisease): 1650–1673. doi: 10.1212/01.CON.0000440664.34051.4d

Приложение 1. Диагностический алгоритм (схема)

