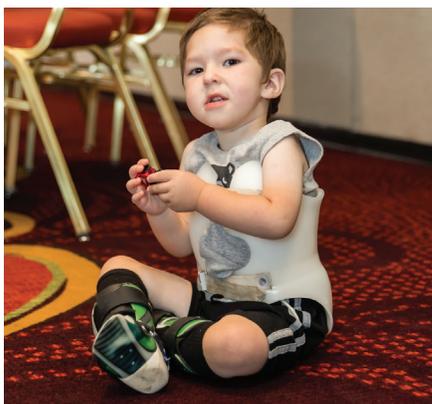

Руководство по клиническому уходу

ЧТО ПАЦИЕНТАМ И ИХ СЕМЬЯМ
НУЖНО ЗНАТЬ О ЗАБОЛЕВАНИЯХ,
СВЯЗАННЫХ С RYR-1



Пожалуйста, прочтите отказ от ответственности:

Информация и советы, опубликованные или предоставленные в «Руководстве по клиническому уходу», не могут заменить врачебную помощь, а также общение между врачом и пациентом, и не предназначены для этого. Данное руководство следует использовать только в информационных целях. Эти советы следует учитывать в дополнение к рекомендациям вашего лечащего врача, к которому вы в первую очередь должны обращаться по всем вопросам, касающимся вашего здоровья, в частности при наличии симптомов, которые могут потребовать диагностики или медицинской помощи. Любые ваши действия, предпринятые на основе представленной в этой брошюре информации, осуществляются по вашему усмотрению. Соответственно, если у вас возникают опасения по поводу собственного здоровья, в том числе по поводу заболеваний, связанных с RYR1, вам следует проконсультироваться со своим лечащим врачом.

Последнее обновление:
Август 2020 года

Создание этого руководства стало
ВОЗМОЖНЫМ
благодаря щедрому гранту от

**Семейного фонда Оскара и
Эльзы Майер**

Благодарности

Фонд RYR-1 выражает искреннюю благодарность всем, кто проверял и редактировал данное Руководство по клиническому уходу. Они внесли большой вклад в создание этого руководства. Спасибо!

Рейчел Бронштейн, MA

Майкл Брукер, PT, DPT, CSCS

Бриттани Коулман, MS, CCC-SLP

Роберт Дирксен, PhD***

Джеймс Доулинг, MD, PhD***

Сара Фой, OT

Линдси Голдберг, RN, BSN*

Майкл Голдберг, MD, MPH*

Мортон Голдберг, MD, FACS*

Мирна Голдберг, MSW*

Сьюзан Хамильтон, PhD***

Коди Ходжсон**

Жаклин Хоффман-Олдермен, RN, BSN**

Тэмми Хьюз, PhD, ABPP

Эндрю Хусет, AICP**

Уильям Лагор, PhD

Эндрю Маркс, MD***

Оскар "Хэнк" Майер, MD

Фрэнсис Макфарланд, PhD, MA

Ливия Медне, MS, CGC***

Эмили Педерсен*

Эми А. Перрин MS, FNP-C**

Шейла Рирази, MSc, MD, FRCPC***

Пол Спонселлер, MD

Ави Свездлоу**

Яэль Свездлоу**

Николь Воерманс, MD, PhD***

* Попечитель Фонда RYR-1

** Советник фонда RYR-1

*** Член научно-консультативного совета Фонда RYR-1

Особое признание

Фонд RYR-1 благодарит доктора Оскара "Хэнка" Майера за его поддержку, советы и рекомендации по созданию Руководства по клиническому уходу. Доктор Майер внес свой вклад в успех Фонда RYR-1 во многих отношениях, и хочется особо отметить его поддержку в разработке Рекомендаций по клиническому уходу. Его вклад в этот процесс был неоценим. Сообщество RYR-1 - в долгу перед доктором Майером, и нам очень повезло, что он работает с нами. #StrengthInNumbersRYR1

Содержание

Введение	7
Глава 1: Генетика RYR-1-RD	10
Глава 2: Клинические особенности RYR-1-RD	22
Глава 3: Роль кальция и рецептора рианодина в RYR-1-RD	32
Глава 4: Злокачественная гипертермия (МН)	36
Глава 5: Легкие/Пульмонология	46
Глава 6: Кости и суставы/Ортопедия	54
Глава 7: Прием пищи, глотание и речь	62
Глава 8: Что касается школы	68
Глава 9: Физическая активность и физиотерапия (ПТ)	86
Глава 10: Существует ли лечение от RYR-1-RD?	90
Предметный указатель	101
Справочные ресурсы	109

Введение

Возможно, ваш врач только что сообщил вам, что у вас и/или у вашего ребенка обнаружено **заболевание, связанное с RYR-1 (RYR-1-RD)**. Это руководство предназначено для того, чтобы помочь вам понять различные симптомы, с которыми вы можете столкнуться, и типы ухода, которые могут понадобиться вам и/или вашей семье. Эта информация может оказаться полезной вам при уходе за собой и/или членами вашей семьи.

Ваш врач может использовать следующие термины

CCD: Болезнь центрального стержня - **См. Главу 2, "Клинические особенности RYR-1-RD"**.

CFTD: Врожденная диспропорция типа волокон - **См. Главу 2, "Клинические особенности RYR-1-RD"**.

CNM: Центронуклеарная миопатия - **См. Главу 2, "Клинические особенности RYR-1-RD"**.

Врожденная: Присутствующая с рождения.

MmD: Болезнь центрального стержня - **См. Главу 2, "Клинические особенности RYR-1-RD"**.

Миопатия: Мышечное заболевание, при котором мышечные волокна не работают должным образом.

Заболевания, связанные с RYR-1: Мышечное заболевание, вызванное мутацией гена RYR1. Аналогичные термины включают "Миопатию, связанную с RYR-1" и "Мышечное заболевание RYR-1."

RYR1-RD - это группа генетических заболеваний, при которых мышцы не работают должным образом. Другой эквивалентный термин, который вы можете услышать, - **миопатия RYR-1**. Как правило, у людей с RYR-1-RD присутствует мышечная слабость или плохой мышечный тонус. В некоторых случаях детям с RYR-1-RD может потребоваться больше времени, для того чтобы подняться из положения лежа, ползти и ходить. У пациентов с RYR-1-RD могут также возникать проблемы с позвоночником, глазными мышцами, жеванием, глотанием и дыханием. Кроме того, RYR-1-RD может вызывать широкий спектр симптомов - от легкой слабости до сильной слабости (в некоторых случаях придется прибегнуть к инвалидной коляске и поддержке дыхания) до потенциально смертельной реакции на некоторые формы анестезии, которая называется злокачественная гипертермия (МН). Некоторые формы RYR-1-RD могут привести к непереносимости тепла, тепловому удару при физической нагрузке и к тяжелой форме мышечного расстройства под названием рабдомиолиз.

Некоторые признаки и симптомы RYR-1-RD

- Длинное, узкое лицо
- Опущенные веки (птоз)
- Ограниченные движения глазных мышц
- Мышечная слабость:
 - Лицевые мышцы и мышцы рук и ног
 - Задержки при переходе в сидячее положение, при ходьбе и т. д.
 - Трудности при подъеме с пола или со стула
 - Трудности при ходьбе или беге
 - Трудности при подъеме по лестнице
- Истощение мышц (со временем мышцы становятся меньше)
- Анкилоз или синартроз
- Изменения формы грудной клетки
- Вывих бедра
- Трудности с принятием еды
- Затрудненное дыхание, включая апноэ во сне
- Усталость, особенно в теплую погоду
- Злокачественная гипертермия (МН)
- Тепловой удар при нагрузке
- Рабдомиолиз (тяжелая форма мышечного расстройства)

Существует несколько типов RYR-1-RD. Их трудно отличить друг от друга, и еще труднее отличить от других мышечных заболеваний. Для диагностики RYR-1-RD врачи могут выполнить следующие действия:

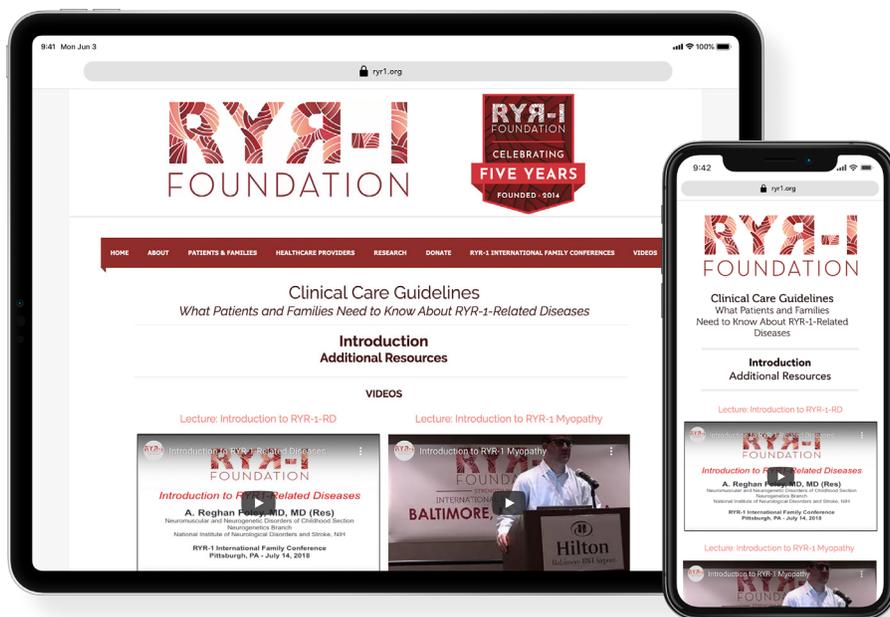
- Лабораторные тесты для исключения других заболеваний
- Биопсия мышц, при которой берут образец ткани и смотрят на изменения в мышечной ткани под микроскопом
- МРТ или ультразвуковое сканирование для подробного исследования мышечной ткани
- Генетическое тестирование

Чтобы получить официальный диагноз RYR-1-RD, результаты генетического тестирования должны показать изменения в гене **RYR1**. Прежняя терминология, основанная исключительно на биопсии мышц (например, болезнь центрального стержня и другие), уже считается недостаточной.

В настоящее время не существует методов терапии или лечения RYR-1-RD. Стандартных рекомендаций по лечению RYR-1-RD не существует, но болезнь можно контролировать. Тип ухода и поддержки, которые получите вы или ваш ребенок, зависит от тяжести симптомов. Ваши врачи разработают план, основанный на вашем генотипе и/или генотипе вашего ребенка и конкретных симптомах.

В этом руководстве содержится информация о RYR-1-RD и его потенциальных осложнениях. В следующей главе мы обсудим генетику и ген **RYR1**. В главе 2 пойдет речь об общих клинических особенностях заболевания. В главе 3 обсуждается, как нервы и мышцы работают в нормальном состоянии, и что происходит при RYR-1-RD. В последующих главах описаны другие симптомы и осложнения, а также способы их контроля.

Это руководство не заменит беседы с вашим врачом или с другим квалифицированным специалистом. Оно не предназначено для того, чтобы помочь вам диагностировать вашу болезнь. Вместо этого, руководство поможет вам понять болезнь, чтобы вы и ваш врач могли вместе разработать варианты клинического ухода.



Для того чтобы ознакомиться с дополнительными ресурсами, пожалуйста, нажмите на изображение выше или посетите сайт: www.ryr1.org/ccg-introduction

Глава 1:

Генетика RYR-1-RD

Ваш врач может использовать следующие термины

Аутосомно-доминантный: Одной аномальной копии гена **RYR1** достаточно для проявления заболевания (RYR1-RD).

Аутосомно-рецессивный: Для того чтобы заболевание (RYR1-RD) проявилось, обе копии гена **RYR1** должны иметь мутации.

Переносчик: Носитель единственной рецессивной мутации, не имеющий заболевания. Носители RYR-1-RD могут быть подвержены риску злокачественной гипертермии (MH). Шансы носителей на передачу своей мутации каждому из своих детей составляют 50%.

Хромосома: Нитевидная структура ДНК, находящаяся в ядре большинства живых клеток и несущая генетическую информацию в виде генов. Все клетки вашего тела имеют одинаковый набор хромосом.

Соединение гетерозиготное: Наличие двух плохих копий **одного и того же гена** с разницей по местоположению/типу мутации в каждой из копий гена.

Впервые обнаруженное: Новая мутация в последовательности ДНК индивидуума, которая не была унаследована ни от одного из родителей.

ДНК: Наследственный материал, из которого состоят гены, присутствующий во всех организмах.

Ген: Единица или сегмент ДНК, определяющий свойства. Гены несут инструкции по созданию белков. В каждой хромосоме содержатся тысячи генов.

Гетерозиготный: Наличие одной нормальной и одной измененной копии гена.

Гомозиготный: Наличие двух измененных копий одного и того же гена.

Ваш врач может использовать следующие термины (продолжение)

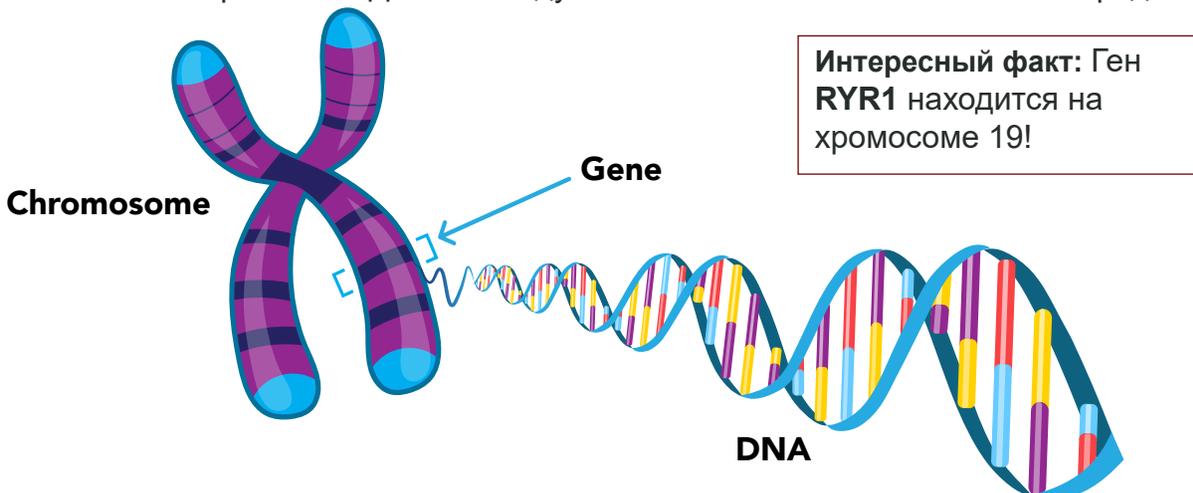
Мутация: Патогенные (т.е. вызывающие заболевание) изменения в последовательности ДНК гена, которые влияют на функцию этого гена и соответствующего ему белка (например, ген **RYR1** и рецептор RyR1).

Эволюция определения термина "Мутация"

Пожалуйста, обратите внимание, что: Классический термин "мутация" постепенно исчезает из употребления. Врачи, генетические консультанты и ученые начинают использовать альтернативный термин "патогенный вариант" или "вероятный патогенный вариант" согласно рекомендациям различных национальных профессиональных сообществ. Такое изменение терминологии помогает точнее отразить реальность, поскольку гены каждого человека полны "изменений" или "вариаций", большинство из которых являются доброкачественными или несущественными. Однако некоторые из этих "вариантов" способны вызвать заболевание; исторически такие изменения называли "мутациями", но, как упоминалось выше, в настоящее время их называют "патогенным вариантом" или "вероятным патогенным вариантом". До сих пор не удалось выяснить, являются ли некоторые "варианты" причиной заболевания. Они называются "вариантом неизвестной значимости" или "VUS". Поскольку термин "мутация" все еще широко используется, он будет использоваться далее в Руководстве по клиническому уходу.

RYR-1-RD - это генетическое заболевание, а это значит, что вы с ним родились. RYR-1-RD вызван изменениями в вашей **ДНК**. ДНК несет в себе всю вашу генетическую информацию. Она является "схемой" для вашего тела. Вся ваша ДНК плотно упакована в структуры под названием **хромосомы**, которые присутствуют во всех ваших клетках. Хромосомы передаются от родителей к детям.

Ген - это фрагмент ДНК в хромосоме, который несет в себе инструкции для создания определенных характеристик каждого индивидуума. Поскольку гены состоят из ДНК, они являются частью хромосом. Дети наследуют все свои гены от биологических родителей.



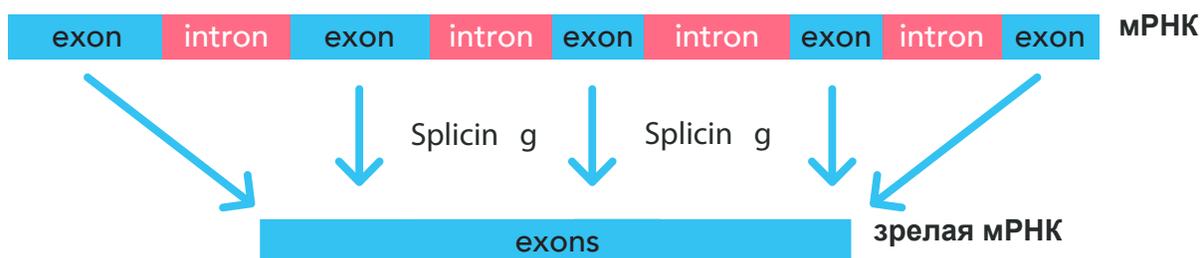
Ученые подсчитали, что количество генов у людей составляет примерно 20 000. Если вы думаете о ДНК как о схеме, а о теле как о доме, то один ген несет в себе инструкции по строительству одной небольшой части дома, такой как дымоход. В биологии эта небольшая часть "дома" представляет собой молекулу, часто - белок. Ген **RYR1** несет информацию о специфическом белке, называемом рецептором рианодина типа 1 (иногда его называют "рецептором RyR1" или "белком RyR1"; эти термины являются синонимами). Рецептор RyR1 - это особый вид белка, который служит "каналом" (или "туннелем") для перемещения кальция внутри мышечных клеток. Это движение кальция в мышечной клетке критически важно для нормального функционирования ваших мышц. Более подробную информацию о роли рецептора RyR1 см. в главе 3: **Роль кальция и рецептора рианодина в RYR-1-RD.**

Как ген становится белком?

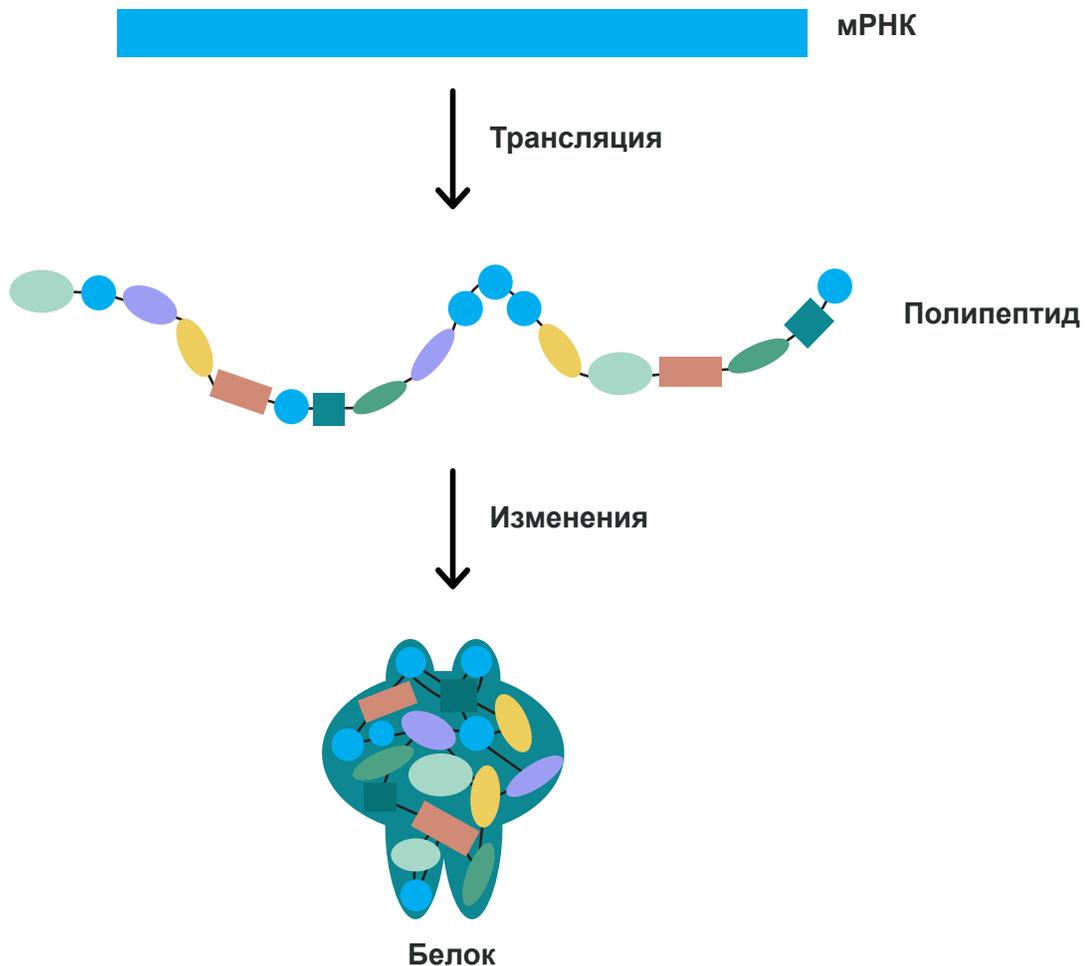
Процесс создания белка из гена в клетках состоит из нескольких этапов. Во-первых, клетки копируют инструкции, содержащиеся в ДНК гена, в сообщение, которое они могут понять. Этот шаг называется **транскрипцией**, а сообщение называется **информационной (матричной) РНК** (мРНК). Сообщение содержит важные инструкции по созданию белка из сегментов гена, называемых экзонами. Но инструкции также содержат сегменты ДНК, называемые интронами, которые не важны и не используются для создания белка.



Поэтому, чтобы сделать сообщение более легким для прочтения, интроны удаляют. Сразу же после удаления интронов экзоны соединяются вместе, образуя зрелую мРНК. Этот процесс называется **сращиванием (сплайсингом)**.



После удаления интронов из мРНК клетка может прочесть сообщение и построить белок. Почти как в рецепте, мРНК перечисляет ингредиенты, необходимые клетке для создания белка. Основные ингредиенты белка называются аминокислотами. Аминокислоты являются "строительными блоками" белка. Клетка считывает мРНК, чтобы определить, какие аминокислоты нужно создать и в каком порядке их необходимо соединить. При соединении нескольких аминокислот образуется химическая цепь, называемая пептидом или полипептидом. Этот процесс называется **трансляцией**. Наконец, пептидная цепь сворачивается, и происходят другие модификации, превращающие ее в полностью сформированный белок.



Какое отношение это имеет к RYR-1-RD?

RYR-1-RD вызван **мутацией(ями)** гена **RYR1**. Мутации - это изменения в ДНК (содержащиеся в гене), которые в конечном итоге приводят к аномальной структуре белка. Они часто передаются по наследству. Мутации - это ошибочные инструкции, которые могут вызвать проблемы на любом этапе производства белка. В случае RYR-1-RD, мутация(и) в гене **RYR1** приводят к: 1) белку RyR1, который не работает должным образом, и/или 2) уменьшению количества белка RyR1, который вырабатывается мышечной клеткой. Ученые обнаружили более 200 мутаций **RYR1**, которые вызывают RYR-1-RD. Отчет, который вы получаете при проведении генетического тестирования, может относиться к мутации(мутациям) в вашей ДНК в определенном экзоне гена **RYR1**, что может привести к изменению аминокислот в рецепторе RyR1. Ваш результат генетического тестирования также может относиться к "варианту неизвестной значимости" (VUS). VUS - это мутация в вашем гене **RYR1**, но ученые не могут с уверенностью утверждать, что именно эта мутация вызывает RYR-1-RD.

Существует несколько типов мутаций, которые чаще всего присутствуют при RYR-1-RD. К ним относятся:

- 1) Миссенс - это мутация в ДНК, которая приводит к тому, что неправильная аминокислота включается в рецептор RyR1. Это может привести к аномальной функции рецептора RyR1, в результате которой проявляется RYR-1-RD.
- 2) Нонсенс - это мутация в ДНК, которая говорит клетке прекратить производство рецептора RyR1 до завершения процесса. В результате образуется укороченная мРНК, что может привести к уменьшению размера рецептора RyR1 и/или уменьшению количества рецептора RyR1, производимого клеткой. Это может привести к аномальной функции рецептора RyR1, что может послужить причиной RYR-1-RD.

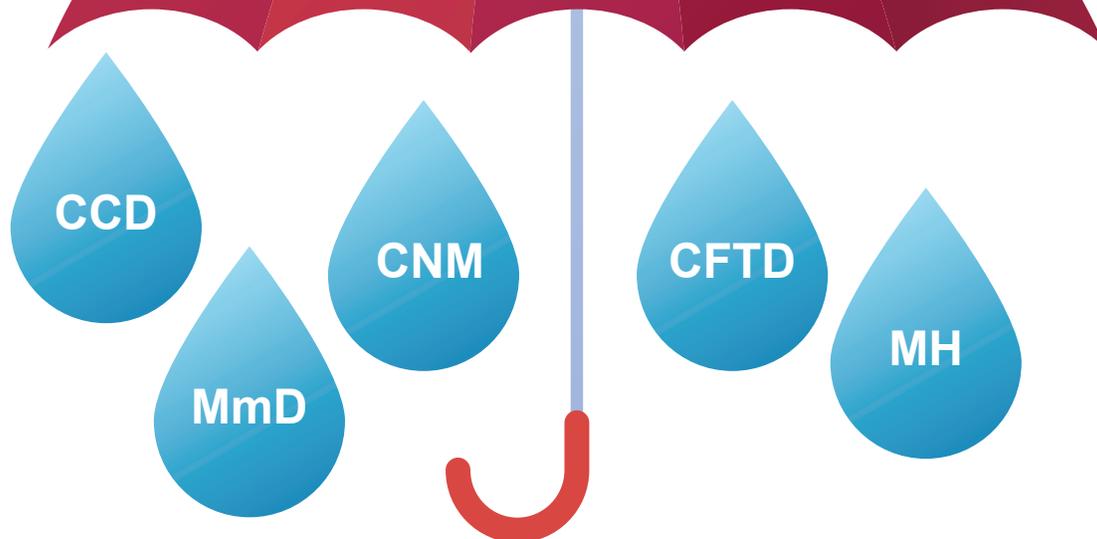
Существует несколько типов RYR-1-RD. Они исторически характеризовались наличием мышечной клетки, взятой при мышечной биопсии. Однако важно помнить, что наиболее точный способ поставить диагноз RYR-1-RD - это генетическое тестирование, и биопсия мышц не понадобится, если вам уже поставили диагноз на основе результатов генетического тестирования. Эти типы заболеваний различаются по симптомам и степени их тяжести. Некоторые формы RYR-1-RD являются врожденными, что означает, что клинические симптомы появляются с рождения или в младенчестве. Другие формы могут проявляться у детей, подростков и даже у взрослых. У некоторых здоровых людей медицинские проблемы проявляются только при определенных условиях, таких как анестезия или физические упражнения (**См. Глава 4: Злокачественная гипертермия (МН)**). Тип RYR-1-RD, который есть у вас, зависит от:

- Типа вашей мутации(й) **RYR1**
- Конкретного местоположения мутации(й) в гене **RYR1**
- Специфического влияния изменения гена на структуру, функцию и/или количество белка RyR1

Типы RYR-1-RD

По материалам Патрика Фое,
д-ра медицинских наук

Заболевания, связанные с RYR-1



Болезнь центрального стержня (CCD)
 Многостержневая миопатия (MmD)
 Центронуклеарная миопатия (CNM)
 Врожденная диспропорция типа волокон (CFTD)
 Злокачественная гипертермия (MH)

Заболевания, связанные с RYR-1 (RYR-1-RD), - это "обобщающий" термин, который охватывает мышечные расстройства, возникающие в результате мутаций в гене **RYR1**. К ним относятся расстройства, которые исторически получили свои названия на основе гистопатологической классификации, т. е. по результатам исследования биопсии мышц под микроскопом (например, болезнь центрального стержня, многостержневая миопатия, центронуклеарная миопатия и врожденная диспропорция типа волокон). Кроме того, во многих случаях злокачественная гипертермия (MH) обусловлена мутацией гена **RYR1**.

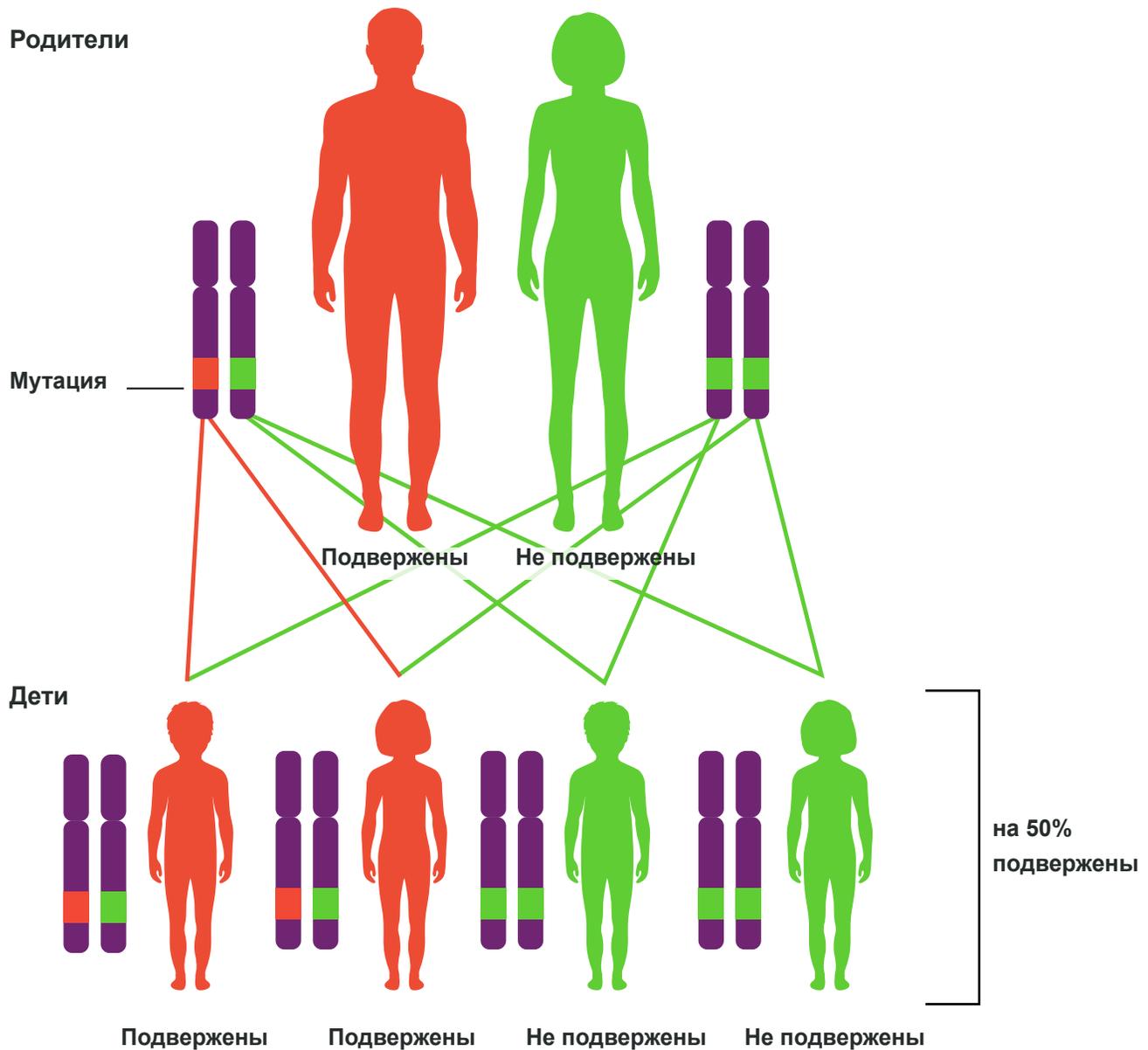
Как я могу унаследовать RYR-1-RD?

Вы наследуете две копии каждого гена, по одной от каждого биологического родителя. У вас есть две копии гена **RYR1**.

Типы наследования для RYR-1-RD

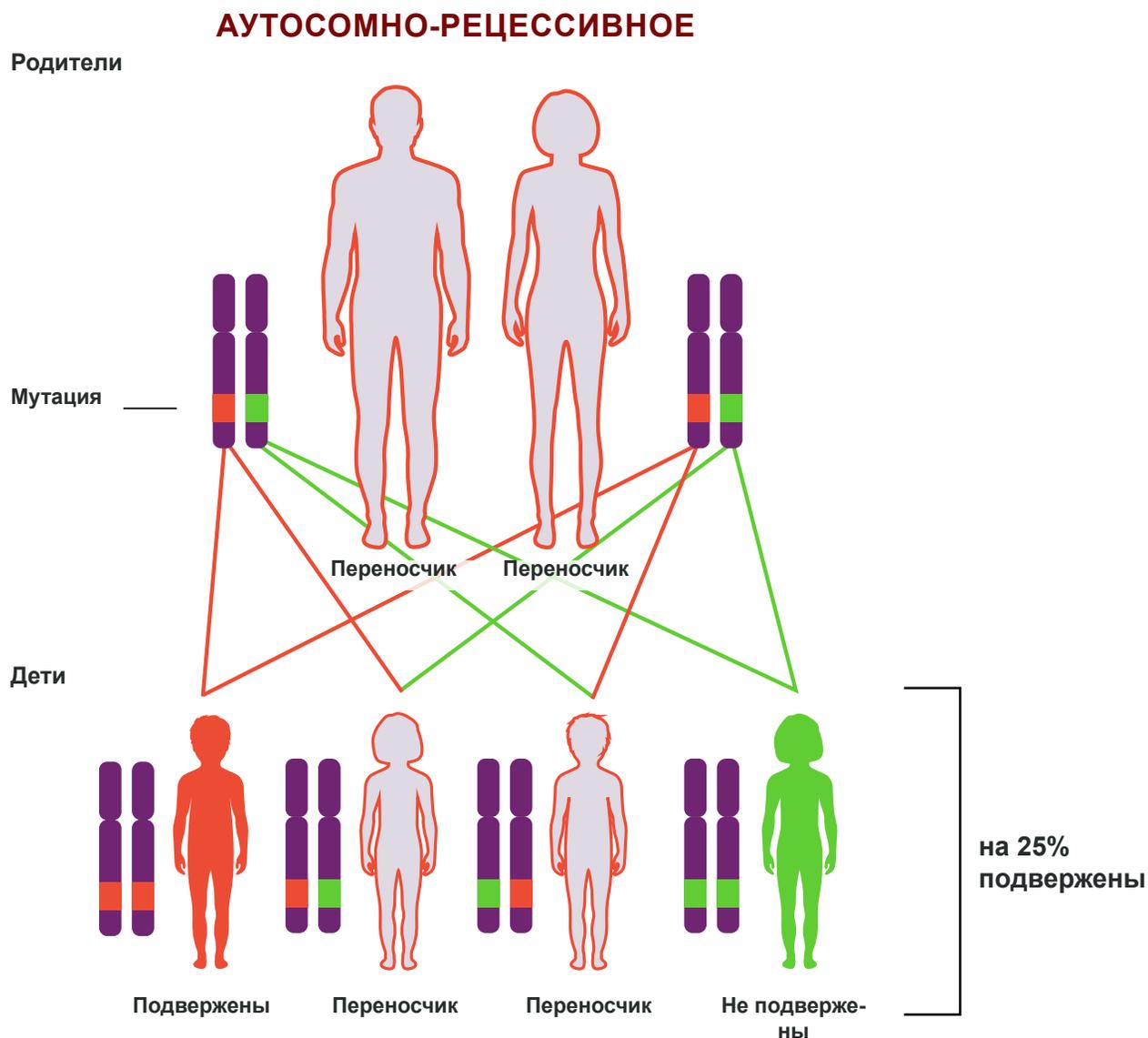
<p>Аутосомно-доминантное</p>	<p>При аутосомно-доминантном наследовании одной мутировавшей копии гена в каждой клетке достаточно для поражения человека. Во многих случаях пострадавший человек наследует это расстройство от пораженного родителя. В других случаях это состояние может быть результатом новой мутации (de novo) гена и возникать у людей, у которых в семейном анамнезе не было этого расстройства.</p>
<p>Аутосомно-рецессивное</p>	<p>При аутосомно-рецессивном наследовании обе копии гена в каждой клетке имеют мутации. Родители человека с аутосомно-рецессивным расстройством несут по одной копии мутировавшего гена, но обычно у них не проявляются признаки и симптомы этого заболевания. Аутосомно-рецессивные расстройства, как правило, не наблюдаются в нескольких поколениях пораженной семьи.</p>
<p>De novo</p>	<p>Мутация, которая впервые присутствует у одного члена семьи (и не присутствует ни у одного из биологических родителей), называется de novo. Эта мутация происходит либо в яйцеклетке, либо в сперме матери или отца индивидуума, соответственно.</p>

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЕ



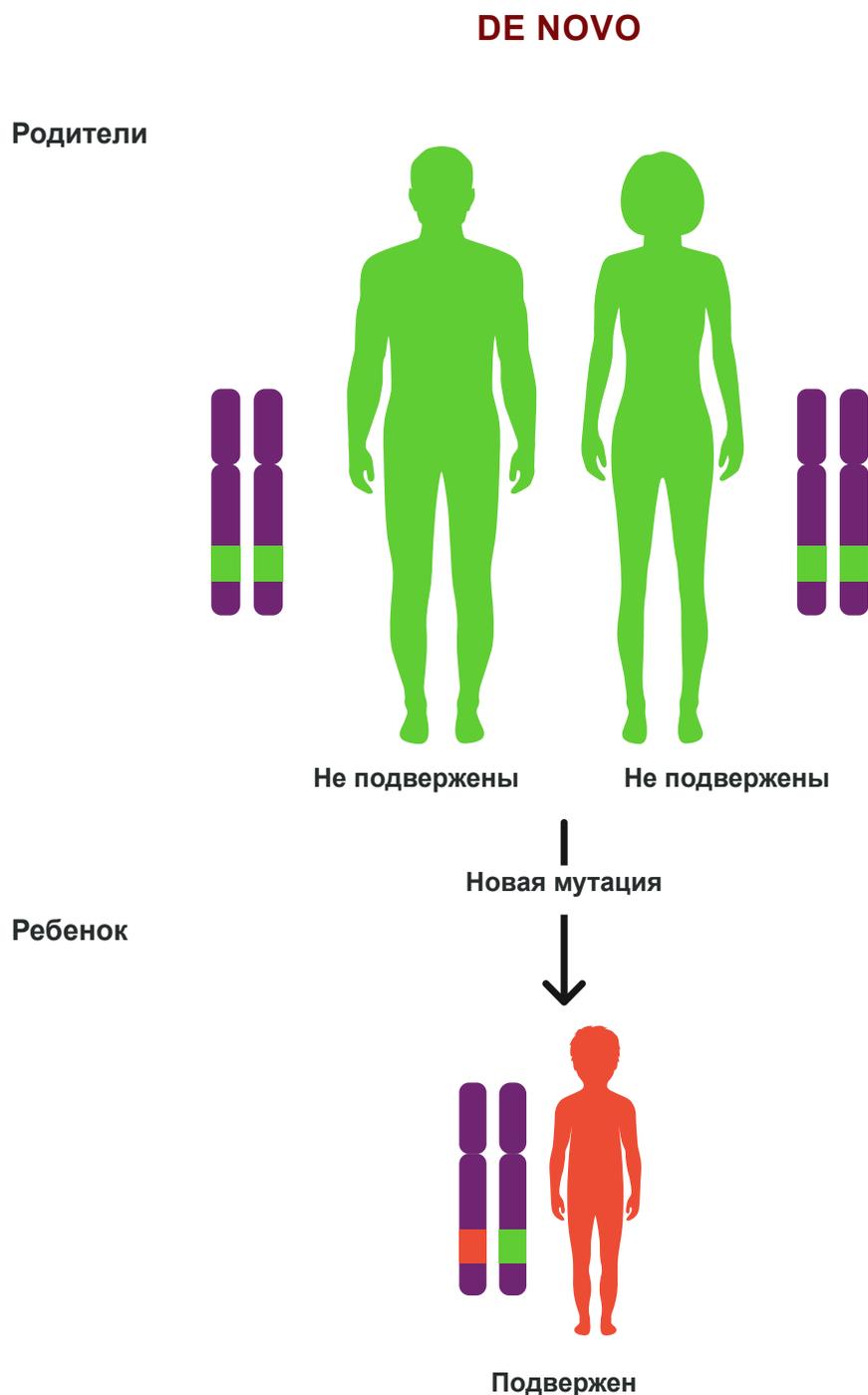
Некоторые мутации **RYR1** передаются через **аутосомно-доминантное** наследование. Это означает, что одной мутировавшей копии гена **RYR1** достаточно для проявления RYR-1-RD. Если один из родителей с аутосомно-доминантным RYR-1-RD зачнет ребенка с родителем, у которого нет RYR-1-RD (и который не является носителем рецессивной мутации **RYR1**), вероятность того, что у ребенка будет RYR1-RD, составляет 50%.

Источник - ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns



Другие мутации **RYR1** передаются через **аутосомно-рецессивные** схемы наследования. В этом случае у человека проявляются симптомы RYR-1-RD только в том случае, если обе копии гена **RYR1** имеют мутации. Когда у кого-то есть две неработающие копии гена, это называется **гомозиготность**. Когда у кого-то есть одна нормальная копия гена и одна неработающая копия гена, это называется **гетерозиготность**. При наличии аутосомно-рецессивной формы RYR-1-RD, человек с только одной неработающей копией гена **RYR1** (т. е. гетерозиготность) не будет подвержен RYR-1-RD.

Если у двух людей, каждый из которых несет одну неработающую копию гена **RYR1** (т. е. гетерозиготные носители), есть ребенок, вероятность того, что ребенок будет гомозиготным по мутации с наличием RYR-1-RD, составляет 25%. Вероятность того, что ребенок будет гетерозиготным по мутации и, следовательно, не будет иметь RYR-1-RD, составляет 50%; но этот ребенок будет **носителем** мутантного гена **RYR1**. Вероятность того, что ребенок получит нормальную копию гена **RYR1** от каждого родителя и, следовательно, не будет иметь заболевания, составляет 25%; этот человек также не будет подвержен повышенному риску злокачественной гипертермии.

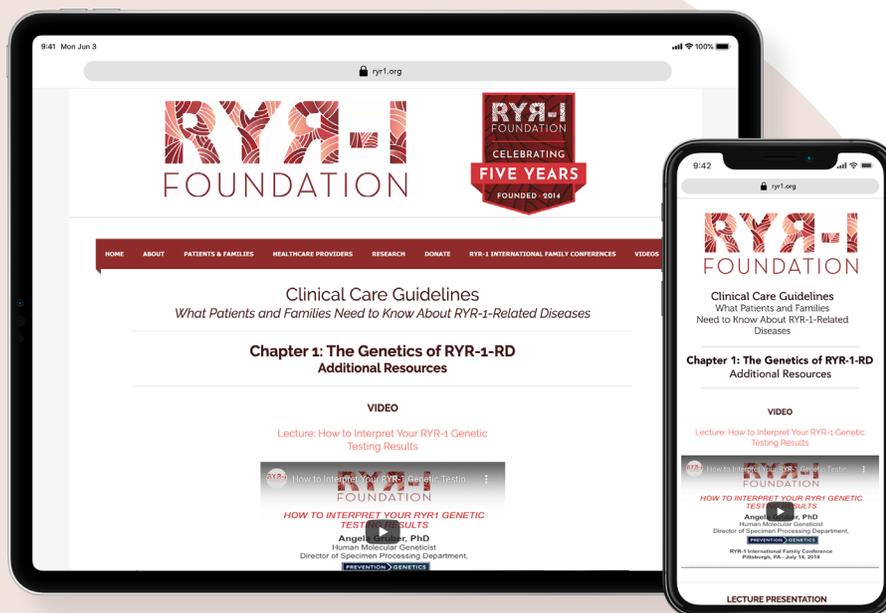


Иногда аутосомно-доминантная мутация происходит "с нуля" или спонтанно и не наследуется ни от одного из родителей. Это называется мутацией **de novo**, и ни у одного из родителей нет ничего, что могло бы вызвать изменение последовательности ДНК в гене **RYR1**. Шанс родителей завести еще одного ребенка с RYR-1-RD очень мал (не более 1%). Однако пострадавший ребенок передаст болезнь далее примерно 50% своих детей.

Различные типы RYR-1-RD передаются через различные типы наследования. Например, распространенное заболевание RYR-1-RD, которое называется заболеванием центрального стержня (CCD), обычно проявляется при аутосомно-доминантном типе наследования. Другой тип, многостержневая миопатия (MmD), обычно проявляется при аутосомно-рецессивном типе наследования. Типы наблюдаемых симптомов также могут зависеть от того, является ли изменение гена **RYR1** аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным, хотя возможны различные варианты.

ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ

Особенность	Доминантные мутации RYR1	Рецессивные мутации RYR1
Признаки/симптомы впервые появляются в младенчестве	Встречается нечасто	Встречается очень часто
Признаки/симптомы впервые появляются в детстве	Встречается часто	Встречается часто
Признаки/симптомы впервые появляются у взрослого человека	Встречается часто	Встречается редко
Воздействует на глазные мышцы	Встречается редко	Встречается очень часто
Влияет на речь, глотание и жевание	Встречается редко	Встречается очень часто
Влияет на руки и ноги	Встречается редко	Встречается редко



Для ознакомления с дополнительными ресурсами, пожалуйста, нажмите на изображение выше или посетите сайт: www.ryr1.org/ccg-genetics

Глава 2

Клинические особенности RYR-1-RD

Ваш врач может использовать следующие термины

Анестезия: Лекарства (лекарства), которые вы получаете при проведении операции или медицинской процедуры(процедур). Общая анестезия погружает вас в сон. Местная анестезия обезболивает часть тела, не усыпляя вас.

Врожденная: Присутствует с рождения.

Слабость дистальных мышц: Слабость в мелких мышцах конечностей, наиболее удаленных от туловища.

Гистопатологическая: Как выглядит мышечная ткань под микроскопом после биопсии.

Гипотония: Низкий мышечный тонус - дети с гипотонией выглядят "вялыми".

Миопатия: Мышечное заболевание, при котором нарушается нормальная работа мышц.

Неонатальная: Относится к новорожденным.

Нервно-мышечные заболевания: Заболевание, которое поражает мышцы, **нервно-мышечное соединение** и/или нервы, которые их контролируют.

Фармакогенетическое расстройство: Это расстройство является генетической особенностью, которая активируется препаратом-триггером.

Прогноз: Вероятное течение болезни.

Слабость проксимальных мышц: Слабость в мышцах вокруг туловища или в более крупных мышцах конечностей.

Птоз: Нависание верхнего века.

Квадрицепсы: Большие мышцы передней части бедра в ноге.

Признак: Объективные клинические признаки заболевания, которые могут наблюдаться другими людьми (например, птоз, длинное/узкое лицо, ограничение движения глаз и т.д.).

Ваш врач может использовать следующие термины (продолжение)

Гладкая мышца: Мышцы, которые вы не контролируете. Эти мышцы можно встретить в таких органах, как желудок, кишечник, мочевого пузыря, матка и кровеносные сосуды.

Статические симптомы: Симптомы, которые возникают постоянно.

Симптом: Субъективные признаки заболевания, испытываемые пациентом (например, усталость, боль в спине, беспокойство и т.д.).

RYR-1-RD называется **нервно-мышечным заболеванием**, потому что оно поражает ваши мышцы. В этой главе основное внимание уделяется клиническим особенностям, влияющим на ваши мышцы. В последующих главах будут рассмотрены другие клинические особенности RYR-1-RD.

Типы мышц	
Скелетные мышцы	Мышцы, прикрепленные к костям. Это мышцы, которые вы используете, когда двигаетесь.
Гладкие мышцы	Мышцы, которые вы не контролируете. Эти мышцы присутствуют в таких органах, как желудок, кишечник, мочевого пузыря, матка и кровеносные сосуды.
Сердечные мышцы	Мышцы вашего сердца.
RYR-1-RD преимущественно влияет на скелетные мышцы , но может также поражать и гладкие мышцы .	

В целом, люди с RYR-1-RD часто испытывают статическую мышечную слабость; то есть симптомы мышечной слабости всегда присутствуют. Эта слабость обычно поражает мышцы, расположенные ближе всего к туловищу (**слабость проксимальных мышц**), и те, которые контролируют движения глаз (офтальмопарез).



Различные типы RYR-1-RD широко варьируются по:

- Типам симптомов у пациента
- Периоду проявления признаков и симптомов
- Тяжести признаков и симптомов
- Результатам исследования мышечной ткани, взятой при помощи биопсии (**гистопатологический** внешний вид) на микроскопическом слайде
- Виду мутации **RYR1** у пациента

У некоторых людей с RYR-1-RD наблюдаются мышечные спазмы и боль. Некоторые не переносят жару или избыток физических упражнений. Такие признаки называются динамическими симптомами. Признаки и симптомы многих типов RYR-1-RD впервые проявляются в младенчестве. Другие типы начинают проявляться в раннем детстве, подростковом возрасте и даже у взрослых. Третьи возникают внезапно у здоровых людей. Некоторые типы RYR-1-RD прогрессируют медленно, а другие - вообще не прогрессируют.

При RYR-1-RD могут проявляться аномалии скелета (костей), включая деформацию грудной стенки, сколиоз и дисплазию тазобедренного сустава. **Обсуждение этих проблем присутствует в главе 6: Кости и суставы / Ортопедия.**

Аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная формы RYR-1-RD могут иметь сходные клинические характеристики. Для определения вашего типа заболевания проводится генетическое тестирование. В целом, доминантные мутации **RYR1** связаны с более легкими формами RYR-1-RD. Рецессивные мутации **RYR1** обычно вызывают большую слабость, проблемы с движением глаз, жеванием и глотанием.

В прошлом наличие RYR-1-RD классифицировали на основе гистопатологического внешнего вида мышечных клеток, взятых при биопсии, а затем исследуемых под микроскопом. Однако по мере того, как генетическое тестирование становится все более распространенным, система классификации RYR-1-RD, основанная на гистопатологическом исследовании, утрачивает свою значимость. Некоторые пациенты с диагнозом на основе генетического тестирования могут никогда не проходить процедуру биопсии мышц. Более того, существуют формы RYR-1-RD, которые различают не на основе биопсии мышц, а на основе клинических особенностей (например, "Предрасположенность к злокачественной гипертермии (ПЗГ)"). И наконец, мышцы могут выглядеть по-разному в разном возрасте, при этом в одном возрасте может наблюдаться один тип гистопатологической классификации, а в другом - другой. Мы не предлагаем пациентам с RYR-1-RD проходить многократную биопсию, а только пытаемся показать, что конкретный тип патологии под микроскопом менее важен, чем клинические особенности и генетические мутации.

Различные формы (основанные на внешнем виде биопсии мышц) описаны в таблице ниже; помните, что это обобщения, и каждый отдельный случай уникален. Еще раз, важно помнить, что независимо от классификации, все формы RYR-1-RD обусловлены мутацией(мутациями) в гене **RYR1**. Более подробную информацию **см. в главе 1 "Генетика RYR-1-RD"**.

Типы RYR-1-RD

На основе материалов
Патрика Фоя, доктора
медицинских наук



- Заболевание центрального стержня (CCD)
- Многостержневая миопатия (MmD)
- Центронуклеарная миопатия (CNM)
- Врожденная диспропорция типа волокон (CFTD)
- Злокачественная гипертермия (MH)

Заболевания, связанные с RYR-1 (RYR-1-RD) - это «обобщающий» термин, охватывающий мышечные расстройства, возникающие в результате мутаций в гене **RYR1**. К ним относятся расстройства, которые исторически получили свои названия на основе гистопатологической классификации, т. е. на основе внешнего вида биопсии мышц под микроскопом (например, болезнь центрального стержня, многостержневая миопатия, центронуклеарная миопатия и врожденная диспропорция типа волокон). Вдобавок, многие случаи злокачественной гипертермии (MH) обусловлены мутацией гена **RYR1**.

Различные гистопатологические типы RYR-1-RD	
Заболевание центрального стержня (CCD)	<p>Как правило, люди с CCD испытывают мышечную слабость, особенно в области таза и бедер. Дети с CCD кажутся “вялыми” из-за плохого мышечного тонуса. Они, как правило, сталкиваются с трудностями в переходе в сидячее положение, при ползании и ходьбе, но обычно, начав ходить, они способны продолжать ходить. У пациентов с CCD также проявляется легкая слабость лица и жесткие или слегка онемевшие суставы. В тяжелых случаях люди с CCD могут демонстрировать тяжелую физическую инвалидность. Некоторые утрачивают способность ходить. CCD может возникать в результате доминантных или рецессивных мутаций RYR1.</p>
Многостержневая миопатия (MmD)	<p>Клинические особенности MmD варьируются от легких до угрожающих жизни форм. При классической форме MmD мышечная слабость начинается в младенчестве или в раннем детстве. Слабость наиболее заметна в мышцах туловища и головы/шеи. Люди с MmD проявляют скованность в грудных мышцах и мышцах вокруг позвоночника. Им также трудно двигать глазами. Дети с MmD кажутся вялыми из-за плохого мышечного тонуса. Им требуется больше времени, чтобы сесть, встать и начать ходьбу. В тяжелых случаях MmD начинается еще до рождения. При этих формах, плод может меньше двигаться до рождения. Некоторым людям с MmD может потребоваться инвалидная коляска для передвижения и поддержка дыхания. MmD обычно возникает в результате рецессивных мутаций RYR1.</p>
Центронуклеарная миопатия (CNM)	<p>CNM может прогрессировать медленно. Мышечная слабость при CNM может начаться в любое время от рождения до раннего детства. Детям с CNM требуется больше времени, чтобы начать ползать или ходить. У людей с CNM также развивается слабость в лицевых мышцах. Глазные мышцы работают недостаточно хорошо (офтальмопарез), возможно, провисание верхних век (птоз). Некоторые люди с CNM могут нуждаться в инвалидных колясках и в поддержке дыхания. CNM может возникнуть в результате рецессивных мутаций RYR1.</p>

Различные гистопатологические типы RYR-1-RD (продолжение)

Врожденная диспропорция типа волокон (CFTD)	Люди с CFTD проявляют мышечную слабость в лице и глазах. У них обычно заметно длинное узкое лицо и опущенные веки (птоз). У таких пациентов проявляется плохой мышечный тонус и жесткие или онемевшие суставы. Люди с CFTC могут чувствовать мышечную боль, терять мышечную силу и быстро уставать. В редких случаях люди с CFTD имеют более слабые, увеличенные сердечные мышцы.
--	---

Другие формы RYR-1-RD (определяемые не на основе биопсии мышц)

Предрасположенность к злокачественной гипертермии (ПЗГ)	<p>Люди с ПЗГ обычно выглядят здоровыми, без мышечной слабости. Однако при получении определенных видов общей анестезии их температура может быстро повышаться, они могут испытывать мышечные спазмы и учащенное сердцебиение. Такой тип приступа, называемый злокачественной гипертермией (МН), может привести к летальному исходу при отсутствии своевременной помощи. Следует отметить, что многие люди с RYR-1-RD, у которых присутствует статическая слабость и/или которые имеют перечисленные выше виды патологий, также подвержены злокачественной гипертермии. Это особенно верно в отношении CCD, где примерно 30% пациентов также имеют ПЗГ.</p> <p>Пациенты с ПЗГ, как и пациенты с другими подтипами RYR-1-RD, могут проявлять симптомы высокой температуры, мышечной боли/судорог и скованности, иногда не связанные с ЗГ. Такие приступы иногда называют "Сознательной злокачественной гипертермией". Хотя точнее было бы назвать это "тепловым ударом" или "тепловой болезнью от перенапряжения (ЕН1)". Люди с RYR-1-RD, особенно с ПЗГ, также подвержены риску развития рабдомиолиза (ER), при котором возможен разрыв мышц во время тренировки.</p>
--	---

В главе 4, "Злокачественная гипертермия (МН)", приводится более подробное описание МН.

Контроль нервно-мышечных заболеваний

Чем поможет это руководство: 1) Понятно объяснит особенности RYR-1-RD и 2) поможет вам и вашей семье выработать подход для контроля RYR-1-RD. Не все стандарты применимы ко всем пациентам с RYR-1-RD. План ухода, который понадобится вам и/или вашему ребенку, зависит от вашего конкретного заболевания и обнаруженных симптомов.

Обычно для контроля RYR-1-RD привлекают целую команду специалистов. Ваши врачи уделяют пристальное внимание следующим элементам:

- Позвоночник
- Сила и движение
- Дыхание
- Жевание, глотание и речь
- Питание

Люди с мутациями **RYR1** подвержены риску злокачественной гипертермии (МН). Чтобы узнать больше об этом, **пожалуйста, см. Главу 4 "Злокачественная гипертермия (МЗ)"** с подробным описанием МН.

Многопрофильная помощь

Многопрофильная помощь означает, что вашим уходом занимается команда специалистов с опытом в различных областях. В такую команду входят следующие врачи и специалисты:

<p>Невролог</p>	<p>Врач, специализирующийся на расстройствах нервной системы. Скорее всего, вы захотите обратиться к неврологу, который специализируется на нервно-мышечных заболеваниях. Для получения дополнительной информации о поставщиках обслуживания, связанного с RYR-1, пожалуйста, посетите сайт: www.ryr1.org/provider.</p>
<p>Физиотерапевт (Врач по физической и реабилитационной медицине)</p>	<p>Врач, специализирующийся в области реабилитационной медицины и отвечающий за диагностику и лечение проблем, связанных с костями, суставами и мышцами, поскольку они влияют на подвижность и функционирование.</p>
<p>Ортопедический специалист</p>	<p>Врач, специализирующийся на костях, суставах и мышцах. См. Главу 6 "Кости и суставы/Ортопедия".</p>

Многопрофильная помощь (продолжение)	
Эрготерапевт (ОТ)	Специалист, который помогает контролировать ежедневные задачи и действия, особенно связанные с мелкой моторикой (пуговицы, молнии, письмо и т. д.). См. Главу 7 "Прием пищи, функции глотания и речи".
Физиотерапевт (ПТ)	Специалист, который поможет вам справиться с нарушениями двигательной активности и повседневных функций. См. Главу 9 "Физическая активность и физиотерапия (ФТ)".
Пульмонолог	Врач, специализирующийся на легких. См. Главу 5 "Легкие/пульмонология".
Гастроэнтеролог (GI)	Врач, специализирующийся на желудке и кишечнике, в том числе на проблемах с питанием. См. Главу 7 "Прием пищи, глотание и речь".
Дефектолог-логопед (SLP)	Специалист, который помогает с речью, языком, устным общением и глотанием. См. Главу 7 "Прием пищи, глотание и речь".
Психолог	Врач, специализирующийся на психике и поведении.
Социальный работник	Специалист, который поможет вам с социальными функциями и образом жизни.
Генетический консультант (CGC)	Специалист, который помогает людям и семьям понять их наследственные заболевания и генетический риск. Генетический консультант может помочь вам понять и интерпретировать результаты вашего генетического тестирования. См. Главу 1 «Генетика RYR-1-RD».

Первым специалистом, к которому вы скорее всего обратитесь, будет ваш невролог (в некоторых случаях вы можете обратиться к генетическому консультанту до обращения к неврологу). Вскоре после того, как вы получите свой диагноз, ваш невролог проведет с вами беседу на следующие темы:

- Ваш диагноз
- Вероятное течение заболевания
- Генетический риск наличия RYR-1-RD у детей и будущих детей
- Риск злокачественной гипертермии (**см. Главу 4, "Злокачественная гипертермия (МН)"**)
- Специализированный план лечения заболевания
- Имеющаяся поддержка и ресурсы

КОНТРОЛЬНЫЕ ВИЗИТЫ

Частота контрольных визитов для каждого пациента назначается индивидуально. Детей в возрасте до 12 месяцев обычно показывают врачу каждые 3-4 месяца. Детей старшего возраста обычно показывают врачу каждые 6-12 месяцев. Частота контрольных визитов также зависит от тяжести заболевания. При каждом контрольном визите, вы можете получить информацию о:

- Поддержании здорового веса
- Физических упражнениях
- Правильном питании, включая прием витамина D
- Прививках

МЫШЕЧНОЙ БОЛИ

Если у вас или вашего ребенка болят мышцы, ваш врач может порекомендовать массаж или обезболивающие, доступные без рецепта. Некоторые врачи, специализирующиеся на RYR-1-RD и анестезии, назначают перорально **дантролен** для лечения мышечной боли. Этот препарат, скорее всего, будет эффективен только для пациентов со специфическими мутациями и клиническими симптомами и может ухудшить другие симптомы, поэтому его следует использовать только по рекомендации врача, имеющего опыт контроля RYR-1-RD.

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ

Если вы или ваш ребенок не можете выполнять физические упражнения в течение длительного времени, врач может порекомендовать вам изменить упражнения. Дополнительными стратегиями борьбы с непереносимостью физических упражнений являются - частое восполнение потери жидкости, многочисленные “мини-перерывы” и отказ от физических упражнений в периоды высоких уличных температур. Врач также может порекомендовать вам вспомогательные средства передвижения - ходунки, скутер или инвалидную коляску.

НАРУШЕНИЯ ЗРЕНИЯ

При проблемах со зрением вам, возможно, придется обратиться к окулисту (офтальмологу) для оценки движений глаз и/или птоза верхнего века. Пациенты, у которых присутствует неполное закрытие век, чаще проявляющееся во время сна, подвержены риску повреждения роговицы; им следует рассмотреть возможность жидких слез или других форм защиты глаз (пожалуйста, проконсультируйтесь с вашим офтальмологом (окулистом) для получения наиболее эффективных рекомендаций).

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ

Если вы или ваш ребенок нуждаетесь в госпитализации, невролог должен предоставить информацию о вашем диагнозе и потребностях.

История Brentni

Когда Brentni родилась в 1993 году, ее родители с самого рождения заметили, что с ребенком что-то не так. Врачи сообщили ее семье, что, по их мнению, она никогда не сможет ходить или говорить. Тем не менее, каждый день Brentni продолжала превосходить все ожидания.

Как и многие другие люди с заболеваниями, связанными с RYR-1, Brentni изначально поставили неправильный диагноз. Из-за быстрого ухудшения её здоровья в 2015 году она и ее семья стали скептически относиться к первоначальному диагнозу и провели генетическое тестирование. Только в январе 2016 года в возрасте 22 лет Brentni поставили правильный диагноз – заболевание, связанное с RYR-1.

Несмотря на вопросы без ответов и бесчисленные назначения врачей, Brentni и ее семья по-прежнему полны оптимизма, энергии и продолжают надеяться на лучшее. 6 мая 2016 года Brentni окончила технический колледж Trident со степенью юриста. Хотя на этом пути возникали серьезные проблемы, связанные со здоровьем, Brentni никогда не чувствовала себя деморализованной. Она достигла важной вехи в своей жизни, которую никто и никогда не сможет у нее отнять.

"До встречи с другими членами сообщества RYR-1, никто не мог полностью понять, через что я проходила...за это я бесконечно благодарна".

БРЕНТНИ, СТРАДАЮЩАЯ ЗАБОЛЕВАНИЕМ, СВЯЗАННЫМ С RYR-1.

Став участником первой Международной семейной конференции по RYR-1 в 2016 году, Brentni на себе ощутила ценность фонда RYR-1. "Открыв для себя фонд RYR-1, я, наконец, получила возможность взаимодействовать и встречаться с людьми, которые проходили через те же сложности, через которые проходила я", - объясняет Brentni.

Для просмотра видео "История Brentni", пожалуйста, перейдите по адресу: www.ryr1.org/brentney



Глава 3

Роль кальция и рецептора рианодина в RYR-1-RD

RYR-1 и скелетные мышцы

Рецептор рианодина типа 1 (RyR1) играет центральную роль в определении времени и количества силы, вырабатываемой скелетными мышцами, которая необходима для повседневной деятельности, включая ходьбу, перемещение и подъем предметов. Сокращение мышц зависит от ионов кальция; большее количество кальция приводит к выработке большего количества силы. Внутри мышечной клетки, которая находится в состоянии покоя, кальций хранится в отсеке под названием саркоплазматический ретикулум (SR). RyR1 - это привратник, ответственный за высвобождение ионов кальция из отсека для хранения SR в момент, когда происходит сокращение мышц. Функция привратника кальция RyR1 механически контролируется другим белком, который называют дигидропиридиновым рецептором (DHPR). Когда скелетные мышцы расслаблены, DHPR удерживает белок RyR1 закрытым, поэтому кальций остается в отсеке для хранения SR. См. Рисунок 3.1.

Когда мы решаем переместить часть нашего тела, мозг посылает электрический импульс, передаваемый по нервам скелетным мышцам ("нервный сигнал"). Нервный сигнал побуждает DHPR потянуть привратника RyR1, чтобы открыть канал RyR1 и позволить ионам кальция течь из отсека хранения SR через канал RyR1 во внутреннюю часть клетки (цитоплазму). Ионы кальция, которые перемещаются в цитоплазму клетки (из SR через канал RyR1), получают способность связываться с компонентами мышцы, которые заставляют мышцу сокращаться и вырабатывать силу. Чем больше кальция высвобождается, тем сильнее сокращение, и тем больше выработка силы. См. Рисунок 3.2.

РАССЛАБЛЕННАЯ МЫШЦА

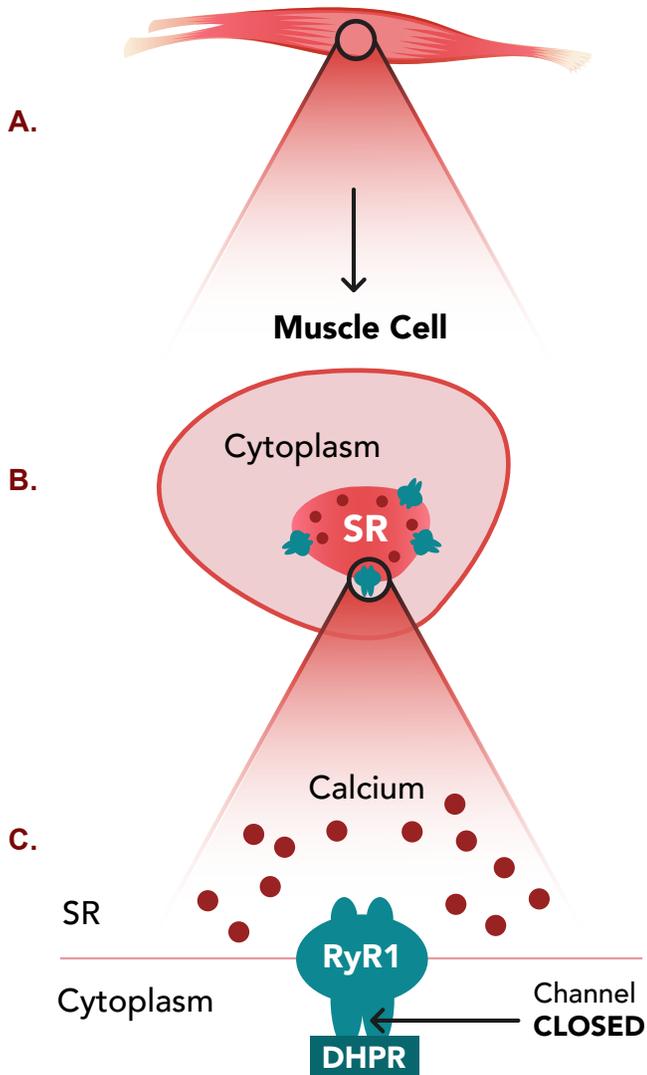


Рисунок 3.1 - А. Мышца в расслабленном, не сокращенном состоянии. В. На увеличенном изображении мышечной клетки в расслабленном состоянии, ионы кальция находятся в саркоплазматическом ретикулуме (SR), но не в цитоплазме. С. На увеличенном изображении стенки SR DHPR не активирован, а рецептор RyR1 закрыт для предотвращения выхода кальция из SR и попадания в цитоплазму.

СОКРАЩЕНИЕ МЫШЦ

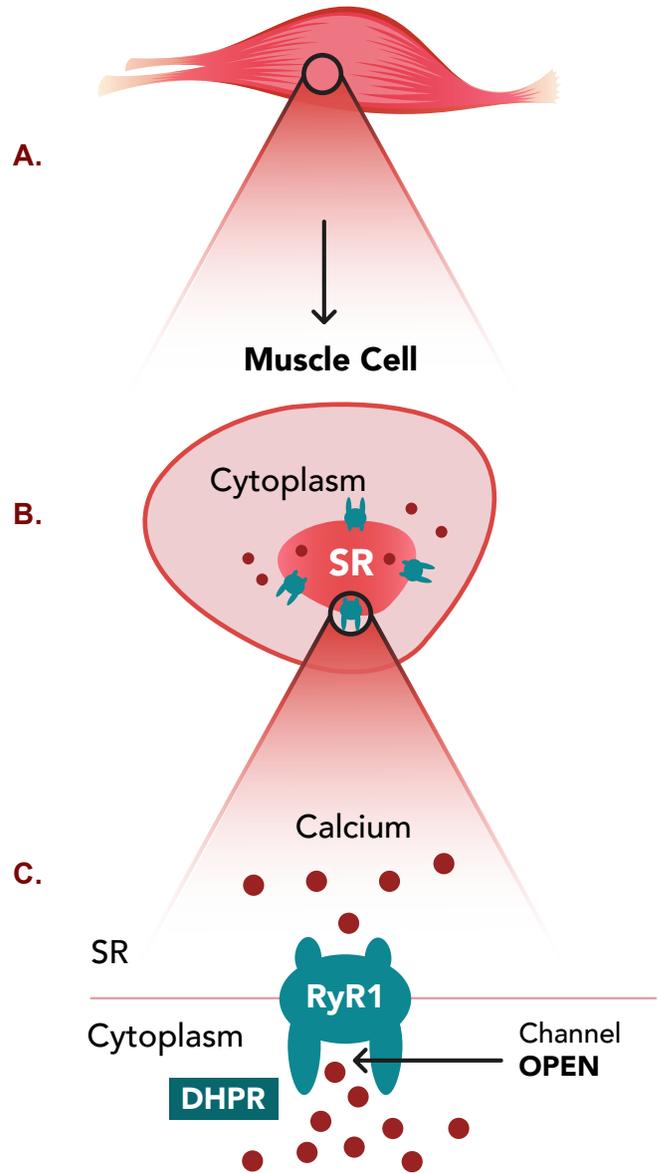
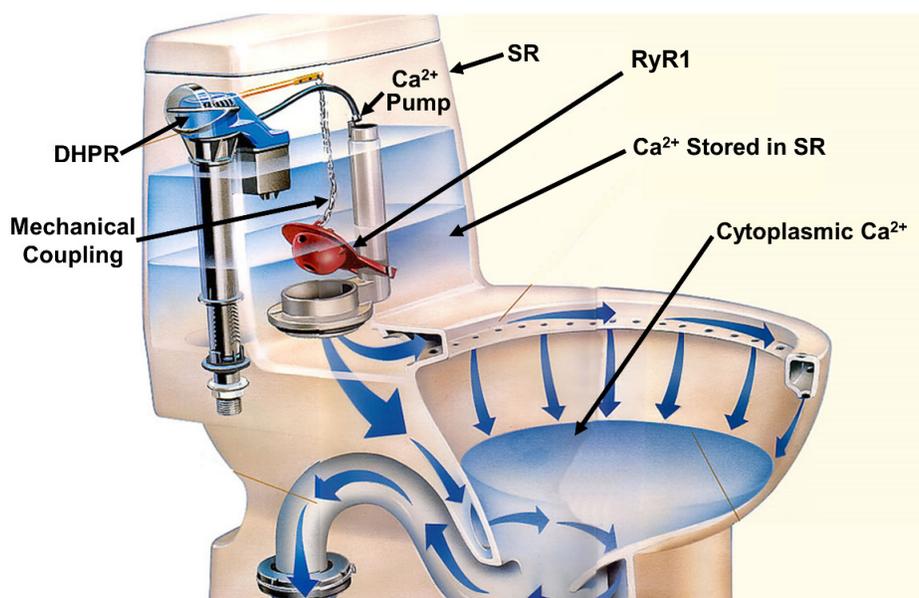


Рисунок 3.2 - А. Мышца в сокращенном состоянии. В. На увеличенном изображении мышечной клетки в сокращенном состоянии, ионы кальция вышли из SR и теперь находятся в цитоплазме. С. На увеличенном изображении стенки SR, DHPR активирован, и рецептор RyR1 переходит из закрытого состояния в открытое. Это позволяет ионам кальция выходить из SR и попадать в цитоплазму. Попадая в цитоплазму, кальций может перейти к следующей стадии сокращения мышц.

Этот процесс аналогичен смыву в унитазе. По этой аналогии унитаз - это внутренняя часть клетки (цитоплазма), бачок - это отсек для хранения кальция SR, а вода представляет собой ионы кальция (Ca^{2+}). В процессе смыва унитаза вода (ионы кальция) высвобождается из резервуара для хранения (SR) в унитаз (внутреннюю часть клетки или цитоплазму). Весь процесс контролируется ручкой унитаза (DHPR), тянущей за заслонку унитаза (RyR1), которая открывает канал, чтобы вода вытекла из бачка для хранения в унитаз. См. Рисунок 3.3. Человек, который тянет за ручку, аналогичен «нервному сигналу», заставляющему DHPR открывать канал привратника RyR1. После рывка за ручку (DHPR) открывается заслонка (RyR1), чтобы выпустить воду (кальций) из резервуара для хранения (SR) в унитаз (цитоплазму). Таким образом, смыв представляет собой поток ионов кальция из отсека хранения SR в цитоплазму, необходимый для сокращения мышц и производства силы.

Чем больше воды выделяется за один раз, тем сильнее смыв (сокращение мышц). Когда мышце необходимо расслабиться, подача нервного сигнала прекращается, DHPR закрывают каналы-привратники кальция RyR1, а другой белок перекачивает кальций из цитоплазмы обратно в SR для хранения (операция происходит аналогично пополнению запасов воды).

EC Coupling is Analogous to a Toilet СМЫВ



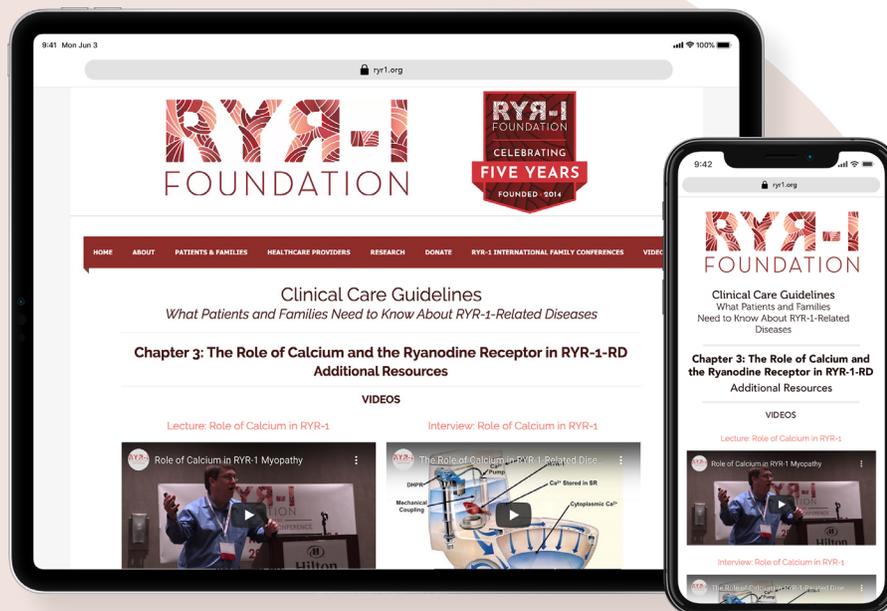
Для просмотра видеороликов с доктором Робертом Т. Дирксеном, рассказывающим о рецепторе RyR1, нажмите на изображение слева или посетите сайт: www.ryr1.org/ccg-calcium

Рисунок 3.3 - Источник: Роберт Т. Дирксен, доктор философии. "Роль кальция в миопатии RYR-1 простыми словами". Представлено на Международной семейной конференции RYR-1, Балтимор, Мэриленд, 2016 г. : www.ryr1.org/conference2016

Какие изменения происходят при RYR-1-RD?

Мутации в гене **RYR1** вызывают проблемы с рецептором RyR1, который влияет на нормальную функцию скелетных мышц. Мутации в гене **RYR1** могут приводить к широкому спектру мышечных проблем, включая мышечную слабость, мышечную боль, разрушение мышц и потенциально фатальную реакцию на определенные формы анестезии («злокачественная гипертермия (МН)»).

При некоторых мутациях привратник RyR1 начинает протекать. Кальций выходит из отсека для хранения в цитоплазму, подобно тому, как происходит при стекании воды в унитаз из бачка при нарушении герметичности заслонки. Это приводит к тому, что при смыче в бачке может оказаться меньше воды (что приводит к «слабому» смычу). По аналогии, утечки RyR1 приводят к тому, что в SR сохраняется меньше кальция для поддержки сокращения мышц (что приводит к «более слабому» сокращению). Другие мутации могут привести к тому, что клетка не образует достаточного количества каналов RyR1, что приводит к меньшему количеству ионов кальция, способных проникать в цитоплазму, и, следовательно, к более слабому сокращению. При других мутациях, каналы-привратники RyR1 не позволяют ионам кальция легко перемещаться из отсека для хранения SR в цитоплазму, что также приводит к меньшему количеству кальция, вызывающему сокращение, и, следовательно, к снижению выработки силы (и в результате к мышечной слабости).



Для того чтобы ознакомиться с дополнительными ресурсами и просмотреть лекцию «Роль кальция в миопатии RYR-1» нажмите на изображение выше или посетите сайт: www.ryr1.org/ccg-calcium

Глава 4

Злокачественная гипертермия (МН)

Ваш врач может использовать следующие термины

Общая анестезия: Медицинские препараты, которые вы получаете во время хирургической или медицинской процедуры. Общая анестезия погружает вас в сон.

Гиперметаболический: Аномально высокий метаболизм организма.

Местная анестезия: Медицинские препараты, которые вы получаете во время хирургической или медицинской процедуры. Местная анестезия обезболивает часть тела, не усыпляя вас.

Миалгия: Мышечная боль.

Фармакогенетическое состояние: Генетический признак, активируемый лекарственным триггером.

Рабдомиолиз: Гибель мышечных волокон, которая высвобождает их содержимое в кровотоки.

Переменная пенетрантность: Мутация или вариант имеет широкий спектр признаков и симптомов, и симптомы не всегда проявляются.

Злокачественная гипертермия (МН) - это реакция, при которой ваше тело перегревается до такой степени, что ваши мышцы разрушаются в ответ на определенные анестетические (лекарственные) триггеры; при таком состоянии требуется неотложная медицинская помощь. При несвоевременном оказании помощи пациенту с МН гипертермия может привести к почечной недостаточности, повреждению головного мозга, остановке сердца, отказу других органов и даже к смерти. МН классически известно как **фармакогенетическое расстройство**. Это означает, что у человека присутствует генетическая предрасположенность к нему (из-за мутации в гене), но нет приступов/кризиса МН, если его/ее не подвергают воздействию анестетических (лекарственных) триггеров. Это часто называют "Предрасположенностью к злокачественной гипертермии (MHS)". Существуют и другие симптомы, которые люди с MHS могут испытывать в ответ на другие внешние триггеры (например, физическую нагрузку), такие как **рабдомиолиз** (разрушение мышц), сильные мышечные спазмы и скованность, а также непереносимость тепла.

В некоторых случаях ПЗГ может возникать при отсутствии мышечной слабости; другими словами, люди с ПЗГ имеют нормальную (или даже повышенную) силу, и их единственным "симптомом" является восприимчивость к реакциям ЗГ. И, наоборот, ПЗГ также может возникать у пациентов с RYR-1-RD с типичными признаками и симптомами миопатии (мышечная слабость) (**см. Главу 2 "Клинические особенности RYR-1-RD"**).

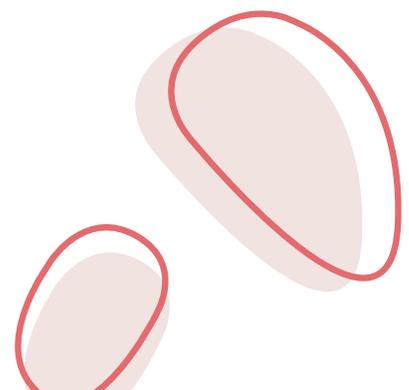
Триггеры для МН включают определенные препараты, которые используются для **общей анестезии**, когда пациента "погружают в состояние сна", обычно перед операцией. Общая анестезия используется в самых разных условиях, включая операционные, отделения неотложной помощи и отделения интенсивной терапии (ОИТ). Специфические препараты, которые, как известно, вызывают МН, включают: сукцинилхолин (вводимый внутривенно) и ингаляционные газовые анестетики (например, изофлуран, севофлуран и десфлуран), которые вводятся через дыхательную трубку.

Генетика предрасположенности к злокачественной гипертермии (ПЗГ)

Генетика ПЗГ сложна. В большинстве случаев это является **аутосомно-доминантным признаком**. Это означает, что при наличии ПЗГ у вас, вероятнее всего, ПЗГ есть у кого-то из ваших родителей. Это также означает, что вероятность наследования ПЗГ у каждого из ваших детей составляет 50%. Однако встречаются редкие случаи, при которых ПЗГ у пациента является **de novo**, а это означает, что пациент - первый в семье, у которого возникла такая предрасположенность. Врачи также наблюдали ЗГ у людей с **аутосомно-рецессивными** мутациями **RYR1**.

Существует множество известных мутаций **RYR1**, которые, как упоминалось, вызывают ПЗГ. Большинство из них являются аутосомно-доминантными мутациями. У большинства людей с ПЗГ нет заметной мышечной слабости. Они кажутся здоровыми и даже сильными, при этом они не переносят жару и / или упражнения, или испытывают скованность мышц при очень низких температурах. Независимо от этого, все пациенты с ПЗГ должны проходить проверку на наличие мутаций **RYR1**. Кроме того, следует учитывать, что все пациенты с мутациями / вариантами гена **RYR1** подвержены риску ЗГ.

Мутации **RYR1**, связанные с ЗГ, демонстрируют **переменную пенетрантность**. Это означает, что человек может без труда подвергаться триггерам несколько раз, до того как впервые произойдет реакция ЗГ. Еще больше запутывает тот факт, что люди с **одинаковой** мутацией (включая членов одной семьи) могут иметь разные клинические особенности: некоторые могут иметь повышенную чувствительность к теплу, у других могут присутствовать реакции ЗГ на анестезию, у третьих при физических упражнениях может возникнуть рабдомиолиз, а у четвертых эти факторы не вызовут никаких расстройств.



ЗГ, связанная с анестезией

Классическое определение ЗГ предполагает **гиперметаболическую** реакцию (например, высокая температура, высокий уровень углекислого газа в выдыхаемом воздухе, учащенное сердцебиение и рабдомиолиз) на определенные виды общей анестезии и / или конкретное лекарство. «Местная» анестезия в виде подкожной инъекции обычно не вызывает ЗГ. Существует два типа препаратов, используемых при общей анестезии, которых вам следует избегать:

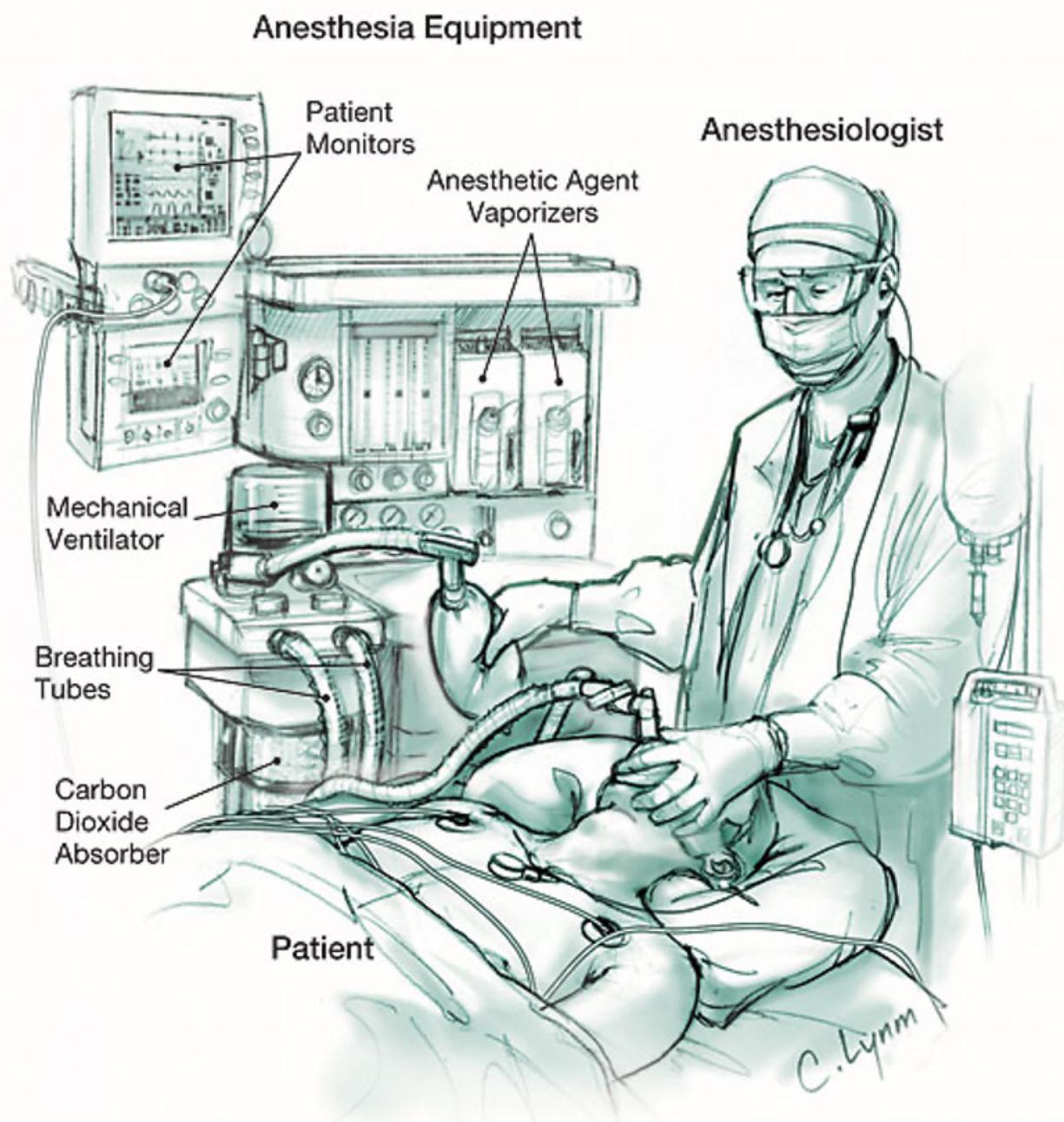
- **Вдыхаемые газы:** К ним относятся изофлуран, севофлуран, энфлуран, эфир, галотан, метоксифлуран и десфлуран.
- **Сукцинилхолин:** Это внутривенное лекарство, используемое для временного паралича мышц, которое обычно используется для общей анестезии до и во время операции или в экстренных случаях. Препарат немедленно парализует ваши мышцы, и обычно его действие быстро проходит.

При введении такого типа препаратов пациенту с ЗГ-ассоциированной мутацией RYR1, происходит реакция ЗГ, рецептор RyR1 остается открытым и пропускает слишком много кальция в мышечную клетку. Это продлевает сокращения мышцы и вызывает рабдомиолиз, при котором мышечные клетки сжигают всю свою энергию и умирают. Рабдомиолиз выделяет тепло. Он также высвобождает в кровь высокий уровень калия и мышечного белка под названием миоглобин. Вследствие этого моча приобретает темный цвет. Избыток калия и миоглобина в крови может привести к серьезным и опасным для жизни повреждениям других органов.

Как правило, у человека, испытывающего реакцию ЗГ, проявляются следующие симптомы:

- Опасно высокая температура тела
- Учащенное сердцебиение
- Учащенное дыхание
- Скованность скелетных мышц по всему телу
- Рабдомиолиз (разрушение мышц)
- Высокий уровень кислоты в крови
- Темная моча

Когда возникает реакция ЗГ, врачи должны немедленно прекратить газовую анестезию и поддерживать анестезию с помощью препаратов, не содержащих триггеров. Пациента необходимо охладить и увеличить подачу вдыхаемого кислорода. Врачам также необходимо положить пациента под капельницу с лекарством для экстренного применения под названием **дантролен**. После окончания кризиса пациент обычно поступает в отделение интенсивной терапии (ОИТ). В ОИТ пациенту могут дополнительно назначить дантролен, и врачи будут следить за пациентом на предмет осложнений, таких как повреждение органов и тромбы.



Иллюстрация, показывающая пациента в операционной, получающего общую анестезию от анестезиолога. Пациенты с мутациями RYR1 подвержены риску злокачественной гипертермии (ЗГ), потенциально смертельной реакции на общую анестезию.

Источник: JAMA. 2005;293(23):2958. doi:10.1001/jama.293.23.2958

Как диагностируется ПЗГ?

Диагностирование ПЗГ зависит от:

- **Семейный анамнез:** Были ли у одного из родителей и/или брата или сестры признаки или симптомы, указывающие на ПЗГ (например, приступ ЗГ и/или рабдомиолиза)?
- **Ваш личный анамнез:** Были ли у вас признаки или симптомы, указывающие на ПЗГ (например, приступ ЗГ и / или рабдомиолиза)?
- **Генетическое тестирование:** Проходили ли вы или члены вашей семьи генетическое тестирование на мутации **RYR1** (а также на другие мутации, связанные с ПЗГ)?

Иногда генетического тестирования недостаточно. Иногда генетическое тестирование дает отрицательный или неубедительный результат. В ситуации, при которой не исключаются клинические подозрения на то, что у человека может быть ПЗГ, может потребоваться специальная биопсия мышц. Такая специальная биопсия мышц называется тестом на контрактуру кофеина и галотана (СНСТ), и это золотой стандарт для диагностики ПЗГ. В Северной Америке есть только пять центров, в которых проводится тестирование такого типа:

- Больница общего профиля Торонто, г. Торонто, Канада
- Университет медицинских наук, г. Бетесда, штат Мэриленд, США
- Калифорнийский университет, г. Дейвис, штат Калифорния, США
- Университет Миннесоты, г. Миннеаполис, штат Миннесота, США
- Баптистский медицинский центр Уэйк Форест, г. Уинстон-Сейлем, штат Северная Каролина, США

Список европейских центров, выполняющих этот тест, указан на веб-сайте Европейской группы злокачественной гипертермии: www.emhg.org/mh-units-map.

ЕСЛИ МНЕ ПОНАДОБИТСЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОПЕРАЦИЯ?

Все анестезиологи должны исходить из того, что все люди с мутациями **RYR1** подвержены риску ЗГ. Если вы сообщите своему хирургу и анестезиологу о наличии у вас мутации **RYR1** и/или ПЗГ, врачи смогут принять меры предосторожности и подобрать другой, безопасный для вас вид анестетика.

ЧТО НУЖНО ИМЕТЬ В ВИДУ:

- Приобретите и носите медицинское удостоверение личности с информацией о том, что вы подвержены риску ЗГ, на случай чрезвычайной ситуации
- Сообщите своему хирургу И анестезиологу о наличии у вас мутаций **RYR1** и ПЗГ заблаговременно, задолго до дня операции (чтобы у врачей было время на подготовку соответствующего оборудования, лекарственных препаратов и принятие мер предосторожности)
- Вам не нужна доза дантролена перед операцией
- Вам не нужна биопсия мышц перед операцией
- Вам не нужно оставаться в больнице дольше, чем другим пациентам после операции
- Вас могут отвезти в ту же послеоперационную палату, что и других пациентов (больницы хорошо проветриваются, поэтому в воздухе практически нет газового анестетика, вызывающего ЗГ)

"Сознательная" ЗГ

В редких случаях у пациентов может возникнуть реакция, похожая на ЗГ, без анестезии. Никто точно не знает, что ее вызывает, но в некоторых случаях триггером может стать сочетание стресса, физических упражнений, жары и болезни. "Сознательная" ЗГ - достаточно спорный термин, потому что в классической трактовке термина говорится, что ЗГ - это реакция на анестезию. Поэтому некоторые врачи не используют термин "сознательная" ЗГ и предпочитают альтернативное название, такое как "ЗГ-подобная" реакция.

Рабдомиолиз при физической нагрузке (ERM) или тепловое заболевание при физической нагрузке (EH).

Люди, подвергавшиеся приступу ЗГ или имеющие ЗГ в семейном анамнезе, также могут проявлять чувствительность к жаре и активным физическим упражнениям. Более того, диагноз ПЗГ могут поставить здоровому человеку, если он/она не переносит жару или подвергались приступу ERM или EH. До 30% приступов рабдомиолиза при физической нагрузке связано с мутациями **RYR1**. Существует корреляция между ЗГ и рабдомиолизом (ERM) / тепловым заболеванием (EH) при физической нагрузке, но никто не знает, насколько сильна эта корреляция.

Рабдомиолиз (ERM) /тепловое заболевание (EH) при физической нагрузке похожи на злокачественную гипертермию (ЗГ), за исключением того, что этот тип реакции происходит в ответ на физические упражнения, сильную жару или при сочетании обоих факторов, а не на ингаляционную анестезию и / или прием сукцинилхолина. К другим триггерам относятся наркотики и болезни, такие как вирусная инфекция. Во время подобных приступов мышечные клетки умирают и высвобождают свое содержимое в кровотоки. Человек чувствует сильную мышечную боль. Моча, в которую попадают продукты рабдомиолиза, приобретает темный цвет. В крови возможен всплеск белка под названием креатинфосфокиназа (СК). Отказ от лечения при ERM/EH может привести к почечной недостаточности, образованию тромбов, аритмии вплоть до летального исхода.

При возникновении ERM/EH врачи осматривают пациента и решают, какой вид лечения ему/ей подойдет - амбулаторное лечение или уход в отделении интенсивной терапии. Решение зависит от степени тяжести реакции.

Если вы проходите амбулаторное лечение, врачи могут порекомендовать вам:

- Отдых
- Пить много воды
- Высыпаться
- Избегать жары
- В течение некоторого времени избегать занятий спортом
- Избегать приема лекарств, которые могут спровоцировать следующий приступ (обязательно прочитайте о возможных побочных эффектах любых лекарств, которые вы принимаете)
- Не употреблять кофеин
- Принимать ванну со льдом (например, футболисты и т.д.)

Если степень ERM/EHI достаточно серьезна, и вас поместили в отделение интенсивной терапии, вам могут назначить:

- Лечение дантроленом
- Внутривенное введение жидкости
- Диализ при нарушении функции почек и мочеотделения
- Рекомендация избегать приема лекарств, которые могут спровоцировать еще один приступ
- Охлаждение тела (холодные внутривенные жидкости и охлаждающее одеяло)

После того, как приступ ERM/EHI пройдет, ваш врач проконсультирует вас насчет возвращения к спортивным и другим занятиям. Вам не нужно избегать любой физической активности, если в вашем анамнезе нет тепловых ударов или рабдомиолиза. Рекомендуется принять следующие меры предосторожности:

- Поговорите со своим врачом, прежде чем приступать к физическим упражнениям или спортивной программе.
- Избегайте сильной жары или холода.
- Избегайте чрезмерно интенсивных упражнений и прислушивайтесь к своему организму.
- Избегайте тренировок на пределе собственных возможностей / истощения.
- Не занимайтесь физическими нагрузками в сильную жару или холод, если вы больны или недавно употребляли наркотики или алкоголь.
- Избегайте обезвоживания во время физических занятий.
- Носите устройство вызова экстренной медицинской помощи, например: MedicAlert, SOS-ожерелье или браслет.
- Убедитесь, что у вас имеется охлаждающее средство.
- Не используйте НПВП (например, аспирин, ибупрофен) для лечения головной боли, других видов боли или для снижения температуры перед тем как заняться спортом. Если вы заболели, дождитесь выздоровления.

История Коди

Как игроку, занявшему 10-е место в общем зачете по рейтингу драфта НХЛ 2008 года, Коди Ходжсону светило блестящее будущее в НХЛ. За свою шестилетнюю карьеру Коди выступал за "Ванкувер Кэнакс", "Баффало Сейбрз" и "Нэшвилл Предаторз". Хотя Коди испытывал мышечные спазмы всю свою жизнь, он не придавал им серьезного значения, считая их нормальной составляющей карьеры профессионального спортсмена. Но после того как его симптомы стали более серьезными в период профессиональных игр, он вспоминает: "Я понял, что мне нужна медицинская помощь". У него было много тревожных признаков и симптомов, таких как: затрудненное дыхание, сердечная аритмия, пониженное кровяное давление вплоть до "потери сознания", а также моча цвета чая. Тяжесть этих симптомов привела к госпитализации в 2015 году, когда врачи диагностировали у него рабдомиолиз, тяжелое и потенциально смертельное состояние, связанное с аномальным разрушением мышц.



Во время сезона 2015-2016 годов в "Нэшвилл Предаторз", Коди



Коди (справа) на Международной семейной конференции RYR-1 2018 года с Линдси Голдбергом (слева) и братом Коди, Клейтоном (посередине).

направили к доктору Шейле Рирази, анестезиологу и одному из ведущих мировых экспертов по злокачественной гипертермии, расстройству мышц, чаще всего обусловленному мутацией гена **RYR1**. Доктор Рирази, член Научно-консультативного совета Фонда RYR-1, быстро поняла, что многочисленные травмы Коди, тяжелые симптомы и приступы рабдомиолиза, вероятно, были вызваны злокачественной гипертермией, связанной с RYR-1. Она потребовала провести генетическое тестирование и биопсию мышц, которые подтвердили диагноз.

Определение диагноза доктором Рирази принесло Коди огромное облегчение. "Ты терпишь много травм, и это наносит физический ущерб во время игры в хоккей, - говорит Коди, - но когда ты не уверен, что именно с тобой происходит, это пугает по-настоящему".

Доктор Рирази сообщила Коди о Фонде RYR1 и познакомила его с президентом Фонда, доктором Майклом Голдбергом. После встречи с доктором Голдбергом в начале 2018 года и получения дополнительной информации о работе Фонда RYR-1 Коди сказал: **"Надеюсь, Фонд RYR-1 и я сможем помочь не только развитию стратегии лечения, но и помочь родителям, пациентам и семьям, пострадавшим от такой мутации, чтобы они смогли лучше понять свое состояние, принять соответствующие меры предосторожности и получить доступное лечение"**.

Для просмотра видео "История Коди", пожалуйста, перейдите по адресу: www.ryr1.org/cody

Могу ли я вернуться в спорт?

Поговорите со своим врачом о возвращении к спорту и следуйте указаниям врача при последующих посещениях. Люди, у которых случается приступ ERM/EH1, обычно постепенно могут вернуться к спорту. Как правило, в течение определенного периода времени им приходится заниматься легкими упражнениями. При отсутствии симптомов ERM/EH1 можно вернуться к занятиям спортом. Очень важно следовать рекомендациям врача. Следует обратиться к врачу, если у вас появятся такие симптомы, как мышечная слабость, судороги, отек или боль.

Статины

Статины принимают при высоком уровне холестерина. У 10% - 29% людей, принимающих статины, появляются побочный эффект под названием **статиновая миопатия**. К симптомам статиновой миопатии относятся:

- Мышечная слабость
- Судороги
- Боли в мышцах
- Отек мышц

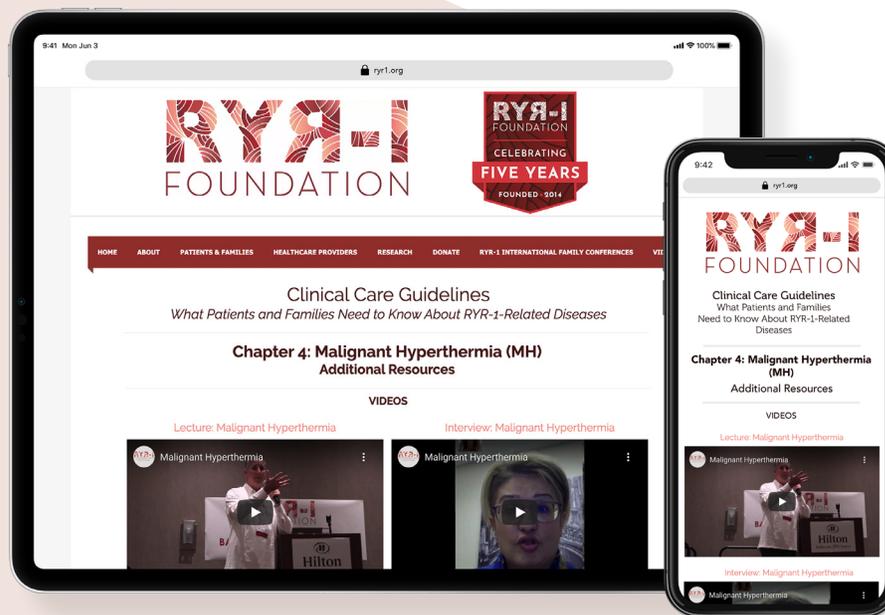
Исследования показали, что из-за приема статинов рецептор RyR1 может оставаться открытым. Это приводит к увеличению количества кальция в цитоплазме мышечных клеток. В большинстве случаев это не влияет на работу мышц. Однако у некоторых людей, страдающих статиновой миопатией, также присутствует мутация **RYR1**. В одном из исследований на животных препарат Симвастатин вызвал ЗГ-подобный приступ у мышей с мутацией **RYR1**. Для того чтобы лучше понять связь между статинами, мутациями **RYR1**, миопатией и ПЗГ, необходимы дополнительные исследования. Поэтому, если у вас высокий уровень холестерина, вы должны сообщить своему врачу о наличии мутации **RYR1**, для того чтобы вам могли подобрать наиболее оптимальные для вас лекарства.

Ресурсы на тему ЗГ

Ассоциация злокачественной гипертермии Соединенных Штатов (MHAUS) предоставляет информацию для пациентов и их семей: www.mhaus.org.

Североамериканский регистр злокачественной гипертермии отслеживает людей, у которых были приступы ЗГ. Он также предоставляет данные и информацию исследователям, чтобы они могли подробнее изучить ЗГ. Если у вас был ЗГ и вы не зарегистрированы, посетите веб-сайт организации: www.mhreg.org.

Европейская группа злокачественной гипертермии поддерживает исследования по ЗГ. Группа также повышает информированность пациентов и их семей: www.emhg.org.



Ознакомиться с дополнительными ресурсами можно при нажатии на изображение выше или на сайте: www.ryr1.org/ccg-mh

Глава 5

Легкие/Пульмонология

Ваш врач может использовать следующие термины

Очистка дыхательных путей: Удаление слизи и других веществ из легких.

Диафрагма: Основная мышца вдоха.

Кифоз: Аномальный изгиб позвоночника назад («горб»).

ТЛФ: Тест легочной функции.

Респирация: Дыхание.

Дыхательная недостаточность: Дыхательные мышцы не могут обеспечить достаточного количества кислорода и в достаточной мере избавиться от углекислого газа.

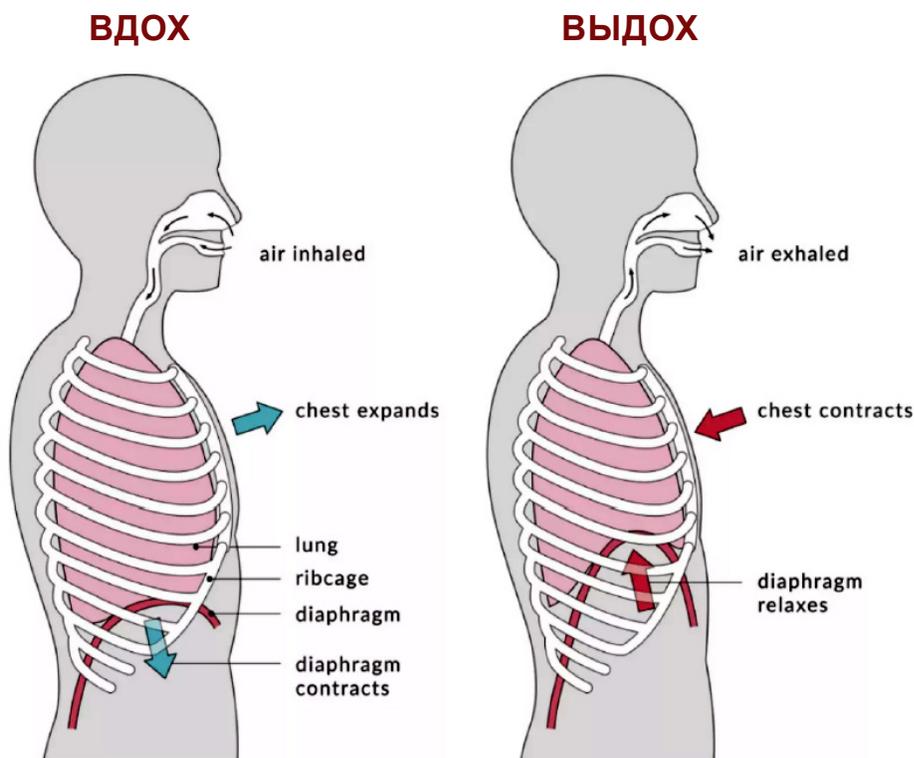
Сколиоз: Аномальное боковое искривление позвоночника.

Апноэ во сне: Расстройство, при котором ваше дыхание "прерывается и возобновляется" во сне.

Грудная клетка: Грудная стенка и верхняя часть живота. Костная часть грудной клетки - это реберный каркас.

Все наши клетки нуждаются в кислороде для выработки энергии. В процессе выработки энергии клетки вырабатывают углекислый газ. Дыхание приносит кислород в наш организм и избавляет его от углекислого газа.

Диафрагма является основной дыхательной мышцей. Когда мы вдыхаем, диафрагма сжимается и движется вниз, а грудная стенка расширяется. Воздух втягивается через рот и нос. Воздух проходит по дыхательному горлу (трахее) в легкие и в крошечные воздушные мешочки, называемые альвеолами. Стенки альвеол настолько тонкие, что позволяют кислороду перемещаться из альвеол в кровь. Кровь несет кислород ко всем нашим органам и клеткам.



Принципиальная схема, иллюстрирующая роль диафрагмы и грудной стенки во время вдоха (“вдыхание”) и выдоха (“выдыхание”).¹

Углекислый газ также может перемещаться из крови в альвеолы. Когда мы выдыхаем, диафрагма расслабляется и возвращается вверх, а грудная стенка движется внутрь. При выдохе воздуха из легких, углекислый газ покидает тело. Диафрагма помогает нам вдыхать, а мышцы живота помогают нам выдыхать.

Слабость в диафрагме и мышцах живота может затруднить очистку дыхательных путей, потому что становится трудно глубоко вдыхать и выдыхать принудительно и в полном объеме. При простуде наличие слабых дыхательных мышц может привести к пневмонии. Это может привести к еще большей мышечной слабости, а также к еще большим проблемам с очисткой дыхательных путей.

Грудная стенка и брюшная полость из **грудной клетки**. Если грудная стенка слаба, грудная клетка при вдохе может двигаться вовнутрь, а не наружу. Это затрудняет глубокий вдох. Когда грудная стенка становится слабее и меньше двигается, она может стать жесткой. Скованность в грудной стенке еще больше затрудняет глубокий вдох.

¹Источник: wetcake/DigitalVision Vectors/Getty Images; найдено в разделе Дыхание: Определение и типы. По состоянию на 17 февраля 2020 г. на сайте: www.thoughtco.com/respiration-definition-and-types-4132422

Слабость в грудной клетке также может привести к нестабильности позвоночника. Это может привести к искривлению позвоночника, что вызывает **кифоз** или "горбатость" спины. Или это может привести к искривлению позвоночника в сторону, что вызывает **сколиоз**. Это может ограничить движение грудной стенки во время дыхания, что затрудняет глубокий вдох и уменьшает объем легких.

Вместе эти проблемы могут привести к ситуации, когда дыхательные мышцы работают недостаточно хорошо, чтобы обеспечить поступление кислорода и избавиться от углекислого газа. Это называется **дыхательной недостаточностью**.

ТИПЫ RYR-1-RD: РЕСПИРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Тип	Стандартные респираторные особенности
Заболевание центрального стержня (CCD)	Обычно легкая форма В тяжелых случаях человеку требуется дополнительная помощь, чтобы дышать
Многостержневая миопатия (MmD)	Тяжелая форма, в некоторых случаях может быть опасной для жизни
Центронуклеарная миопатия (ЦНМ)	Проблемы с дыханием варьируются от легких до тяжелых форм
Врожденная диспропорция типа волокон (CFTD)	В некоторых случаях тяжелая форма с дыхательной недостаточностью встречается с рождения В других случаях может потребоваться поддержка дыхания в ночное время

RYR-1-RD и дыхание

Как и в случае с другими симптомами, влияние RYR-1-RD на дыхание различается по степени тяжести. У некоторых людей с RYR-1-RD может не быть проблем. У некоторых могут возникать легкие проблемы, при которых требуется помощь в дыхании во время сна или во время болезни. В тяжелых случаях пациентам с RYR-1-RD может понадобиться вентилятор для помощи в дыхании.

Если у вас или у вашего ребенка обнаружена RYR-1-RD, врачи обычно регулярно проверяют дыхание. При мутациях **RYR1** с низким риском или при наличии легкой формы заболевания проверка может происходить один раз в год. Для людей с мутацией(мутациями) **RYR1** с высоким риском или более тяжелой формой заболеванием, это может происходить раз в полгода. Для пациентов старше пяти лет, **тестирование функции легких (PFT)** - это возможность для пульмонолога оценить наличие, тип и степень тяжести проблем с дыханием у пациента. Вас также могут попросить провести "исследование сна", в ходе которого ваши врачи оценивают ваше дыхание во время сна. Исследование сна позволяет измерить, насколько хорошо вы вдыхаете кислород и выдыхаете углекислый газ, установить наличие у вас обструктивного апноэ во сне (временное или полное затруднение дыхания во время сна) или дыхательной недостаточности (неспособность вдыхать достаточное количество кислорода и выдыхать достаточное количество углекислого газа).

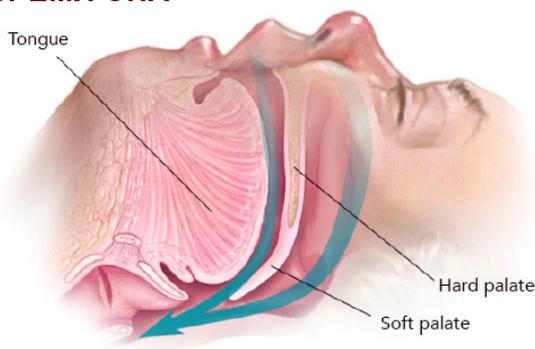
Что такое обструктивное апноэ во сне?

Обструктивное апноэ во сне - это расстройство, при котором ваше дыхание "прерывается и возобновляется" из-за закупорки верхних дыхательных путей. При обструктивном апноэ во сне мышцы горла могут слишком сильно расслабляться и вызывать сужение или закрытие верхних дыхательных путей. Когда это происходит, становится трудно или невозможно дышать. При этом возможно понижение уровня кислорода в крови. У вас может появиться храп, удушье или одышка. Подобное может происходить от 5 до 30 раз в час. Мозг чувствует это и ненадолго будит вас, чтобы вы смогли снова открыть дыхательные пути. Это означает, что вы не сможете достичь глубокой, спокойной фазы сна.

Симптомы апноэ во сне включают:

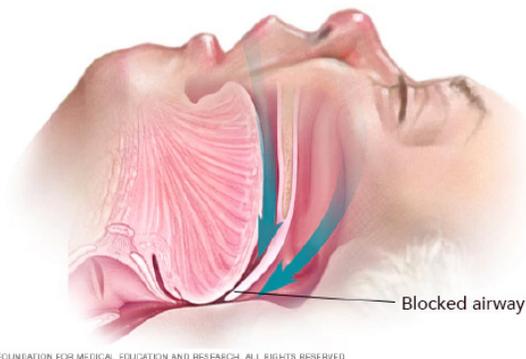
- Громкий храп
- Случаи остановки дыхания во время сна
- Сухость во рту, когда вы просыпаетесь
- Утренняя головная боль
- Нарушения сна
- Дневная сонливость
- Расстройство внимания
- Раздражительность

А) НОРМАЛЬНОЕ ДЫХАНИЕ ВО ВРЕМЯ СНА



а) При нормальных обстоятельствах, дыхательные пути (изогнутые синие стрелки) в задней части рта и горла остаются открытыми во время сна. Это обеспечивает достаточный приток кислорода в легкие и в кровоток.

Б) ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ ВО СНЕ



б) При обструктивном апноэ во сне мышцы задней части рта и горла расслабляются до такой степени, что частично блокируют дыхательные пути (изогнутые синие стрелки). Это препятствует достаточному поступлению кислорода в легкие. Это в конечном итоге приводит к снижению уровня кислорода в крови.

Источник: Фонд медицинского образования и исследований Майо. По состоянию на 17 февраля 2020 г. по адресу: www.mayoclinic.org/diseases-conditions/sleep-apnea/symptoms-causes/syc-20377631

Что происходит во время исследования сна?

Исследование сна происходит ночью. Вы проведете ночь в больнице или центре сна. Вы можете взять с собой личные вещи, необходимые для сна. Можно надеть свою собственную пижаму.

Ваш врач попросит вас приехать примерно за два часа до сна. Вы пойдете в темную и удобную для сна комнату. Прежде чем вы заснете, техник установит датчики на вашей голове и на теле. Вам можно будет передвигаться. Техники могут помочь вам, если вам нужно будет пойти ночью в ванную комнату.

Пока вы спите, техники следят за вашим сном. Они также измеряют:

- Движение глаз
- Частота дыхания
- Уровни кислорода в крови
- Храп
- Уровни углекислого газа
- Движения тела
- Сердечный ритм

После исследования ваш врач анализирует данные, собранные специалистами. Ваш врач обсудит все детали с вами по телефону или во время последующего визита.

Лечение нарушения дыхания

Не существует стандартного плана лечения проблем с дыханием, связанных с RYR-1-RD. План зависит от тяжести симптомов. Однако в большинстве случаев вы получите советы насчет:

- Вакцин против гриппа и пневмонии
- Методов, облегчающих очистку слизи
- Методов, помогающих при кашле
- Лечения апноэ во сне

ОЧИСТКА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ—ПОМОЩЬ ПРИ КАШЛЕ

Кашель состоит из трех фаз:

- Вы делаете глубокий вдох, чтобы наполнить легкие
- Вы выдыхаете, но ваши голосовые связки закрываются (это создает давление в груди)
- Голосовые связки открываются, и вы выталкиваете большой поток воздуха со слизью и другими частицами

Существуют стратегии помощи при кашле, которые могут помочь вам сделать глубокий вдох, выдох или и то, и другое.

Аккумулятивное дыхание помогает вам вдыхать. При аккумуляции дыхания вы надеваете маску на рот и нос, которая позволяет вам вдыхать, но не выдыхать. Врач попросит вас вдохнуть так, чтобы как можно больше наполнить легкие, повторяя вдох несколько раз, пока вы не сможете вдыхать больше. Затем маска снимается, и вы выдыхаете столько, сколько можете. Если вы не можете эффективно вдыхать самостоятельно, вы можете использовать устройство, которое поможет вам делать глубокий вдох.

Механическая помощь помогает вам выдыхать. При механической помощи вы ложитесь. Кто-то кладет руки вам на грудь или живот и давит вниз, что помогает вам выдыхать. **Человек, помогающий вам выдыхать, должен пройти специальное обучение, чтобы правильно выполнять эту процедуру.**

Вы можете сочетать аккумулятивное дыхание с механической помощью, сильно надавливая на грудь и живот, чтобы помочь выдохнуть с усилием.

Многие люди с RYR-1-RD используют **Аппарат Cough Assist® в помощь при кашле**. Этот аппарат имитирует кашель. Его можно настроить так, чтобы помочь вам вдыхать, выдыхать или совершать и то, и другое. Вы можете использовать Аппарат Cough Assist® в помощь при кашле так часто, как необходимо. Как правило, здоровые люди с RYR-1-RD используют Аппарат Cough Assist® в помощь при кашле два раза в день. Если вы заболели, вы можете использовать его каждый час или чаще.

ОЧИСТКА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ—МОБИЛИЗАЦИЯ СЛИЗИ

Мобилизация слизи облегчает откашливание слизи. Мобилизация слизи сама по себе не очистит ваши дыхательные пути. Это делается при помощи кашля или аппарата Cough Assist®, используемого в помощь при кашле. Чтобы мобилизовать слизь, вы можете:

- Использовать устройство, которое вибрирует в вашей груди - это освобождает слизь и облегчает ее очистку
- Принимать лекарства (под наблюдением врача):
 - Для слишком густой слизи можно принять концентрированный физиологический раствор или лекарство под названием Пульмозим® (дорназа)
 - При избытке слюны вы можете принимать лекарства, помогающие уменьшить ее количество
 - При аллергии можно принимать антигистаминные препараты
 - При гастроэзофагеальном рефлюксе ("изжога") можно принимать антациды

ВЕНТИЛЯЦИЯ

Людам с RYR-1-RD часто необходима помощь в дыхании при помощи аппарата ViPAP ("Двухуровневое положительное давление в дыхательных путях") или CPAP ("Непрерывное положительное давление в дыхательных путях") во время сна. Аппарат ViPAP обеспечивает высокое давление во время вдоха и низкое давление во время выдоха и помогает вам дышать глубже для лечения дыхательной недостаточности. Он отличается от аппарата CPAP, который непрерывно поддерживает давление, чтобы поддерживать верхние дыхательные пути открытыми при обструктивном апноэ во сне; он не помогает вам дышать глубже, если у вас дыхательная недостаточность.

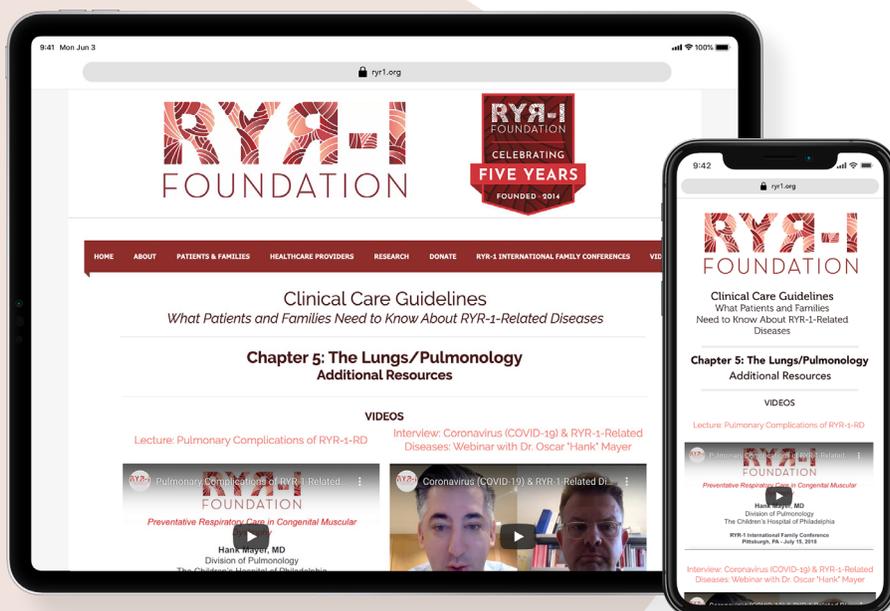
Для более серьезных проблем, таких как дыхательная недостаточность, вам понадобится аппарат искусственной вентиляции легких. Вентилятор может поставляться с маской для носа, маской для лица или носовыми затычками. Вы можете использовать маску для носа или маску для лица ночью, пока вы спите, а затем мундштук в течение дня. Пока вы спите, вам может понадобиться ремешок для подбородка, чтобы рот не открывался. В противном случае воздух будет выходить, и вентилятор не будет оказывать вам необходимую поддержку.

В очень тяжелых случаях, если вентиляция ViPAP не работает, вам может понадобиться дыхательная трубка для инвазивной вентиляции. Когда это происходит во время инфекции или другой болезни, ожидается, что дыхательную трубку в конечном итоге уберут, и вы вернетесь к тому уровню поддержки дыхания, который использовали до болезни. Если вам требуется искусственная вентиляция легких через дыхательную трубку в течение длительного времени, вам могут порекомендовать трахеотомию, при которой в трахее делается отверстие ("дыхательное горло"). Но такая процедура должна проводиться только с четким пониманием того, зачем это необходимо, и после того, как будут рассмотрены все остальные варианты.

Несколько слов о болезни

Помните, что RYR-1-RD может ослабить дыхательные мышцы. Это означает, что даже легкая респираторная инфекция, такая как простуда, может привести к серьезным проблемам с дыханием. Вирусные инфекции также могут привести к бактериальным инфекциям, которые могут представлять угрозу для жизни. Если вы заболите, ваш врач проверит наличие пневмонии, низкого уровня кислорода в крови и высокого уровня углекислого газа. Ваш врач также может назначить вам антибиотик для профилактики или лечения бактериальных инфекций.

Если вы нуждаетесь в госпитализации, важно иметь план оказания помощи с дыханием до того, как она вам понадобится. Если вам предстоит операция, врачи могут принять меры предосторожности, чтобы помочь вам дышать до и после операции.



Ознакомиться с дополнительными ресурсами можно при нажатии на изображение выше или посещении сайта: www.ryr1.org/ccg-pulmonology

Глава 6

Кости и суставы / Ортопедия

Ваш врач может использовать следующие термины

Контрактура: Жесткие или онемевшие суставы без полного диапазона движения

Сгибательная контрактура: Сустав застрял в согнутом положении

Функциональная цель: Действие, которое вы хотите выполнить

Функциональное ограничение: Действие, которое вы не можете выполнять

Вывих бедра: Бедренная кость вышла из сустава

Повреждение: Проблема с функциями и структурой организма

Кифоз: Аномальное искривление позвоночника назад ("горбун")

Лордоз: Аномальное искривление позвоночника вперед ("выгнутая спина")

Ограничение: Неспособность выполнить действие

Сколиоз: Аномальное боковое искривление позвоночника

Совместное принятие решений: Процесс, при котором врачи и пациенты принимают решения о лечении совместно

Синдром торакальной недостаточности: Расстройство, при котором грудная стенка не способна поддерживать нормальную функцию легких

Лечение ортопедических осложнений: Общая картина

Ваша многопрофильная команда, скорее всего, будет включать в себя специалиста-ортопеда. Специалисты-ортопеды являются экспертами в области костей, суставов и мышц. Как и остальные специалисты в вашей лечащей команде, ортопед полностью осматривает пациента. Каждый человек с RYR-1-RD уникален, поэтому для каждого подобного пациента подбирается индивидуальная программа ухода.

В мире ортопедии специалисты хотят знать:

- Кто вы - каков ваш диагноз и какая у вас мутация?
- Как прогрессировала ваша болезнь?
- Какими видами деятельности вы хотите заниматься?
- Какими видами деятельности вы не можете заниматься?

Пациенты, семьи и специалисты-ортопеды разрабатывают решения совместно. Специалисты-ортопеды рассказывают о клинических проблемах и способах их решения. Пациенты и их семьи говорят о том, как болезнь влияет на них и чего они хотят достичь. Вместе пациенты, члены семьи и специалисты-ортопеды ставят перед собой разумную **функциональную цель**. То есть принимают реалистичное решение о возможности заниматься теми видами деятельности, которыми хочет заниматься пациент. Как только пациент, его родные и специалист-ортопед установят функциональную цель, специалист-ортопед сможет порекомендовать лечение. Затем пациенты и их семьи вместе со своим специалистом-ортопедом, совместно принимают решение о плане лечения. При **совместном принятии решений** предпочтения и ценности пациента так же важны, как и опыт специалиста. Помните, что каждый человек с RYR1-RD уникален. Следовательно, то, что подходит одному человеку, может не подходить другому.

Постановка функциональных целей

Когда вы и ваш ортопед ставите перед собой функциональную цель, вы ставите цель для рода занятий, которыми вы бы хотели заниматься. Цель зависит от следующих факторов:

- Нарушения или проблемы в строении организма и способы его функционирования
- Ограничения или виды занятий, которыми вы не можете заниматься.
- То, чем вы хотите заниматься
- Препятствия со стороны нарушений и ограничений
- Реальные возможности

Постановка функциональных целей (продолжение)

Для некоторых людей с RYR-1-RD целью может быть что-то вроде: «Я хочу заниматься спортом». Для других цель может быть такой: "Я хочу иметь возможность сидеть или стоять". Для третьих пациентов цель может быть: "Я хочу иметь возможность одеваться без посторонней помощи".

Общие шаги в области ортопедического здоровья

В целом, ортопедическое здоровье будет сосредоточено на следующих вещах:

- **Здоровье костей:** Ваша лечащая команда может порекомендовать ежедневные добавки витамина D. Они могут проверять ваш уровень витамина D раз в год. Команда может также рекомендовать вам поддерживать рекомендуемый ежедневный уровень кальция с помощью добавок, либо с помощью диеты.
- **Плотность костной ткани:** Ваша команда может рекомендовать ежегодное сканирование DEXA для количественной оценки плотности костной ткани. В некоторых случаях препараты могут вводиться перорально или внутривенно для улучшения плотности костной ткани.
- **Физическая активность:** Ваша команда может порекомендовать проводить больше времени стоя. Вам могут также порекомендовать регулярные упражнения на силу и выносливость. Возможно, вам порекомендуют дополнительно упражнения на растяжку для увеличения вашего диапазона движений. Поиск интересных занятий может помочь вам вести активный образ жизни.
- **Технологии:** Вам могут понадобиться ортопедические приспособления, вертикализаторы, инвалидные коляски или ортезы, которые помогут вам нормально стоять и двигаться.
- **Обезболивание.**
- **Предотвращение деформаций костей или их исправление, если это необходимо.**

Общие ортопедические особенности RYR-1-RD

Наиболее распространенными ортопедическими нарушениями среди людей с RYR1-RD являются:

- Слабость
- Контрактуры
- Вывих бедра
- Сколиоз и/или другие деформации позвоночника

Лечение контрактур и вывихов бедра может быть сложным. Варианты лечения зависят от ваших ограничений, ваших целей и других медицинских нарушений, которые могут у вас присутствовать.

Лечение сколиоза и других деформаций позвоночника зависит от широкого спектра факторов, как описано ниже.

ТИПЫ RYR-1-RD: ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Тип	Общие ортопедические особенности
Заболевание центрального стержня (CCD)	Сколиоз , вывих бедра при рождении, легкие контрактуры
Многостержневая миопатия (MmD)	Прогрессирующий сколиоз
Центронуклеарная миопатия (CNM)	Сколиоз
Врожденная диспропорция типа волокон (CFTD)	Вывих бедра, контрактуры, деформации стопы, сколиоз, лордоз

КОНТРАКТУРА

Контрактура означает, что сустав имеет ограниченный диапазон движений, соответственно, присутствует неподвижность или скованность сустава. В большинстве случаев это **сгибательная контрактура**. Это означает, что сустав застрял в разогнутом или согнутом положении и не может выпрямиться.

Контрактура может возникать по нескольким причинам:

- Мышца слишком слабая или слишком короткая
- Мышца заменяется жесткой соединительной тканью
- Есть проблемы с суставной капсулой

Прежде чем специалисты-ортопеды смогут определить, как лучше всего лечить или контролировать контрактуру, они должны определить точную причину ее возникновения.

Упреждающие или **превентивные** методы направлены на то, чтобы в первую очередь предотвратить возникновение контрактуры. К таким методам относятся:

- **Позиционирование:** Корректирование положения сустава
- **Физиотерапия:** Виды упражнений, которые помогут вам поддерживать нормальный диапазон движения
- **Ортопедические приспособления:** Шины или устройства для удержания сустава на месте

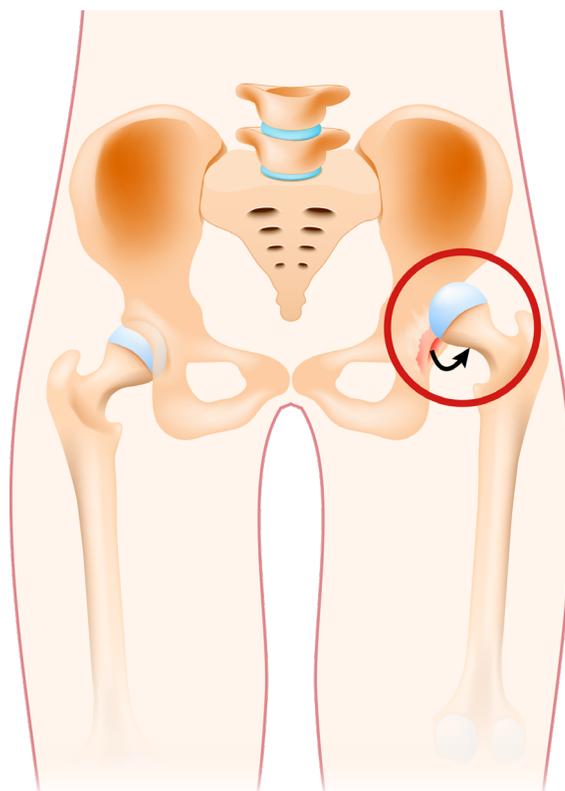
Если эти методы не работают, ортопед может порекомендовать хирургическое вмешательство для восстановления диапазона движений сустава. При некоторых видах операций, когда ортопед удлиняет мышцу, существует риск того, что пациент утратит функциональность этой мышцы. При всех операциях существует риск того, что контрактура может вернуться. В большинстве случаев важно, чтобы человек начал двигаться как можно скорее после операции. Специалисты-ортопеды также могут порекомендовать шины или другие устройства для поддержания результата операции. Узнать дополнительную информацию об операции и риске злокачественной гипертермии (ЗГ) у пациентов с RYR-1-RD, **можно в Главе 4, "Злокачественная гипертермия (ЗГ)".**

ВЫВИХ БЕДРА

Вывих бедра означает, что бедренная кость вышла из сустава или из суставной впадины. Не существует стандартных правил лечения вывихов бедра у людей с нервно-мышечными заболеваниями. Лечение зависит от:

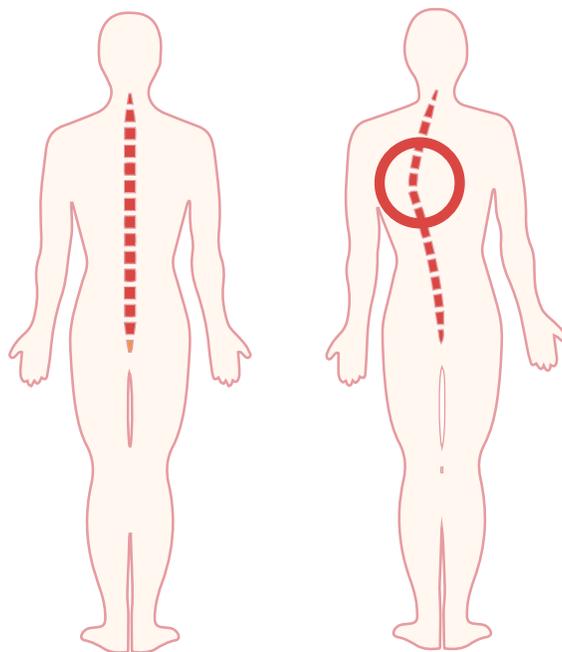
- Возраста пациента
- Достаточного контроля мышц и силы для поддержки бедра
- Одностороннего или двустороннего вывиха
- Влияния вывиха на функции пациента
- Наличия таких симптомов как боль

Для детей с вывихами бедра лечение может начинаться с ремней Павлика (или аналогичного шинирующего устройства). Если не удастся справиться с вывихом, специалисты поднимают вопрос об операции. Для детей старшего возраста, у которых имеется вывих бедра при отсутствии боли, стандартов не существует. В этих случаях специалисты-ортопеды, как правило, предпочитают не оперировать, исключения составляют вывихи серьезной степени тяжести и наличие боли. В большинстве случаев вывих бедра не мешает человеку ходить.



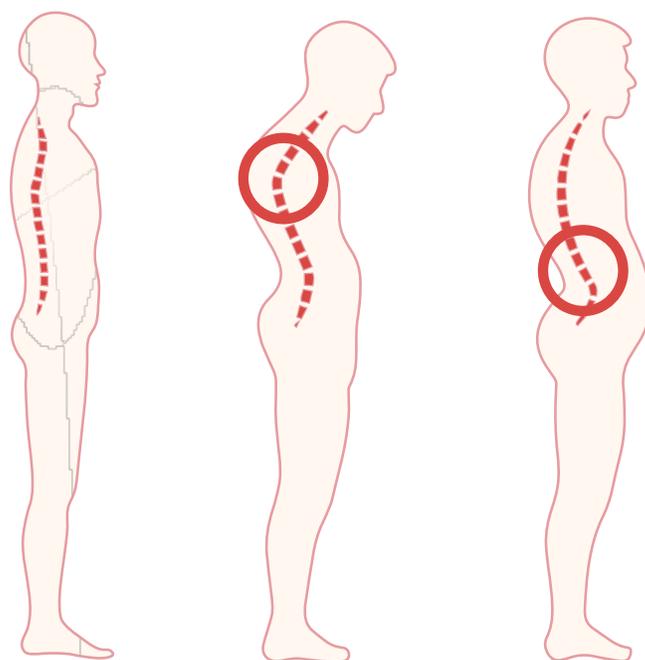
СКОЛИОЗ/ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА

Сколиоз - это искривление позвоночника вбок. **Кифоз** означает, что позвоночник слишком сильно выгибается назад («горбун»). **Лордоз** означает, что позвоночник слишком сильно выгибается вперед («выгнутая спина»).



Обычный

Сколиоз



Обычный

Кифоз

Лордоз

Эти деформации могут привести к тому, что грудная стенка станет слишком узкой. Они также могут повлиять на легкие и диафрагму. Деформации позвоночника также могут нарушать:

- Равновесие человека
- Способность пользоваться руками
- Как облегчить уход и заботу о таком человеке
- Качество жизни такого человека
- Ожидаемая продолжительность жизни

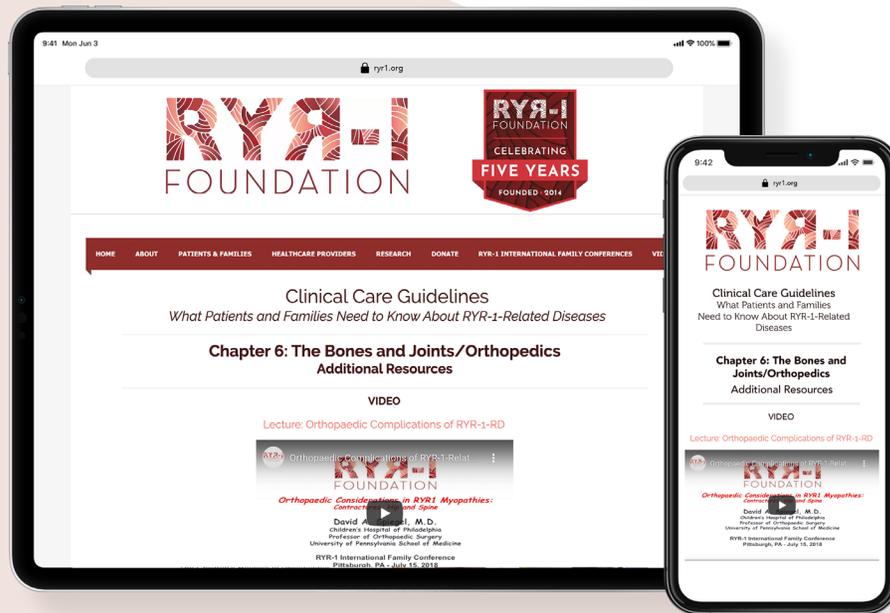
Вероятность ухудшения деформации позвоночника зависит от:

- Возраста человека
- Типа искривления
- Степени искривления

Ортопеды используют подход "бдительного ожидания", для контроля небольших искривлений позвоночника, состояние которых при визуальном осмотре не ухудшается. Они осматривают позвоночник человека при каждом посещении и делают рентгенограмму ("рентген") примерно раз в год. Специалисты также могут использовать мягкую скобу или инвалидную коляску, чтобы сохранить позвоночник в нужном положении.

Хирургический подход обычно помогает справиться с прогрессирующим искривлением. Однако хирургическое вмешательство может принести больше вреда, чем пользы молодым пациентам, поскольку может повлиять на функцию легких. **Синдром грудной недостаточности** - это расстройство, при котором грудная клетка не может поддерживать дыхание или рост легких. Это также вызывает озабоченность, поскольку нервно-мышечные заболевания, такие как RYR-1-RD, также могут препятствовать дыханию из-за слабости дыхательных мышц (**см. Главу 5 "Легкие/Пульмонология"**). Если потребуется хирургическое вмешательство, хирурги-ортопеды сначала убедятся, что легкие и грудная стенка достаточно развиты. Легкие увеличатся в размерах и добавят новое воздушное пространство, называемое альвеолами, в котором кислород поступает в кровь, а углекислый газ выходит, в возрасте до 18 лет.

Для более молодых пациентов хирурги могут использовать растущие стержни, которые действуют как внутренняя скоба. Эти стержни не препятствуют росту ребенка. Если деформация позвоночника начинается позже или у взрослого человека, хирурги могут провести спондилодез, в результате которого мелкие кости в позвоночнике срастаются. Как всегда, каждый пациент уникален, и решения о хирургическом лечении сколиоза должны приниматься после тесной консультации специалиста-ортопеда с пациентом.



Для того чтобы ознакомиться с дополнительными ресурсами, пожалуйста, нажмите на изображение выше или посетите сайт: www.ryr1.org/ccg-orthopedics

Глава 7

Прием пищи, глотание и речь

Ваш врач может использовать следующие термины

Аспирация: Попадание инородных тел/веществ (например, пищи и жидкости) в дыхательные пути через голосовые связки ("голосовые складки").

Дополняющая и альтернативная коммуникация (ААС): Охватывает широкий спектр невербальных методов коммуникации, от языка жестов и досок с картинками до приложений для мобильных устройств и высокотехнологичных специализированных устройств, генерирующих речь (SGDs)

Бульбарный синдром: Проблемы с жеванием, глотанием и речью из-за слабости бульбарных мышц

Бульбарные мышцы: Мышцы лица, рта и горла

Дизартрия: Невнятная или медленная речь, которая может затруднить понимание

Гастроэнтеролог: Врач, специализирующийся на желудке и кишечнике

Диетолог: Эксперт в области пищевых продуктов и правильного питания

Эрготерапевт (ОТ): Эксперт, который поможет вам улучшить и сохранить навыки, используемые в повседневной жизни

Проникновение: Когда пища или жидкость попадает в дыхательные пути, но не проходит через голосовые связки

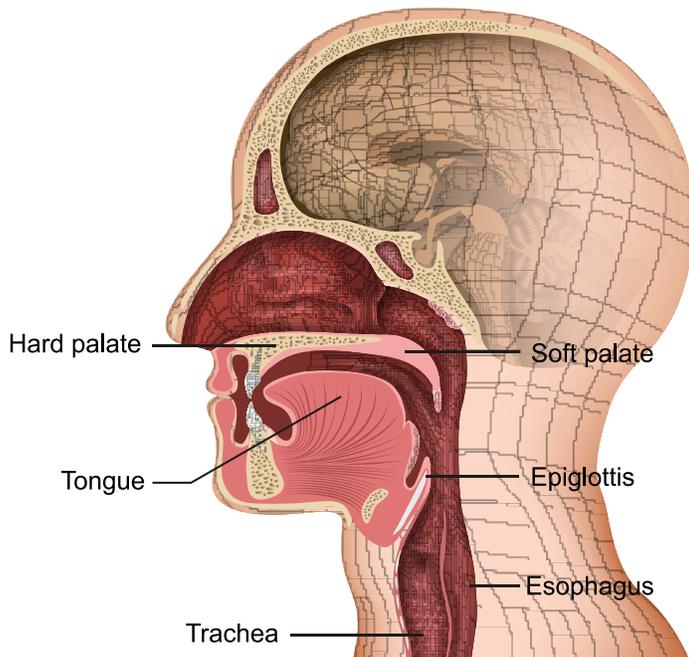
Пульмонолог: Врач, специализирующийся на легких

Респираторный: Связанный с дыханием или легкими

Логопед-дефектолог (SLP): Эксперт, который оценивает, диагностирует и лечит нарушения, связанные с общением и глотанием

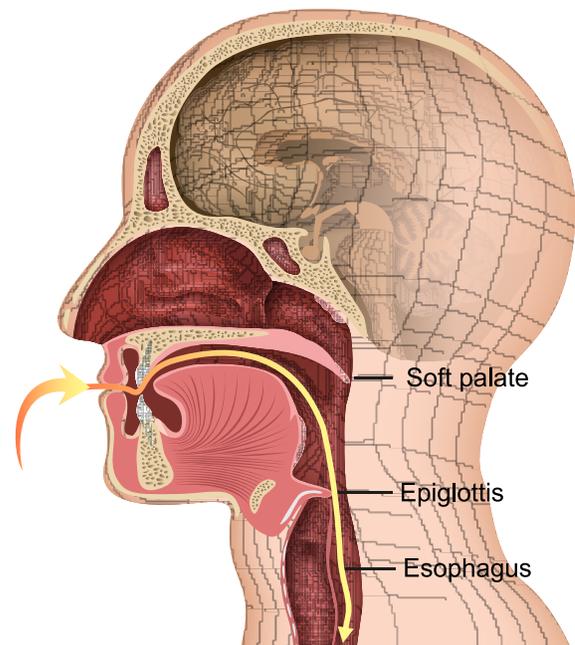
Бульбарные мышцы - это мышцы лица, рта и горла. Мышцы рта и челюсти помогают вам пережевывать пищу. Когда вы глотаете, мышцы во рту и горле проталкивают пищу в длинную трубку, называемую пищеводом. Оттуда пища поступает в желудок для переваривания. Мышцы в горле также препятствуют попаданию пищи в дыхательное горло (трахею) и в легкие. В нормальном процессе пережевывания и глотания участвуют 26 мышц.

A. MOUTH AND CHEEK ANATOMY



A. Принципиальная схема, демонстрирующая анатомию рта и горла.

B. INGESTION



B. Во время приема пищи мышцы лица, рта и горла направляют пищу (желтая стрелка) в направлении пищевода, в сторону от трахеи. При наличии мышечной слабости лица, рта и/или горла, такой процесс глотания нарушается, что приводит к попаданию пищи и/или жидкости в нос или трахею.

Также лицевые и бульбарные мышцы используются в речи. Когда вы разговариваете, мышцы вашего лица (челюсть, язык и губы) работают вместе, образуя слова. Ваша диафрагма, легкие и голосовой аппарат (гортань) работают вместе, чтобы издавать звук.

Связанная с RYR-1 слабость в лицевых и бульбарных мышцах может привести к проблемам с приемом пищи, глотанием и речью. Врачи называют это **бульбарным синдромом**. Как и другие симптомы RYR-1-RD, бульбарный синдром может отличаться подтипом и тяжестью заболевания. В целом, **аутосомно-доминантные мутации RYR1**, как правило, связаны со слабо выраженными симптомами. **Аутосомно-рецессивные мутации RYR1**, как правило, связаны с более распространенными и тяжелыми симптомами.

ТИПЫ RYR-1-RD: БУЛЬБАРНЫЙ СИНДРОМ И ДРУГИЕ ОСОБЕННОСТИ

Тип	Булльбарный синдром и другие особенности
Заболевание центрального стержня (CCD)	В тяжелых случаях
Многостержневая миопатия (MmD)	Рядовой
Центронуклеарная миопатия (CNM)	Высокая арка в нёбе
Врожденная диспропорция типа волокон (CFTD)	Высокая арка в нёбе Скученное положение зубов Трудности с глотанием возникают примерно у 30% людей с CFTD

Решение проблем с приемом пищи и глотанием

Людей, имеющих проблемы с жеванием и глотанием, как правило, выделяют следующие особенности:

- Слюнотечение
- Длительность приема пищи
- Попадание пищи и других инородных тел в дыхательные пути (аспирация)

Эти проблемы могут привести к замедлению роста, кислотному рефлюксу и частым респираторным инфекциям. Также может появиться лишний вес, потому что связанная с RYR-1 слабость в других мышцах может привести к проблемам с передвижением. Поэтому врачи должны уделять столько же внимания питанию и приему пищи, сколько и движению, позвоночнику и дыханию.

Как и в других аспектах вашего лечения, многопрофильная команда поможет с нарушениями питания и речи. В команду могут входить специалисты следующих типов:

- **Нутрициолог** или диетолог: Этот специалист расскажет вам о калориях и питательных веществах, которые вы или ваш ребенок получаете для поддержания здоровья

своего организма. Если возможно, это должно происходить при каждом посещении клиники.

- Специалист, который проведет анализ питания (обычно дефектолог-логопед, специализирующийся на питании и глотании). В рамках анализа может проводиться осмотр:
 - Внутренней части рта
 - Силы, скорости и диапазона движений мышц во рту и вокруг него.
 - Способа приема пищи и жидкости у вас и вашего ребенка
- **Пульмонолог:** Этот специалист будет следить за вашей дыхательной системой и функцией дыхания. Пульмонолог может провести рентгенографию грудной клетки ("рентген"), чтобы увидеть, влияют ли проблемы с жеванием и глотанием на легкие.
- **Логопед-дефектолог (SLP) и/или эрготерапевт (OT):** Эти специалисты проверяют, есть ли у вас проблемы с глотанием (дисфагия) при употреблении различных продуктов питания и жидкостей, и помогают определить курс лечения. Если есть опасения, что пища и жидкость попадают в ваши дыхательные пути (аспирация), врачи могут назначить исследование с проглатыванием модифицированного бария (MBSS). MBSS - это тест, в ходе которого получают рентгеновские снимки ("рентгеноскопия"), пока пациент ест и пьет продукты различной консистенции. Это позволяет логопеду-дефектологу (SLP) и/или эрготерапевту (OT) определить риск аспирации и безопасные для употребления виды продуктов.
- **Гастроэнтеролог (GI):** Этот специалист может провести исследование глотания и/или использовать камеру ("эндоскоп") для исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (т. е. пищевода, желудка, и участка тонкой кишки).

КАК РЕШАЮТСЯ ЭТИ ПРОБЛЕМЫ?

Если у ребенка с RYR-1-RD возникают проблемы с приемом пищи, клиническая группа может предложить вам следующее:

- Скорректировать положение ребенка при питании
- Сделать смесь или грудное молоко более густыми
- Использовать накладку для сосков, чтобы помочь ребенку закрепиться
- Приобрести специальные бутылочки с сосками

Для детей старшего возраста контроль за питанием осуществляется лечащей командой. Они должны проверить рост и высоту ребенка. Терапевт также может помочь детям почувствовать вкус, температуру и текстуру пищи, чтобы они не отказывались от еды. Если ребенок не может получить необходимые ему калории из своего рациона, врач может порекомендовать трубку для кормления.

Для получения дополнительной информации посетите сайт:
www.feedingtubeawareness.org/education-materials/

Врачи также должны измерять уровень кальция и витамина D у вас или вашего ребенка примерно раз в год.

- **Кислотный рефлюкс:** К симптомам кислотного рефлюкса относятся боль в груди и / или желудке (чувство жжения), рвота / срыгивание, частые респираторные инфекции и аспирация. Пероральные препараты и корректировка диеты могут помочь вам справиться с кислотным рефлюксом.
- **Запор или задержка опорожнения желудка:** Убедитесь, что человек пьет достаточное количество жидкости. Размягчители стула или слабительные препараты также могут помочь. Ваша команда может посоветовать, в каком положении вам и/или вашему ребенку лучше принимать пищу.
- **Слюнотечение:** Слабость мышц лица и окружности рта может затруднить закрытие рта и глотание слюны. Ваша команда может предложить отсос в помощь при слюнотечении, или терапию, проводимую логопедом или эрготерапевтом, для того чтобы помочь детям контролировать, уменьшать или устранять их слюнотечение.

Уход за полостью рта и стоматология

У некоторых людей с RYR-1-RD встречается деформация лица, и может отличаться расположение верхних и нижних зубов. Это может привести к нарушениям гигиены полости рта.

Подростки и взрослые должны регулярно посещать стоматолога. Родители должны чистить зубы своим детям два раза в день, как только появится первый зуб. Если ребенок очень чувствителен к чистке зубов, ему может помочь стоматолог. Детей необходимо показать детскому стоматологу к тому времени, когда им исполнится год. Детей с RYR-1-RD, возможно, потребуется показать ортодонту для оценки проблем с выравниванием зубов.

Речь и общение

Некоторые люди с RYR-1-RD могут испытывать трудности с речью из-за:

- Слабости мышц рта (губы, язык, небо).
- Слабого голоса
- Проблем с контролем дыхания
- Аномалий строения органов ротовой полости

У некоторых людей с RYR-1-RD мышечная слабость приводит к тому, что во время речи из носа выходит слишком много воздуха. Звук воздуха, просачивающегося через нос во время речи, оказывает характерное влияние на качество речи и называется "гиперназальностью". У других пациентов с RYR-1-RD могут быть проблемы с невнятной или медленной речью (**дизартрия**).

С этими проблемами может помочь дефектолог-логопед. Дефектологи-логопеды могут помочь вам научиться контролировать свое дыхание и говорить четко. При более серьезных нарушениях могут помочь другие средства коммуникации, в том числе **Дополняющая и альтернативная коммуникация (ААС)**. Дефектологи-логопеды помогут научить вас языку жестов, жестикуляции, письму, или предложить вам использовать устройство или коммуникационную плату, чтобы помочь в общении и сохранении своего голоса.

Глава 8

Что касается школы

Ваш провайдер может использовать следующие термины

Предоставление особых условий: Изменение способов усваивания материала учащимся

Бесплатное обязательное государственное образование (FAPE): Бесплатное обязательное государственное образование

GEP: План общего образования

IDEA: Закон об образовании лиц с ограниченными возможностями

IEP: Индивидуальная образовательная программа

LRE: Среда с наименьшими ограничениями

Модификация: Изменение материала, которому обучают учащихся, или предъявляемых ожиданий

SDI: Специально разработанная инструкция

План 504: План для школ, предусматривающий поддержку учащегося с ограниченными возможностями и устранение препятствий на пути к обучению; он отличается от Индивидуальной образовательной программы отсутствием Специально разработанной инструкции для удовлетворения уникальных потребностей ребенка в обучении

ЗАКОН ОБ ОБРАЗОВАНИИ ЛИЦ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ (IDEA)

В соответствии с требованиями Закона **Об образовании лиц с ограниченными возможностями (IDEA)** государственные школы обязаны предоставлять специальное образование и связанные с ним услуги учащимся, имеющим на это право. Этот закон включает требование "Поиск ребенка", в соответствии с которым все школьные округа должны идентифицировать, находить и оценивать всех детей с подтвержденной или предполагаемой инвалидностью, для того чтобы определить потребность в услугах. Мандат "Поиск ребенка" распространяется на каждого ребенка, независимо от того, в какой школе он учится, в том числе на:

- Детей от рождения до 21 года
- Детей, посещающих государственную, частную, приходскую или любую другую школу
- Детей, которые являются бездомными или не имеют постоянного места жительства
- Детей-мигрантов
- Детей, находящихся под опекой штата

Школьные округа должны выявлять всех детей с ограниченными возможностями. Обычно для поиска таких детей используют общий процесс скрининга. Дети, еще не посещающие школу, могут быть направлены в больницу, к врачу или в другое учреждение, оказывающее помощь. Родители могут обратиться за помощью в любое время. Школы часто направляют общий призыв семьям в социальной среде, для того чтобы детей приводили на проверку зрения, слуха, речи и языка, а также социально-эмоциональных навыков один или два раза в год. Как только ребенок приходит в школу, школы узнают о детях с ограниченными возможностями при помощи универсальных устройств осмотра, отчетов учителей и родителей. Как только школа определит ребенка из групп риска, проводится дальнейший скрининг или официальная оценка.

Право на участие определяется после комплексной психолого-педагогической оценки, проведенной многопрофильной командой специалистов школы. Этот анализ распространяется и на родителей. Чтобы получить право на специальное образование, "инвалидность" должна "негативно сказываться" на успеваемости ребенка в школе. Обратите внимание, что выявление нарушения у ребенка не означает выделение у него образовательной "инвалидности". Ребенок получает право на "специальное образование" только после того, как школьная команда специалистов определит, что расстройство ребенка негативно влияет на его успеваемость в сфере образования; "успеваемость в сфере образования" в широком смысле охватывает не только успеваемость (т. е. оценки), но также социальные отношения и адаптацию. Важно отметить, что ребенок может получить право на "специальное образование" даже без официального диагноза расстройства при наличии отрицательного влияния нарушений на "успеваемость".

Любой из родителей может подать запрос на оценку своего ребенка. Однако школа может отказать при отсутствии очевидных проблем с успеваемостью; школа должна письменно подтвердить свое решение родителям. Если разногласия между родителями и школой в отношении необходимости специального образования сохраняются, существует официальный процесс разрешения споров, которому могут следовать школы и родители.

Согласно требованиям IDEA, для того, чтобы ребенок получил специальное образование, на его успеваемость в школе должно "отрицательно повлиять" наличие инвалидности в одной (или нескольких) из следующих 13 категорий:

КАТЕГОРИИ ИНВАЛИДНОСТИ В ОБЛАСТИ СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С IDEA

Категория	Определение
<p>Проблема с конкретным навыком (SLD)</p>	<p>Влияет на способность ребенка читать, писать, слушать, говорить, рассуждать или заниматься математикой. Включает (но не ограничивается):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Базовые навыки чтения • Понимание на слух • Математические вычисления • Решение математических задач • Устное выражение • Понимание прочитанного • Навыки беглого чтения • Письменное выражение <p>К другим используемым терминам относятся: дислексия, дискалькулия, дисграфия.</p>
<p>Другие нарушения здоровья (ОМС)</p>	<p>Ограничивает силу, энергию или бдительность ребенка. Включает хронические или острые проблемы со здоровьем (помимо прочего):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Астма • Синдром дефицита внимания • Синдром дефицита внимания и гиперактивности • Диабет • Эпилепсия • Сердечное заболевание • Гемофилия • Отравление свинцом • Лейкемия • Серповидноклеточная анемия • Синдром Туретта
<p>Аутизм расстройство спектра</p>	<p>Нарушение развития, которое влияет на социальное взаимодействие, вербальное и невербальное общение. Проблемы обычно появляются в возрасте до трех лет.</p>

КАТЕГОРИИ ИНВАЛИДНОСТИ В ОБЛАСТИ СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С IDEA (продолжение)

Категория	Определение
Эмоциональное расстройство	<p>Расстройство, при котором проявляется одна или несколько из следующих характеристик в течение длительного периода времени и в заметной степени. Включает (но не ограничивается):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Неспособность к обучению не может быть объяснена интеллектуальными, сенсорными факторами или факторами здоровья • Неспособность строить или поддерживать удовлетворительные отношения со сверстниками и учителями • Неподобающее поведение или чувства при нормальных обстоятельствах • Общее печальное настроение или депрессия • Склонность испытывать физические симптомы или страхи, связанные со школьными или личными проблемами
Нарушение речи или языка	<p>Трудности с речью или языком. Включает (но не ограничивается):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Языковая задержка • Заикание
Нарушение зрения, включая слепоту	<p>Нарушения зрения, влияющие на успеваемость в учебе, даже после их коррекции. Включает (но не ограничивается):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Слепота • Частичное зрение
Глухота	<p>Нарушения в обработке лингвистической информации посредством слуха, с использованием усиления или без него. Включает (но не ограничивается):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Неспособность слышать все или большинство звуков, даже с помощью слухового аппарата
Слепоглухота	<p>Тяжелая потеря слуха, так и зрения одновременно; потребности ребенка не удовлетворяются программами исключительно для глухих или слепых.</p>

КАТЕГОРИИ ИНВАЛИДНОСТИ В ОБЛАСТИ СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С IDEA (продолжение)

Категория	Определение
Ортопедические нарушения* *наиболее применимо к RYR-1-RD	<p>Нарушение двигательных функций или способностей организма.</p> <p>Включает (помимо прочего):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Врожденные миопатии (например, RYR-1-RD) и дистрофии (например, болезнь Дюшенна) • Приобретенные заболевания, такие как полиомиелит • Другие: Детский церебральный паралич, ампутации или посттравматические расстройства
Умственную отсталость	<p>Этот термин больше не называется "умственной отсталостью".</p> <p>Значительно снижается общая интеллектуальная работоспособность, одновременно присутствует дефицит адаптивного поведения, что отрицательно сказывается на успеваемости ребенка в учебе. Включает (помимо прочего):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром Дауна
Черепно-мозговую травму (ЧМТ)	<p>Травму головного мозга, вызванную внешним физическим воздействием (например, травмой), которая приводит к функциональной инвалидности, умственной отсталости и/или к психосоциальным нарушениям.</p>
Множественная инвалидность	<p>Более одного из вышеперечисленных расстройств одновременно (в одно и то же время).</p>

В вышеуказанных категориях "Другие нарушения здоровья" и "Ортопедические нарушения" дети с RYR-1-RD могут получить право на специальное образование в первую очередь.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА (IEP)

Как только будет установлено, что ребенок имеет право на специальное образование, следующим шагом будет создание **Индивидуальной образовательной программы (IEP)**. IEP - это письменный юридический документ, который гарантирует, что ваш ребенок получит **бесплатное обязательное государственное образование (FAPE) в среде с наименьшими ограничениями (LRE)**. Если ребенок признан имеющим право на специальное образование (как определено IDEA), он или она имеет право на IEP в течение 30 дней с момента оформления первоначального заключения. Как и в других аспектах лечения RYR-1-RD, команда IEP является многопрофильной. Родители всегда являются частью команды.

Кто входит в команду IEP?

В вашей команде IEP должны быть следующие люди:

- Один из родителей или законный опекун
- Представитель школы (например, директор, заместитель директора и т.д.)
- Один или несколько учителей общего образования
- Один или несколько учителей специального образования
- Человек, который может интерпретировать результаты оценки (например, школьный психолог)
- Другие специалисты, обладающие знаниями или опытом, необходимыми для оказания помощи вашему ребенку (например, логопед, эрготерапевт, физиотерапевт, школьная медсестра и т. д.)
- Ребенок (в зависимости от возраста)

Вы можете пригласить других лиц (адвокатов, вашего врача или других экспертов), если сочтете это необходимым.

Крайне важно, чтобы программа IEP отвечала индивидуальным потребностям вашего ребенка. Индивидуальная образовательная программа (IEP) должна быть разработана до начала обучения в школе, и все учителя вашего ребенка будут руководствоваться составленной программой. В соответствии с требованиями Закона группа IEP должна проводить собрание не реже одного раза в год. Однако любой член команды, включая родителей, может подать заявку на проведение собрания в любое время.

Какие компоненты входят в программу IEP?

Индивидуальная образовательная программа (IEP) должна охватывать все области, необходимые для того, чтобы помочь ребенку добиться успеха, включая использование соответствующих услуг (например, консультирование, поддержка в воспитании, транспорт и т.д.) для достижения ребенком образовательных целей. В IEP необходимо включить:

1. Отчет о текущем уровне успеваемости ребенка и его функциональных возможностях. Необходимо рассмотреть следующие вопросы:
 - а) Как инвалидность ребенка влияет на его участие в общеобразовательной программе?
 - б) Необходимо включить отчет о "нынешних уровнях" ребенка:
 - 1) Каковы успехи ребенка в школе сейчас?
 - 2) Как инвалидность влияет на его или ее успеваемость в классе?

Какие компоненты входят в IEP? (продолжение)

2. Отчет об измеримых годовых целях:
 - а) Как только потребности ребенка определены, команда IEP начинает разрабатывать соответствующие академические и функциональные цели для удовлетворения этих потребностей. В годовых целях определяют, что ребенок должен сделать и чему он должен научиться в течение 12 месяцев.
 - 1) Контрольные показатели или краткосрочные цели:
 1. Требуется только для учащихся, которые сдают альтернативный экзамен, согласованный с альтернативными стандартами успеваемости.
 2. Используется, если у учащегося есть определенные академические цели из-за его успеваемости ниже среднего уровня.
3. Описание способов оценивания прогресса ребенка в достижении ежегодных целей и интервалов оценивания.
4. Отчет о специальном образовании и связанных с ним услугах, которые будут предоставлены ребенку:
 - а) Измерение прогресса и отчетность по нему
 - 1) В программе IEP должно содержаться описание того, как будет измеряться прогресс, и когда о нем проинформируют родителей:
 1. Кто собирает данные?
 2. Как их собирают?
 3. Как часто?
 4. Как будут распространяться данные среди участников группы IEP, включая родителей?
 - б) Сопутствующие услуги:
 - 1) Области, в которых учащемуся может потребоваться дополнительная помощь:
 1. Речево-языковая патология (SLP).
 2. Эрготерапия (ОТ).
 3. Физиотерапия (ФТ).
 4. Консультационные услуги.
 5. Трудовая реабилитация.
5. Изменения программы или средства поддержки, используемые школьным персоналом, для того чтобы помочь ребенку продвигаться к годовым целям; включая такие вещи, как участие в дополнительных учебных и внеучебных мероприятиях.
6. Уточнение, в какой степени ребенок не будет участвовать в школьной жизни по сравнению со сверстниками, не имеющими инвалидности.

Какие компоненты входят в IEP? (продолжение)

7. Отчет об предоставленных индивидуальных условиях, необходимый для измерения академических и функциональных показателей для оценок штата и округа.
8. Дополнительные вопросы для рассмотрения: Какова предполагаемая дата начала предоставления услуг? Где будут предоставляться эти услуги? Как долго будет длиться учебное время?

Как составить годовую цель?

Цели IEP должны быть:

1. Конкретными:
 - а) Быть направленными на академическую и функциональную успеваемость.
 - б) Включать четкое описание знаний и навыков.
2. Измеримыми:
 - а) Означает, что результат можно посчитать или зафиксировать.
 - б) Позволять родителям и учителям узнавать, какой прогресс был достигнут с момента последнего измерения.
3. Использовать слова-действия:
 - а) Используя такие фразы, как "Ребенок сможет..."
 - б) Цели IEP содержат 3 компонента:
 - 1) Направление поведения (увеличение, уменьшение или сохранение).
 - 2) Область потребности (чтение, социальные исследования, переход, общение и т.д.).
 - 3) Степень освоения (к возрастному уровню, без посторонней помощи).
4. Реалистичными:
 - а) Учитывать уникальные потребности учащегося, возникшие вследствие его или ее инвалидности, а НЕ в соответствии с учебными программами округа / штата или другими стандартами.
5. Ограничение по времени:
 - а) Что должен знать и уметь делать ребенок после завершения одного года специального образования?
 - б) Ограничение по времени позволяет осуществлять контроль через регулярные промежутки времени:
 - 1) По месяцам, по кварталам, по семестрам, по учебным годам.

Старшеклассникам понадобятся планы, которые помогут им успешно адаптироваться в жизни после окончания старшей школы. Такое планирование должно начинаться, когда вашему ребенку исполнится 14 лет. В программу IEP вносят "план перехода" к тому времени, когда вашему ребенку исполнится 16 лет. План перехода должен затрагивать все потребности периода после окончания средней школы, включая то, как ваш ребенок будет сдавать экзамен по школьной оценке (SAT), тест для американских колледжей (ACT) или другие стандартные вступительные экзамены в колледж.

Когда ребенку требуется IEP, школьная команда специалистов подтверждает, что ребенку необходимо предварительное **специально разработанное обучение (SDI)** для приобретения знаний в образовательной среде. По программе SDI обычно занимаются с учителями специального образования (или с поставщиком соответствующих услуг). Однако в соответствии с мандатом по предоставлению услуг обучения в среде с наименьшими ограничениями семьи, вероятно, столкнутся со следующими моментами:

1. Спектр образовательных планов совместного обучения (общее и специальное образование преподаваемое совместно)
2. Push-in (учителя специального образования приходят в общеобразовательную комнату, чтобы помочь детям с инвалидностью)
3. Ребенок, которого выводят из общего класса на некоторый период времени ежедневно:
 - а) Регулярное посещение: 20% или менее времени
 - б) Дополнительно: от 20% до 80% времени
 - в) Учитель с полной нагрузкой: 80% и более времени

Особые и измененные условия

Кроме того, школа рассмотрит необходимость предоставления **особых и измененных условий**.

Когда ребенок получает **особые условия**, меняется способ его обучения. Примеры особых условий включают:

- Ваш ребенок может сдавать тесты в тихой комнате
- Учителя обязаны чаще проверять, чтобы ваш ребенок усваивал информацию при обучении ключевым понятиям
- Урок проводится иначе
- Услуги, помогающие ребенку развить определенные навыки
- Поддержку в решении эмоциональных или социальных проблем

Особые и измененные условия (продолжение)

В отличие от особых условий, **модификация** изменяет учебный материал или количество материала, которое должен усвоить ребенок. Примеры измененных условий включают:

- Уменьшение общего количества математических вопросов или орфографических слов
- Изменение темпа выполнения учебной программы
- Обучение на уровне способностей ребенка, а не на уровне класса

Для получения дополнительной информации посетите сайт:

www.understand.org/en/learning-thinking-differences/treatments-approaches/educational-strategies/the-difference-between-accommodations-and-modifications

Все это может быть использовано в программе IEP.

Право на специальное образование также предоставляет семьям **процессуальные гарантии и права на надлежащую правовую процедуру**. Процессуальные гарантии обеспечивают право детей и их семей на получение бесплатного обязательного государственного образования (FAPE) и защищают их от дискриминации. Эти гарантии также предоставляют несколько вариантов урегулирования споров между школами и семьями. Процессуальные права гарантируют, что человек имеет право на справедливое применение закона. Они содействуют принятию надлежащих решений и предоставлению услуг для детей с ограниченными возможностями.

Что такое план 504?

Раздел 504 Закона о реабилитации 1973 года направлен на то, чтобы помочь родителям и школам совместно разработать образовательный план для оказания помощи детям с ограниченными возможностями. **План 504** определяет, как учителя должны поддерживать ученика в классе. План 504 и программа IEP преследуют одну и ту же цель: обеспечение возможности посещения школы для ребенка с ограниченными возможностями. Оба обеспечивают бесплатное обязательное государственное образование (FAPE). Однако Планы 504 отличаются от программы IEP тем, что они не предоставляют предварительное специально разработанное обучение (SDI) для удовлетворения индивидуальных потребностей ребенка в обучении.

Не существует установленных правил для того, как должны выглядеть планы 504. Как правило, ваш ребенок обучается в общеобразовательном классе и получает услуги, особые условия и учебные пособия. В редких случаях план 504 может включать **измененные условия**.

Процесс получения плана 504 в разных школьных округах отличается. В некоторых случаях родители запрашивают план 504 через координатора школьного округа. В других случаях планы предлагают школы. Школы даже могут предложить такой план для детей,

которые не имеют права на специальное образование, но нуждаются в других видах общей поддержки. Формальное оценивание для плана 504 не является обязательным. Сразу же после получения заявки или предложения плана 504 школа проводит собрание, чтобы определить, в какой поддержке нуждается ваш ребенок. Большинство школ вовлекают родителей в разработку плана, но это не входит в обязательные требования. В соответствии с Законом о реабилитации 1973 года, семьи имеют право на уведомление, если у их ребенка выявляют инвалидность. Родители также имеют право просматривать историю своего ребенка. Родители могут не соглашаться, если у них возникнут сомнения по поводу процесса планирования 504.

Что такое общеобразовательный план?

Родители и должностные лица школы могут разработать **общеобразовательный план (GEP)**. По сравнению с программой IEP и Планом 504, GEP считается наименее официальным. Часто это соглашение между учителем, директором и семьей. Преимущества GEP в том, что его можно начать реализовывать немедленно, в зависимости от потребностей вашего ребенка. Вы можете разработать этот тип плана в процессе разработки программы IEP или Плана 504. "Протокол сотрясения мозга" является примером GEP, и он позволяет учителям сразу же понять, что нужно делать для содействия обучению ребенка.

Защита интересов вашего ребенка

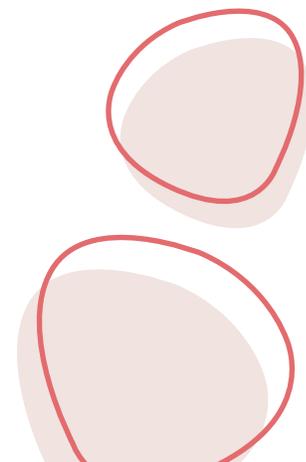
Как родитель или опекун, вы являетесь естественным защитником своего ребенка. Вы - первый учитель своего ребенка. Вы несете ответственность за благополучие своего ребенка. Вы действуете в наилучших интересах своего ребенка и знаете своего ребенка лучше, чем кто-либо другой. У вас есть возможность влиять на решения об образовании вашего ребенка.

Как защитник вашего ребенка, у вас есть несколько целей:

- Убедиться, что школа предоставляет бесплатное обязательное государственное образование (FAPE)
- Определить типы планов поддержки, необходимых для удовлетворения уникальных потребностей вашего ребенка
- Построить здоровые отношения со школой

Вот некоторые вещи, о которых стоит подумать:

- Какие долгосрочные цели вы ставите перед своим ребенком?
- Каковы сильные стороны вашего ребенка?
- Чему должен научиться ваш ребенок, чтобы достичь этих целей?
- В каких услугах и поддержке нуждается ваш ребенок?



Что я могу предпринять как защитник своего ребенка?

- Собирайте факты и информацию. Подготовьте документы. Это поможет вам в случае разногласий со школой.
- Ведите письменные записи. Документы - это ключ к успеху.
- Задавайте вопросы. Внимательно выслушивайте ответы.
- Определите проблемы. Посмотрите на них со всех сторон.
- Предлагайте решения.
- Узнайте больше о своем местном школьном округе. В каких услугах они хороши? Какова репутация учреждения в предоставлении услуг?
- Знайте свои права.
- Помните, что по закону ваш ребенок должен получить "обязательное" образование. Это не означает «лучшее образование» или «образование, которое максимально раскрывает потенциал вашего ребенка».
- Выясните, какие процедуры вам необходимы для защиты ваших прав и прав вашего ребенка.

Источник: П.Райт Защита интересов вашего ребенка - начало работы. По состоянию на 19 февраля 2020 г. по адресу www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm

Куда обратиться за помощью?

Вам не обязательно делать это в одиночку. Существуют люди и ресурсы, которые могут вам помочь.

- Непрофессиональные правозащитники используют свои специализированные знания и опыт, чтобы помочь родителям решить проблемы со школами.
- Правозащитники в области образования оценивают детей с ограниченными возможностями. Они дают рекомендации об услугах, поддержке и специальных образовательных программах.
- Многие учителя и поставщики специального образования считают себя правозащитниками. Однако они могут предоставлять ограниченный спектр услуг, поскольку сами являются сотрудниками системы школьного образования.
- Поговорите с наибольшим количеством людей, которые занимаются этими вопросами. В каждой школе есть школьный психолог. При необходимости, вы можете обратиться к нему за помощью.

В вашем штате или регионе могут действовать горячие линии и посредники, которые помогут вам получить услуги, необходимые вашему ребенку. Прочие бесплатные ресурсы включают правозащитников школьного специального образования, онлайн-адвокацию и родительские организации. При необходимости, местные адвокатские бюро и правозащитные группы также могут помочь, но такие услуги часто являются платными.

Ресурсы

Райтслоу/Самоадвокация: www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm

Райтслоу/Пять ошибок, которые совершают родители (И как на них учиться):
www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm

Understood.org: www.understood.org

Зарубежные школы, предлагающие поддержку детям с особыми потребностями в 2017-2018 годах:

www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf

Защита учащихся с ограниченными возможностями: www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html

Советы по общению с Вашим врачом

- Запишите список вопросов и проблем до визита к врачу. Спросите представителей школы, есть ли у них вопросы, которые вы можете взять с собой.
- Задавайте вопросы, чтобы убедиться, что вы понимаете специфику диагноза и лечения.
- Спрашивайте о симптомах, на что они могут быть похожи и как они могут измениться.
- Задавайте вопросы о способностях и ограничениях вашего ребенка.
- Спросите, как вы можете получить доступ к медицинским записям и отслеживать планы лечения, лекарства, и документы, которые вы можете предоставить в школу.
- Запросите контактную информацию врача и самый оптимальный способ связи с ним/ней, на случай, если школе потребуется дополнительная информация.
- Спросите, есть ли в кабинете врача человек для связи со школой.
- Ведите заметки или попросите члена семьи или друга вести заметки.
- Обязательно предоставьте письменные распоряжения вашего врача школьному персоналу. Это отличный способ привлечь внимание к необходимой медицинской поддержке.

Обучение в школах проводится командой, в которую входят родители и учащиеся. При общении со школой работайте над достижением согласия в команде для достижения желаемых результатов.

Советы по общению с Вашей школой

- Помните, что вы являетесь экспертом по сильным сторонам и потребностям вашего ребенка
- При возможности, до начала учебного года встретитесь с учителями, помощниками и парапрофессионалами, которые будут работать с вашим ребенком
- Объясните, как RYR-1-RD влияет на вашего ребенка - предоставьте подробные объяснения с информацией о том, как RYR-1-RD влияет на вашего ребенка, и о конкретных потребностях вашего ребенка
- Предоставьте им рекомендации о том, какую поддержку они могут оказать
- Позволяйте школьному персоналу задавать вопросы
- Запланируйте регулярные общения или встречи в течение учебного года
 - Договоритесь о предпочтительном способе общения (электронная почта, текстовые сообщения, телефонный звонок, личные встречи и т.д.)
 - Договоритесь о том, как часто вы будете общаться
 - Следите за прогрессом вашего ребенка
- Держите учителей в курсе
 - Будьте готовы рассказать о возможностях и ограничениях вашего ребенка
 - Объясните, каких проблем стоит ожидать, и обсудите вместе, как они могут вызвать проблемы в классе или на специализированных уроках, таких как физкультура, искусство или музыка
 - Обсудите лекарства, которые вашему ребенку нужно будет принимать в школе
 - Предоставьте учителю краткое изложение истории болезни вашего ребенка
 - Сообщите учителю об ожидаемых пропусках, связанных с лечением симптомов или посещением врача
- Укажите в письменном виде, с кем они могут делиться информацией

Особые соображения для детей с RYR-1-RD

Школы должны знать о конкретных проявлениях RYR-1-RD у вашего ребенка. В том числе ребенку может понадобиться дополнительное время для отдыха из-за постоянной усталости. Учитывая, что некоторые дети испытывают непереносимость тепла, может возникнуть необходимость принять меры для контроля и поддержки надлежащей температуры в классе. Другим детям может потребоваться парапрофессиональная поддержка 1:1. К моментам, которые следует рассмотреть, относятся:

КЛАСС

- Планирование того, как ваш ребенок сможет опуститься на пол и встать обратно.
- Планирование альтернативных вариантов сидения и графика смещения веса, если ваш ребенок находится в инвалидной коляске.
- Внедрение специализированного оборудования в класс (например, приспособление для помощи при вставании, устройство для тренировки функций ходьбы, другие вспомогательные устройства).
- Анализ потенциальных препятствий в каждом классе. Проверьте размещение шкафчиков или запирающихся шкафчиков, крючков для пальто и рюкзаков, классных парт, столов и стульев, мусорных баков, и т. д. Рассмотрите все места общего пользования и общие принадлежности, включая наушники, точилки для карандашей, учебники, почтовый ящик, схемы поведения, школьные принадлежности и т.д.
- Наличие двух комплектов учебников, одного для класса и одного для дома; это избавит вашего ребенка от необходимости носить тяжелый рюкзак.

ТУАЛЕТ

- Убедитесь, что туалеты оборудованы для нужд вашего ребенка. Рассмотрите унитаз, раковину, дозатор мыла и бумажных полотенец, а также тип оборудования, которое может понадобиться вашему ребенку для использования туалета (например, специальное сиденье для унитаза, раздвижная доска, большое туалетное помещение и т. д.).

АВТОБУСЫ

- Подумайте, как ваш ребенок будет входить и выходить из автобуса - смогут ли они безопасно подниматься по лестнице или им потребуется воспользоваться подъемником?
- Укажите, если в автобусе потребуется помощь дополнительного персонала.
- Если ваш ребенок находится в инвалидной коляске, убедитесь, что персонал знает, как правильно фиксировать инвалидные коляски.
- Планирование поездок с классом.

КАФЕТЕРИИ

- Обеспечение того, что для вашего ребенка в классе есть доступные места.
- Проверка доступа для вашего ребенка к очереди, еде и кассе.
- Организация доступа для вашего ребенка в любой дверной проем (например, в класс, кафетерий и на перемены).

АУДИТОРИИ

- Проверка помещения, в котором размещают класс вашего ребенка во время мотивационных сборов, собраний.
- Укажите, сможет ли ваш ребенок передвигаться по лестнице на трибунах.
- Подготовка к любому случаю, когда возникает необходимость сидеть на полу. Может ли ваш ребенок самостоятельно подняться с пола или ему требуется помощь? Если да, то кто окажет эту помощь?

БЕЗОПАСНОСТЬ

Учения по безопасности в школах (пожар, торнадо, эвакуация, укрытие на месте):

- Обсуждение плана эвакуации со всех уголков школы. Обеспечение приспособлений в школе для перемещения людей на инвалидных колясках, если это необходимо.
- Планирование того, как будут выполняться учения по безопасности, в том числе кто будет помогать вашему ребенку.

КОРИДОРЫ

- Планирование доступа вашего ребенка к пандусам и перилам.
- Планирование того, насколько близко ваш ребенок будет находиться к своему шкафчику.
- Убедите вашего ребенка пользоваться лифтом вместо лестницы.
- Определение того, нужно ли вашему ребенку дополнительное время для ориентации по коридорам.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Школе также может потребоваться изменить количество и время занятий, чтобы уменьшить рабочую нагрузку вашего ребенка. Например, вашему ребенку могут потребоваться измененные условия для участия в уроках физкультуры (PE). Вашему ребенку также может потребоваться свободное посещение занятий, при котором он получает как общее, так и домашнее обучение. Это обеспечит вашему ребенку доступ к образованию, даже если он не сможет посещать школу.

Психическое и социальное здоровье

Дети с RYR-1-RD также могут иметь психологические и социальные потребности, поскольку им приходится справляться с болезнью в школе и в других социальных ситуациях. Поэтому вам нужен план борьбы со стрессом/тревогой. Поговорите со своим ребенком о том, что он/она думает и как он/она относится к RYR-1-RD. Вы также можете поговорить со своим ребенком о том, как отвечать на вопросы других учеников.

Поощряйте своих детей:

- Отслеживать свои симптомы
- Не бояться говорить об их потребностях, когда они находятся в классе
- Заботиться о себе
- Облегчать хроническую усталость или истощение

Упомянутые выше ресурсы по защите интересов также могут помочь вам с психическими и социальными потребностями.

Ресурсы

Райтслоу/Самоадвокация: www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm

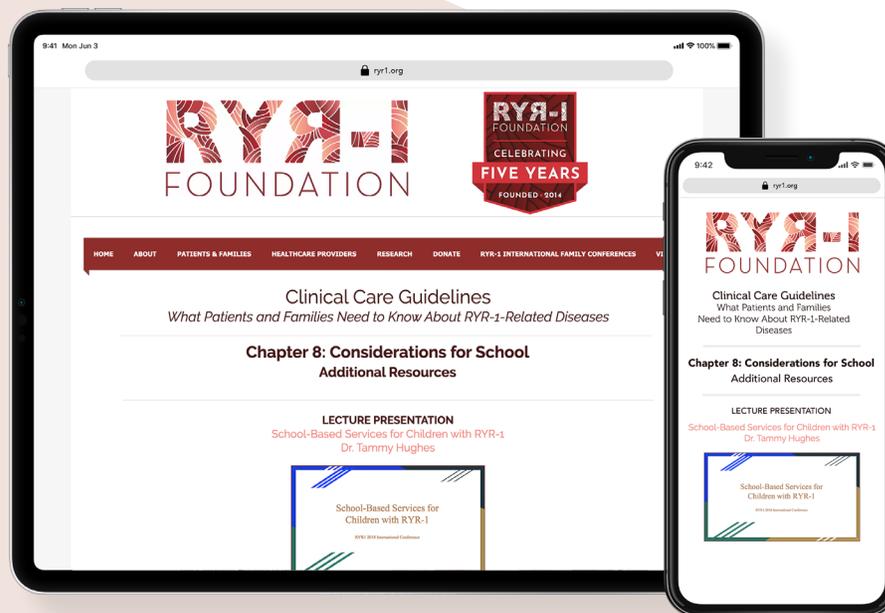
Райтслоу/Пять ошибок, которые совершают родители (И как на них учиться):
www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm

Understood.org: www.understood.org

Зарубежные школы, предлагающие поддержку детям с особыми потребностями в 2017-2018 годах:

www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf

Защита учащихся с ограниченными возможностями: www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html



Для получения дополнительных ресурсов, пожалуйста, нажмите на изображение выше или посетите сайт: www.ryr1.org/ccg-school

Глава 9

Физическая активность и физиотерапия (РТ)

Физическая активность важна для того, чтобы вы сохраняли способность двигаться и сохраняли свою независимость. **Общее заключение** о врожденных миопатиях рекомендует регулярное выполнение аэробных упражнений, если это возможно, не реже двух или трех раз в неделю. При определенных обстоятельствах, аэробные упражнения могут быть полезны людям с врожденными миопатиями. Это может улучшить вашу физическую форму. **С этим общим заключением можно ознакомиться ниже:**



Published in final edited form as:

J Child Neurol. 2012 March ; 27(3): 363–382. doi:10.1177/0883073812436605.

Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Myopathies

Ching H. Wang, MD, PhD¹, James J. Dowling, MD, PhD², Kathryn North, MD, FRACP³, Mary K. Schroth, MD⁴, Thomas Sejersen, MD, PhD⁵, Frederic Shapiro, MD⁶, Jonathan Bellini, BS¹, Hali Weiss, MD¹, Marc Guillet, PT⁷, Kimberly Amburgey, MS², Susan Apkon, MD⁸, Enrico Bertini, MD⁹, Carsten Bonnemann, MD¹⁰, Nigel Clarke, FRACP, PhD³, Anne M. Connolly, MD¹¹, Brigitte Estournet-Mathiaud, MD¹², Dominic Fitzgerald, MD³, Julaine M. Florence, DPT¹¹, Richard Gee, PT, MS¹, Juliana Gurgel-Giannetti, MD, PhD¹³, Allan M. Glanzman, PT, DPT, PCS¹⁴, Brittany Hofmeister, RD¹, Heinz Jungbluth, MD¹⁵, Anastassios C. Koumbourlis, MD, MPH¹⁶, Nigel G. Laing, PhD¹⁷, Marion Main, MA, MCSP¹⁸, Leslie A. Morrison, MD¹⁹, Craig Munns, MD³, Kristy Rose, PT³, Pamela M. Schuler, MD²⁰, Caroline Sewry, PhD¹⁸, Kari Storhaug, DDS, PhD²¹, Mariz Vainzof, PhD²², and Nanci Yuan, MD¹

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234865/pdf/nihms831819.pdf

Вот некоторые вещи, о которых следует помнить:

- Избегайте видов спорта с высокой отдачей. Аэробные упражнения с низкой отдачей включают в себя: ходьбу, плавание, танцы и езду на велосипеде. Для аэробных упражнений необходимо контролировать такие факторы как пульс, степень нагрузки, продолжительность тренировки и частоту тренировок.
- Делайте это с удовольствием! Попробуйте игры виртуальной реальности, которые включают перемещение (например, Nintendo Wii, Xbox, PlayStation и т. д.). Включите оздоровительную деятельность в свой план упражнений.
- Если вы не можете заниматься спортом, потому что быстро устаете, подумайте о смене вида активности, которым вы занимаетесь.
- Все люди разные. Упражнения, которые работают для кого-то другого с RYR-1-RD, могут не подойти вам или вашему ребенку. Вы можете обнаружить, что некоторые упражнения приносят больше вреда, чем пользы. Физиотерапевт может помочь вам найти способы заниматься спортом на подходящем уровне. Как всегда, вам необходимо проконсультироваться со своим врачом, до того как вы начнете выполнять любой комплекс упражнений.

Даже в случаях тяжелой миопатии физическая активность имеет важное значение. Есть несколько способов оставаться активным:

- Вертикализаторы
- Помощь при ходьбе
- Инвалидные коляски
- Опоры для рук
- Банные принадлежности
- Захватные приспособления
- Собаки-помощники

Избегайте пребывания в постели в течение длительного периода времени. Если вам все-таки необходим постельный режим, упражнение на сопротивление с вибрацией может помочь поддерживать мышцы. Упражнения на сопротивление заставляют мышцы сокращаться против внешнего сопротивления. Вот несколько примеров внешнего сопротивления:

- Эластичные ленты
- Гири
- Ваш собственный вес тела

Безопасность и падения

Вам могут потребоваться изменения дома, в школе или на работе, чтобы предотвратить падения. К таким измененным условиям можно отнести:

- Пандусы
- Перила
- Стулья для душа
- Лестничные рельсы
- Лифты или подъемные устройства
- Поручни возле туалета и в душе/ванне
- Дверные проемы, коридоры, столешницы, выключатели света, приспособленные для инвалидов колясок

Лечение контрактур и вывихов бедра может оказаться сложным. Решения о лечении зависят от ваших ограничений, ваших целей и других медицинских проблем, которые у вас могут возникнуть.

Лечение сколиоза и других деформаций позвоночника зависит от широкого спектра факторов (**пожалуйста, см. Главу 6 "Кости и суставы/Ортопедия"**).

В дополнение к этим изменениям люди с RYR-1-RD должны лучше осознавать опасность споткнуться (например, о декоративные напольные коврики, ступени дверных проемов, мебель, домашних животных и т.д.). Чтобы снизить риск падения, опасные места, где можно споткнуться, следует устранить и/или избегать.

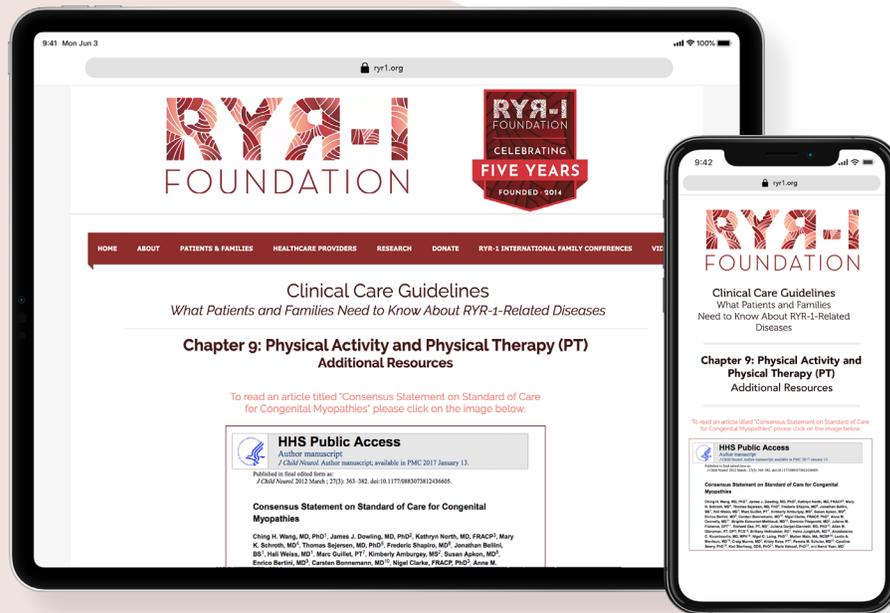
Чтобы снизить риск переломов в случае падений, важно иметь крепкие, здоровые кости. Если вы считаете, что у вас может быть риск наличия хрупких костей (например, остеопения/остеопороз), пожалуйста, обсудите возможные варианты лечения со своим врачом.

Физиотерапия (РТ)

Физиотерапия является важной частью лечения RYR-1-RD. Она может:

- Помочь предотвратить контрактуры
- Уменьшить боль, уставаемость и проблемы с выносливостью
- Улучшить функциональную мобильность (например, перемещение, передвижение, преодоление лестниц)
- Повысить сердечно-сосудистую и мышечную выносливость
- Замедлить прогрессирование заболевания
- Помочь вам начать двигаться после ортопедической операции
- Помочь вам правильно использовать средства передвижения

Не существует стандартных рекомендаций по физической терапии при RYR-1-RD. Вашему врачу и физиотерапевту необходимо будет разработать план, который лучше всего подходит для вас.



Для получения дополнительных ресурсов, пожалуйста, нажмите на изображение выше или посетите сайт: www.ryr1.org/ccg-pt

Глава 10

Существует ли лечение от RYR-1-RD?

Ваш врач может использовать следующие термины

Клиническое испытание: Клинические испытания - это исследования, проводимые на людях и направленные на оценку медицинского, хирургического или поведенческого вмешательства. Это основной способ, с помощью которого исследователи выясняют, является ли новый курс лечения, такой как новое лекарство, диета или медицинское устройство (например, кардиостимулятор) **безопасным** и **эффективным** для людей.

Эффективность: Способность вмешательства (например, лекарственного средства, медицинского устройства и т.д.) работать так, как задумано.

Ex vivo: Эксперимент, проводимый в лаборатории на клетках или другом материале, который не подвергался существенным модификациям.

Генная терапия: Экспериментальный метод, использующий гены для лечения или профилактики заболеваний. В будущем, этот метод может позволить врачам лечить расстройство путем введения гена в клетки пациента вместо использования лекарств или хирургического вмешательства.

In vitro: Эксперимент, проводимый в лаборатории на клетках или другом модифицированном материале.

In vivo: Эксперимент, проводимый на живом организме (например, на лабораторном животном или человеке).

Нуклеотиды: Строительные блоки ДНК, в том числе: аденин (А), цитозин (С), гуанин (G) и тимин (Т).

Безопасность: Риски, связанные с экспериментальным вмешательством (например, лекарственное средство, медицинское устройство и т.д.), включая побочные эффекты и потенциальный вред.

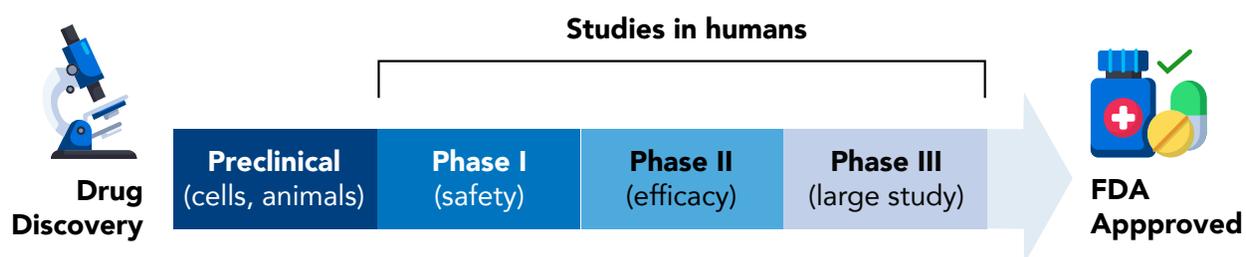
Переносимость: Степень, в которой пациенты могут переносить побочные эффекты от вмешательства (например, сонливость от лекарства).

Вектор: Молекула-носитель, используемая для введения гена при генной терапии (например, вирус).

В настоящее время не существует одобренных FDA методов лечения, специфичных для RYR-1-RD. Однако ученые активно изучают несколько потенциальных подходов к лечению RYR-1-RD. Разработка методов лечения любого заболевания, включая RYR-1-RD, является сложным процессом, который обычно занимает много лет и стоит миллионы долларов. В таблице ниже описан стандартный процесс разработки лекарств.

РАЗРАБОТКА КЛИНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Как только потенциальные лекарства обнаружатся, они проходят несколько этапов, прежде чем могут получить одобрение FDA для регулярного применения у людей.



На доклинической стадии исследователи тестируют препараты методом **in vitro** (в посуде) и методом **in vivo** (на животных моделях), а не на людях. При исследованиях **in vitro**, исследователи могут проверить, действует ли препарат на мышечные клетки пациентов с RYR-1-RD. Они также могут протестировать лекарства на клетках, которые были сконструированы с мутациями заболевания **RYR1**. В исследованиях **in vivo**, исследователи проверяют, действует ли препарат на животных с RYR-1-RD или на заболевания, аналогичные RYR-1-RD. В большинстве случаев эти модели были спроектированы таким образом, чтобы нести селекционные/специфические мутации **RYR1**. Существует более 15 моделей мышей для RYR-1-RD, многие из которых содержат мутации, которые наблюдались у людей ([см. www.ryr1.org/mice](http://www.ryr1.org/mice)). Существует также модель рыбок-зебр, которая называется "относительно расслабленной" моделью.

Как только исследователи получают достаточно доказательств **эффективности** и **безопасности** в ходе доклинических исследований, они могут получить одобрение FDA на проведение клинических испытаний на людях. Существует три этапа клинических испытаний:

- Фаза I проверяет, безопасен ли препарат
- Фаза II проверяет, работает ли препарат (эффективность)
- Фаза III проверяет эффективность и безопасность препарата у сотен и тысяч людей

Этот процесс занимает несколько лет и стоит миллионы долларов. Только небольшой процент обнаруженных лекарств успешно проходит весь этот процесс.

Возможные лекарственные препараты

В настоящее время разрабатывается несколько препаратов в качестве потенциальных методов лечения RYR-1-RD. Некоторые из этих препаратов уже одобрены для лечения других заболеваний. Исследователи проверяют, могут ли они перепрофилировать эти препараты для лечения RYR-1-RD. Некоторые из препаратов нацелены на сам рецептор RyR1. Другие нацелены на конкретные характеристики и симптомы RYR-1-RD. **Прежде чем принимать какие-либо лекарства, вы должны проконсультироваться со своим врачом.**

N-АЦЕТИЛЦИСТЕИН (NAC)

Одной из особенностей RYR-1-RD является окислительный стресс, дисбаланс между свободными радикалами и антиоксидантами, который встречается у всех нас, но может проявлять патологические свойства при мутациях **RYR1** с утечкой. Слишком большая утечка кальция приводит к окислительному стрессу, и это приводит к тому, что рецептор становится менее герметичным. Исследования на рыбах-зебрах показали, что N-ацетилцистеин (NAC) снижает окислительный стресс и улучшает функцию мышц. В Национальных институтах здравоохранения (NIH) было завершено клиническое исследование фазы I/II для изучения N-ацетилцистеина у людей с RYR-1-RD. В январе 2020 года опубликованные результаты завершено исследования сообщили, что N-ацетилцистеин, к сожалению, не уменьшил повышенный окислительный стресс. В исследовании также сообщалось, что N-ацетилцистеин не улучшил возможности участников после прогулки в течение 6 минут (выносливость/утомляемость). **С этой статьей можно ознакомиться ниже:**



Randomized controlled trial of N-acetylcysteine therapy for RYR1-related myopathies

Joshua J. Todd, PhD, Tokunbor A. Lawal, PhD, Jessica W. Witherspoon, PhD, Irene C. Chrismer, RN, Muslima S. Razaqyar, BA, Monal Punjabi, PharmD, Jeffrey S. Elliott, MA, Fatoumata Tounkara, BS, Anna Kuo, BA, Monique O. Shelton, BS, Carolyn Allen, DNP, Mary M. Cosgrove, MS, Melody Linton, BS, Darren Michael, PhD, Minal S. Jain, DSc, Melissa Waite, MSPT, Bart Drinkard, MSPT, Paul G. Wakim, PhD, James J. Dowling, MD, PhD, Carsten G. Bönnemann, MD, Magalie Emile-Backer, PharmD, and Katherine G. Meilleur, PhD

Correspondence
Dr. Meilleur
meilleurk@mail.nih.gov

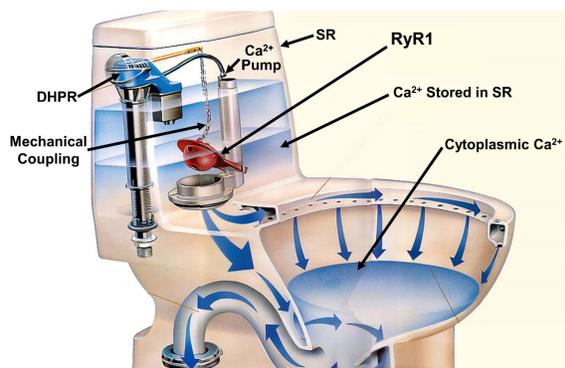
Neurology® 2019;00:1-11. doi:10.1212/WNL.0000000000008872

РИКАЛЫ

Как обсуждалось в **Главе 3 «Роль кальция и рианодинового рецептора в RYR-1-RD»**, функция мышц зависит от прохождения нормального потока кальция через рецептор RyR1. По аналогии с **унитазом** мы думаем о кальции как о "воде", саркоплазматическом ретикулуме (SR) как о "бачке", цитоплазме как об "унитазе", а о рецепторе RyR1 как о "заслонке". Помните, что RyR1 не открывается и не пропускает кальций до тех пор, пока сигнал не активирует DHPR, который действует как "спусковая кнопка" на унитазе. В нормальных условиях RyR1 также взаимодействует с белком, называемым кальстабином, который стабилизирует RyR1 в его закрытом

состоянии. Другими словами, кальстабин помогает "заслонке" сохранять герметичность, чтобы предотвратить утечку кальция. Некоторые мутации **RYR1** препятствуют связыванию RyR1 с кальстабином. В результате, RyR1 становится негерметичным. Точно так же, как негерметичная заслонка позволяет выходить воде, негерметичный RyR1 позволяет кальцию покидать SR. Это приводит к тому, что мышцы не функционируют должным образом.

EC Coupling is Analogous to a Toilet СМЫВ



Для получения более подробной информации о роли кальция в RYR-1-RD, пожалуйста, см. Главу 3 "Роль кальция и рецептора рианодина в RYR-1-RD".

Рикалы - это новый класс препаратов, который стабилизирует рецептор RyR1 за счет улучшения связывания RyR1 и кальстабина. Это восстанавливает уплотнение, чтобы предотвратить утечку кальция. Исследователи показали, что лечение рикалами восстанавливает мышечную функцию у мышей *in vivo* и в мышечной ткани человека *ex vivo*. В частности, недавнее исследование показало, что рикалы улучшили связывание кальстабина с рецептором RyR1 в мышечных клетках, взятых в ходе биопсии у пациентов с RYR-1 (со статьей об этом можно ознакомиться ниже).



Acta Neuropathologica
<https://doi.org/10.1007/s00401-020-02150-w>

ORIGINAL PAPER



Intracellular calcium leak as a therapeutic target for *RYR1*-related myopathies

Alexander Kushnir^{1,2} · Joshua J. Todd³ · Jessica W. Witherspoon³ · Qi Yuan¹ · Steven Reiken¹ · Harvey Lin¹ · Ross H. Munce¹ · Benjamin Wajsberg¹ · Zephan Melville¹ · Oliver B. Clarke⁴ · Kaylee Wedderburn-Pugh¹ · Anetta Wronska¹ · Muslima S. Razaqyar³ · Irene C. Chrismer³ · Monique O. Shelton³ · Ami Mankodi⁵ · Christopher Grunseich⁵ · Mark A. Tarnopolsky⁶ · Kurenai Tanji⁷ · Michio Hirano⁸ · Sheila Riazzi⁹ · Natalia Kraeva⁹ · Nicol C. Voermans¹⁰ · Angela Gruber¹¹ · Carolyn Allen³ · Katherine G. Meilleur³ · Andrew R. Marks^{1,2}

Исследователи также показали, что лечение рикалами улучшает мышечную силу и физическую работоспособность у мышей с мышечной дистрофией. На момент написания этой главы в середине 2020 года, проводилось клиническое испытание рикалов на людях для оценки его **безопасности и переносимости**. Кроме того, в этом клиническом исследовании будет оценено влияние рикалов на мышечную/двигательную функцию и уставаемость. Для получения дополнительной информации об этом испытании, пожалуйста, перейдите по адресу: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04141670.

ДАНТРОЛЕН

Дантролен является миорелаксантом. В своей **внутривенной (IV)** форме - это единственный вариант лечения, одобренный для острых приступов злокачественной гипертермии (МН) на фоне общей анестезии. Были некоторые сообщения о том, что **оральная** (принимаемая в виде таблеток через рот) форма дантролена уменьшает мышечную боль и судороги у людей с определенными типами RYR-1-RD. Однако, препарат официально не изучался для лечения RYR-1-RD. Для получения дополнительной информации о дантролене, **пожалуйста, см. Главу 4, "Злокачественная гипертермия (МН)".** Еще раз, пожалуйста, проконсультируйтесь со своим врачом перед приемом любых лекарств, включая дантролен.

САЛЬБУТАМОЛ/АЛЬБУТЕРОЛ

Сальбутамол и альбутерол относятся к классу препаратов, которые называют "бета-агонистами", и обычно используют для борьбы с астмой. Они повышают биосинтез белка (SERCA), который перекачивает кальций обратно в **саркоплазматический ретикулум из цитоплазмы**; снижение уровня кальция в цитоплазме помогает уменьшить окислительный стресс в мышечных клетках. Они, по-видимому, также увеличивают объем мышц и укрепляют силу. В пилотном исследовании, проводимом в Великобритании, в котором участвовали люди с RYR-1-RD, лечение сальбутамолом улучшило дыхание и мышечные сокращения.¹ В тематическом исследовании также сообщалось, что альбутерол улучшил двигательные функции и дыхание у 9-летнего мальчика.²

¹ С.Мессина, Л.Хартли, М.Мейн, М.Кинали, Х.Юнгблут, Ф.Мунтони, Е.Меркури. Пилотное исследование сальбутамола при заболеваниях центрального стержня и многостержневой миопатии. Нейропедиатрия. 2004;35:262-266.

² Л.Т.В.Шредер, М.В.Г.Ниджуис-ван дер Санден, А. де Хайр, Г.Петерс, С.Вортманн, Л.А.Бок, Е.Морава. Успешное применение альбутерола у пациента с заболеванием центрального стержня и митохондриальной дисфункцией. J Унаслед. метаболические заболевания 2010;33 Дополнение 3:S205-S209.

История Нолана



Врачи Нолана заметили, что с ним что-то не то, как только он родился. Его слабость при рождении была настолько сильной, что Нолану потребовалось несколько недель, чтобы даже открыть глаза или пошевелить пальцем. Первые два месяца своей жизни Нолан провел в больнице. Мэнди, мать Нолана, вспоминала, как сложно она переносила утрату типичного опыта сближения матери и новорожденного, поскольку она не могла забрать Нолана домой, чтобы просто "пообниматься на диване".

Нолан - маленький мальчик, страдающий заболеванием, связанным с RYR-1. Хотя сила Нолана несколько улучшилась с момента рождения, в настоящее время он не может самостоятельно сидеть, поднимать голову, есть или убирать слюну. Это подвергает его риску многочисленных медицинских осложнений, включая опасные для жизни инфекции.

Когда родители Нолана узнали о фонде RYR-1, они были шокированы тем, что существует организация, специально созданная для оказания помощи людям с редким заболеванием Нолана. Когда ее спросили о миссии Фонда RYR-1 по поддержке исследований заболеваний, связанных с RYR-1, Мэнди сказала: "Важнее для меня ничего нет. Если бы мы могли получить только одну вещь в жизни, это было бы лечение или лекарство для Нолана".

Стремясь ускорить темпы исследований, Линдси, тетя Нолана, организовала сбор средств "Поход команды Нолана", который собрал более 11 000 долларов для фонда RYR-1. Говоря о Фонде RYR-1 и "Походе команды Нолана", Мэнди говорит: "Когда нам сообщили диагноз Нолана, мы даже не мечтали, что лечение возможно. Последние достижения в области генной терапии заставляют нас верить, что это более чем возможно, и мы надеемся, что благодаря работе Фонда RYR-1 Нолан когда-нибудь сможет совершить этот поход вместе со своей тетей Линдси".

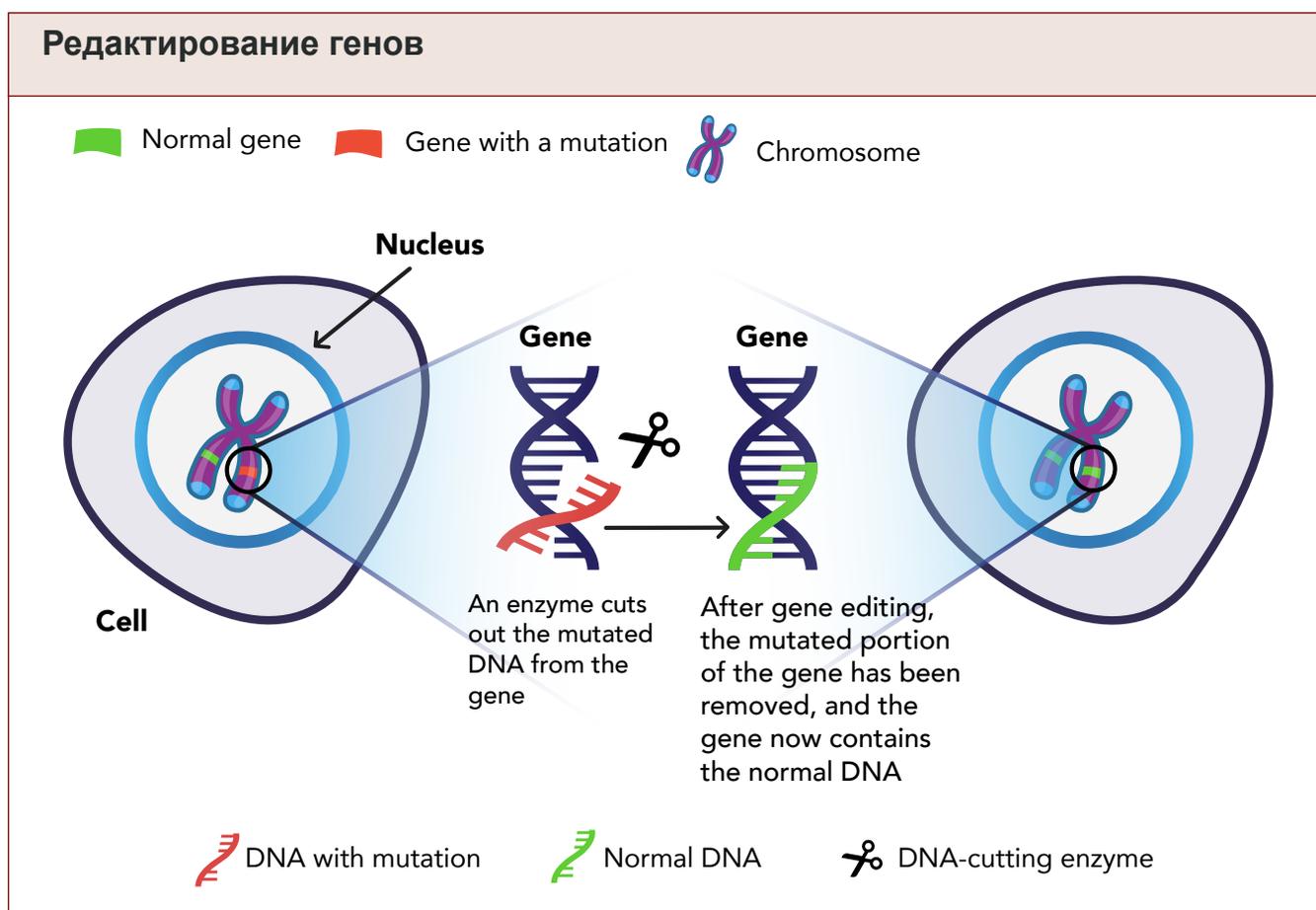
Чтобы посмотреть видео "История Нолана", пожалуйста, перейдите по адресу:
www.ryr1.org/nolan

Другие возможные стратегии лечения наследственных генетических заболеваний

Генная терапия: Генная терапия лечит заболевание, воздействуя на сам ген. Генная терапия может ввести ген, помогающий бороться с болезнью, заменить мутантный ген, отредактировать мутантный ген или удалить мутантный ген. Теоретически генная терапия предлагает потенциал для полного излечения, а не просто лечения.

РЕДАКТИРОВАНИЕ ГЕНОВ

Как упоминалось ниже, "лечение путем замены дефектных генов" вводит новую рабочую копию гена. Редактирование генов - это другой подход, направленный на внесение более точных и постоянных изменений. При "редактировании генов" цель состоит в том, чтобы исправить или "отредактировать" только небольшую часть гена.



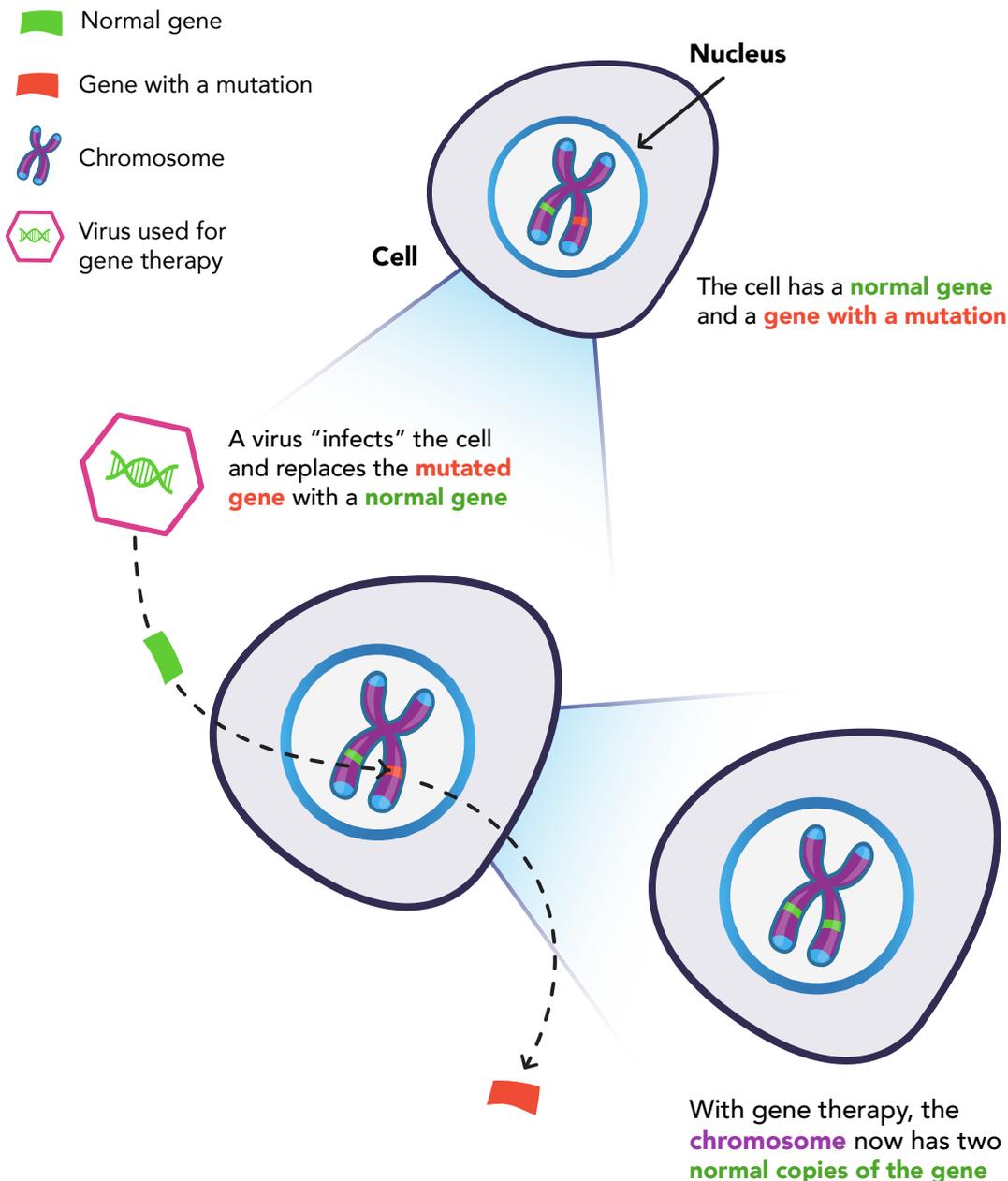
ЛЕЧЕНИЕ ЗАМЕНОЙ ДЕФЕКТНЫХ ГЕНОВ

При лечении заменой дефектных генов врач вводит молекулу под названием вектор, которая несет нормальную копию гена. Векторами обычно являются вирусы, потому что они могут проникать в клетку. Однако, эти вирусы сконструированы таким образом, чтобы не вызывать у людей болезней. Некоторые часто используемые векторы под названием адено-ассоциированные вирусы (AAV) переносят нормальный ген в ядро клетки. Заменяв дефектный/мутировавший ген новой, нормальной копией гена, клетка теперь производит нормальный белок, а не аномальный белок, вызывающий заболевание (для

получения дополнительной информации о генах и белках, **пожалуйста, смотрите Главу 1 "Генетика RYR-1-RD)".**

Лечение заменой дефектных генов с использованием стандартного вирусного вектора в настоящее время невозможно для RYR-1-RD, поскольку ген **RYR1** слишком велик для упаковки в стандартные используемые вирусные векторы. Лечение заменой дефектных генов может стать вариантом лечения в будущем, когда будут открыты другие векторы для доставки генов или когда будут изобретены совершенно новые методы.

Лечение заменой дефектных генов



Помните, что ген - это сегмент ДНК, код инструкций о том, как создавать важные белки. ДНК - это очень длинная двухцепочечная молекула, имеющая закрученную спиральную форму, похожую на винтовую лестницу. Строительные блоки ДНК называются **нуклеотидами**. Существует четыре типа нуклеотидов: аденин (А), цитозин (С), гуанин (G) и тимин (Т). Важно помнить, что последовательность нуклеотидов (А, С, Т и G) - это инструкция, которую ваши клетки используют для производства белков. В большинстве случаев тяжелые генетические заболевания вызваны одной ошибкой в написании этого кода - например, у вас стоит буква "А" там, где должна быть буква "Г". Такие ошибки в коде ДНК могут помешать вашим клеткам произвести важный белок или вместо этого создать его плохую версию. Цель редактирования генов состоит в том, чтобы навсегда исправить эти изменения, изменив последовательность вашей собственной ДНК. Представьте использование ластика и карандаша, для того чтобы исправить орфографическую ошибку в написанном от руки письме. В принципе, это звучит просто, но возможность сделать это правильно, эффективно и безопасно в каждой клетке по-прежнему остается сложной задачей.

Большинство современных подходов к редактированию генов включают использование белков, называемых нуклеазами, которые разрезают ДНК в определенных местах. В общем, разрезать ДНК следует только на неправильном нуклеотиде или рядом с ним. Представьте, что вам нужно положить ластик точно на то слово, которое вам нужно переписать. Разрезать ДНК в других местах - это плохая идея, потому что это может привести к опасным ошибкам, которые изменят смысл кода и приведут к неправильному функционированию ваших клеток.

Наиболее часто используемой нуклеазой для редактирования генов является система CRISPR/Cas9. Она состоит из двух частей: Cas9, которая является белком, обнаруженным у бактерий, и направляющей РНК. Cas9 и направляющая РНК объединяются, образуя активную нуклеазу, которую вы можете представить как ластик для рукописного письма. Эти ножницы будут связываться с ДНК на основе последовательности направляющей РНК. Ученые могут изменять последовательность направляющей РНК по мере необходимости, чтобы вырезать практически любую последовательность ДНК, с некоторыми ограничениями. После разрезания ДНК она будет восстановлена клеткой. Контроль процесса восстановления ДНК определяет, какие изменения мы можем внести в ДНК. В отличие от точного редактирования рукописного письма, у нас еще нет полного контроля над тем, как будет выглядеть измененная последовательность. Некоторые типы изменений осуществить легко, в то время как другие более сложны и менее предсказуемы.

В дополнение к CRISPR/Cas9 и другим нуклеазам для редактирования генов (например, цинковым пальцам), в разработке также находятся многообещающие новые инструменты. "Базовые редакторы" - это модифицированные версии системы CRISPR/Cas9, которые не полностью разрезают двухцепочечную молекулу ДНК. Вместо этого они разрезают только одну цепь и химически меняют один нуклеотид на другой в определенном окне редактирования. Представьте изменение символа "I" на "T", путем добавления горизонтального штриха в рукописный документ. Ластик не требовался, так как эта версия Cas9

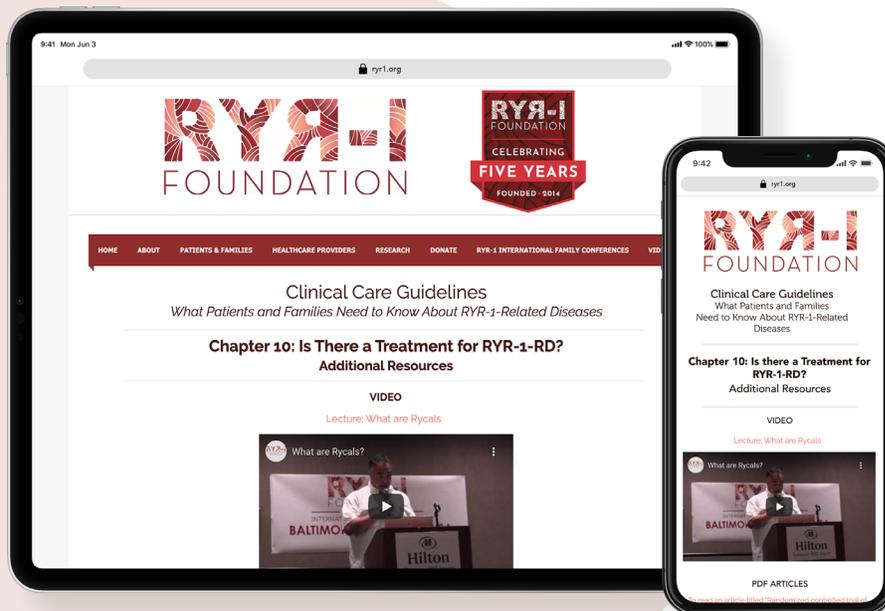
не полностью разрезает ДНК. Таким образом, риск пропуска слов сводится к минимуму. Однако по-прежнему трудно выбрать именно ту букву, которую вы хотите изменить, и если вы хотите изменить неправильно написанное слово "bulla" на "butler", вместо этого вы можете использовать слово "butter", которое все равно является неверным. Эффективность базовых редакторов повышается, при этом они обладают значительными преимуществами для коррекции изменений отдельных нуклеотидов. Однако предстоит еще много работы над повышением их точности.

Самое последнее дополнение к набору инструментов для редактирования генов - это Первостепенное редактирование. Преимущество Первостепенных редакторов состоит в том, что они позволяют нам исправить практически любой тип небольших ошибок в ДНК, что в настоящее время невозможно выполнить с базовыми редакторами. Например, вы можете изменить любую букву алфавита на любую другую, а не просто преобразовать "I" в "T" (как в предыдущем примере). Однако требуется гораздо больше работы, чтобы продемонстрировать, что они безопасны, эффективны и надежны.

Подводя итог, можно сказать, что редактирование генов - это очень захватывающая технология, которая стала возможной только недавно, в первую очередь в условиях исследовательской лаборатории. В отличие от традиционной генной терапии, цель состоит в том, чтобы точно изменять собственную ДНК пациента в каждой клетке пораженной ткани. Это гарантировало бы, что изменения обеспечат точный и постоянный набор инструкций ДНК, которые будут действовать в течение всей жизни. Хотя эта область имеет огромные перспективы, существующие инструменты все еще имеют серьезные ограничения. Одним из самых серьезных ограничений является передача механизма редактирования генома целевым клеткам в организме пациента. Другим важным моментом является смягчение любой иммунной реакции, чтобы предотвратить атаку организма пациента на инструменты редактирования генов. Кроме того, требуется более высокая точность контроля типов изменений, вносимых на предполагаемый участок (целевое редактирование), а также во избежание ошибок в других участках ДНК пациента (нецелевое редактирование). Несмотря на эти сложности, будущее редактирования генов обещает светлые перспективы, которых стоит ожидать в ближайшие годы.

Генная терапия / Редактирование и RYR-1-RD

Было проведено небольшое количество предварительных исследований, изучающих потенциальную терапевтическую роль редактирования генов в RYR-1-RD. Это быстро развивающаяся область, и Фонд RYR-1 будет продолжать поддерживать исследования в этой области.



Для того чтобы ознакомиться с дополнительными ресурсами, нажмите на изображение выше или перейдите по адресу: www.ryr1.org/ccg-treatments

Index

#

504 Plan 68, 77, 78

A

Accommodation 68, 74, 75, 76, 77

Acid reflux 64, 66

Adenine (A) 90, 98

Airway clearance 46, 50, 51

Anesthesia 7, 14, 22, 27, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 94

Aspirate 62, 64

Augmentative and Alternative Communication (AAC) 62, 67

Autosomal dominant 10, 16, 17, 19, 20, 24, 37, 63

Autosomal recessive 10, 16, 18, 20, 24, 37, 63

“Awake” MH 27,41

B

BiPAP 52

Bulbar involvement 62, 63, 64

Bulbar muscles 62, 63

C

Caffeine Halothane Contracture Test 40

Calcium 5, 12, 32, 33, 34, 35, 38, 44, 56, 66, 92, 93, 94

Cardiac muscle 23

CCD 7, 15, 20, 25, 26, 27, 48, 57, 64, 94

Central core disease (CCD) 7, 15, 20, 25, 26, 27, 48, 57, 64, 94

Centronuclear myopathy (CNM).....	7, 15, 25, 26, 48, 57, 64
CFTD.....	7, 15, 25, 27, 48, 57, 64
CHCT.....	40
Chromosome	10, 11
Clinical Trial	90, 91, 92, 94
CNM	7, 15, 25, 26, 48, 57, 64
Compound heterozygous	10
Congenital	7, 14, 15, 22, 25, 27, 48, 57, 64, 72, 84
Congenital fiber type disproportion (CFTD)	7, 15, 25, 27, 48, 57, 64
Constipation.....	66
Contracture	40, 54, 56, 57, 58, 88
Cough assistance.....	50
CPAP	52
Cytoplasm	32, 33, 34, 35, 44, 92, 94
Cytosine (C)	90, 98

D

Dantrolene.....	30, 38, 41, 42, 94
De Novo.....	10, 16, 19, 37
DHPR	32, 33, 34, 93
Diagnosis	2, 8, 14, 29, 30, 31, 43, 55, 80, 95
Diaphragm.....	46, 47, 60, 63
Dihydropyridine receptor (DHPR).....	32, 33, 34, 93
Distal muscle weakness	22
DNA.....	10, 11, 12, 14, 19, 90, 98, 99
Dysarthria.....	62, 66

E

Efficacy	90, 91, 98
EHI.....	27, 41, 42, 44
ERM.....	27, 41, 42, 44
Exercise.....	14, 24, 27, 30, 37, 41, 42, 56, 86, 87, 94
Exertional Heat Illness (EHI).....	27, 41, 42, 44
Exertional Rhabdomyolysis (ERM).....	27, 41, 42, 44
Exhalation	47
Exon.....	12, 14
Ex vivo	90, 93

F

FAPE	68, 72, 77, 78
Flexion contracture	54, 57
Free and Appropriate Public Education (FAPE)	68, 72, 77, 78
Functional goal.....	54, 55, 56, 74
Functional limitation	54

G

Gastroenterologist	29, 62, 65
Gene... 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 35, 36, 37, 43, 90, 95, 96,	
Gene (continued).....	97, 98, 99
Gene Editing	96, 98, 99
General anesthesia.....	22, 27, 36, 37, 38, 39, 94
General Education Plan (GEP)	68, 78
Gene Therapy.....	90, 95, 96, 99
Genetic Counselor.....	11, 29
Genetic testing.....	8, 14, 24, 29, 31, 40, 43
GEP	68, 78

Guanine (G) 90, 98

H

Heterozygous 10, 18

Hip dislocation 8, 54, 56, 57, 58, 88

Histopathologic 15, 22, 24, 25, 26, 27

Homozygous 10, 18

Hypermetabolic 36, 38

Hypotonia 22

I

ICU 37, 38, 41, 42

IDEA 68, 69, 70, 71, 72

Impairment 54, 55, 69, 70, 71, 72

Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) 68, 69, 70, 71, 72

Inhalation 47

Inhaled gases 38

Intensive Care Unit (ICU) 37, 38, 41, 42

Intron 12, 13

In vitro 90, 91

K

Kyphosis 46, 48, 54, 59

L

Least Restrictive Environment (LRE) 68, 72, 76

Local anesthesia 22, 36

Lordosis	54, 57, 59
LRE	68, 72, 76

M

Malignant Hyperthermia (MH).....	7, 8, 10, 14, 15, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37,
Malignant Hyperthermia (MH) (continued).....	38, 39, 40, 41, 44, 45, 58, 94
Malignant Hyperthermia Susceptibility (MHS).....	24, 27, 36, 37, 40, 41, 44
Mature mRNA.....	12
Medical ID.....	41
Messenger RNA (mRNA).....	12, 13, 14
MH.....	7, 8, 10, 14, 15, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 58, 94
MHS.....	24, 27, 36, 37, 40, 41, 44
MmD.....	7, 15, 20, 25, 26, 48, 57, 64
Modification	13, 66, 68, 74, 76, 77, 84, 88
mRNA.....	12, 13, 14
Multi-minicore disease (MmD).....	7, 15, 20, 25, 26, 48, 57, 64
Muscle biopsy.....	8, 14, 24, 27, 40, 41, 43
Muscle contraction.....	32, 33, 34, 35, 94
Mutation.....	7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 28, 30, 35, 36, 37, 38, 39, 40,
Mutation (continued).....	41, 43, 44, 48, 55, 63, 91, 92, 93
Myalgia	36
Myopathy.....	7, 15, 22, 25, 26, 34, 35, 37, 44, 48, 57, 64, 87

N

Neonatal	22
Neurologist.....	28, 29, 30
Neuromuscular disease	22, 23, 28, 58, 60
Nucleotides	90, 98
Nutritionist	62, 64

O

Occupational Therapist (OT)	62, 65, 66, 73
Orthopedic Specialist.....	55, 57, 58, 60

P

Pathogenic variant	11
Penetration.....	62
PFT.....	46, 48
Pharmacogenetic condition	22, 36
Physiatrist	28
Physical Therapist (PT).....	29, 73, 87, 89
Polypeptide	13
Preventive	57
Proactive	57
Prognosis	22
Proximal muscle weakness	22, 23
Psychologist	29, 73, 79
Ptosis.....	8, 22, 23, 26, 27
Pulmonary Function Test (PFT)	46, 48
Pulmonologist.....	29, 48, 62, 65

Q

Quadriceps.....	22
-----------------	----

R

Radiograph (“X-ray”).....	60, 65
Rehabilitation Physician	28
Relaxed muscle	33

Respiration.....	46, 47
Respiratory.....	46, 48, 50, 52, 62, 64, 65, 66
Respiratory failure.....	46, 48, 52
Restriction.....	54, 55, 56, 88
Rhabdomyolysis.....	7, 8, 27, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43
RyR1 channel.....	32, 35
RYR1 gene.....	7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 35, 37, 43, 97
RYR1 mutation.....	14, 17, 18, 20, 24, 26, 28, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 48, 63, 91, 92, 93
RYR-1 myopathy.....	7, 34
RyR1 protein.....	12, 14, 32
RYR-1-RD.....	7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30,
RYR-1-RD (continued)....	32, 34, 35, 37, 48, 50, 51, 52, 55, 56, 57, 58, 60, 63, 64, 65,
RYR-1-RD (continued).....	66, 72, 81, 82, 84, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 98
RYR-1-related diseases.....	1, 2, 7, 15, 25, 31, 95

S

Safety.....	83, 88, 90, 91, 94
Sarcoplasmic reticulum (SR).....	32, 33, 92, 94
Scoliosis.....	24, 46, 48, 54, 56, 57, 59, 60, 88
SDI.....	68, 76, 77
Shared decision making.....	54
Sign.....	8, 16, 20, 23, 24, 36, 37, 40, 43, 62, 67, 90
Skeletal muscle.....	23, 32, 35, 38
Sleep apnea.....	8, 46, 48, 49, 50, 52
Sleep study.....	48, 50
Smooth muscle.....	23
Social Worker.....	29
Specially Designed Instruction.....	68, 76
Speech-Language Pathologist (SLP).....	29, 62, 65, 66, 67, 73
Splicing.....	12

SR.....	32, 33, 34, 35, 92, 93
Static symptoms.....	23
Statin myopathy.....	44
Succinylcholine.....	37, 38, 41
Symptom ...	2, 7, 8, 9, 14, 16, 18, 20, 23, 24, 27, 28, 30, 36, 37, 38, 40, 43, 44, 48, 49,
Symptom (continued).....	50, 58, 63, 66, 71, 80, 81, 84, 92

T

The European Malignant Hyperthermia Group.....	40, 45
The Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS)	45
The North American Malignant Hyperthermia Registry	45
Thoracic cage	46, 47, 48
Thoracic insufficiency syndrome	54, 60
Thymine (T)	90, 98
Toilet bowl analogy	92
Tolerability.....	90, 94
Transcription.....	12
Translation	13

V

Variable penetrance.....	36, 37
Vector.....	90, 96, 97
Ventilation	52

RYR-1 CCG

Список справочных материалов

Чтобы получить доступ к бесплатной медицинской литературе о RYR-1-RD онлайн, перейдите по адресу: www.ryr1.org/medical-literature.

Введение

К. Амбурги АЗБУКА RYR1. Представлен на семейной конференции RYR1.

Х.Юнгблут, Дж.Дж.Доулинг, А.Феррейро, Ф.Мунтони, Консорциум по миопатии RYR1. 217-й Международный семинар ENMC: Миопатии, связанные с RYR1, Наарден, Нидерланды, 29-31 января 2016 года. Журнал "**Neuromuscular Disorders**". 2016;26:624-633.

Х.Юнгблут, С.Тревис, Ф.Зорзато и др. Врожденные миопатии: электро-механического сопряжения и сокращения мышц. Журнал "Nature Reviews Neurology" 2018;14:151-167.

К.Н.Норт, К.Х.Ванг, Н.Кларк и др. Подход к диагностике врожденных миопатий. Журнал "**Neuromuscular Disorders**". 2014;24:97-116.

Дж.У.Уизерспун, К.Г.Мейлер. Обзор пути метаболизма RYR1 и связанных с ним патомеханизмов. Журнал "**Acta Neuropathologica Communications**". 2016;4:121.

Глава 1: Генетика RYR-1-RD

К.Амбурги АЗБУКА RYR1. Представлен на семейной конференции RYR1.

К.Амбурги, А.Бейли, Дж.Х.Хван и др. Генотип-фенотипические корреляции при рецессивных миопатиях, связанных с RYR1. Журнал "**The Orphanet Journal of Rare Diseases**". 2013;8:117.

Д.Кс.Бхаруча-Гебел, М.Санти, Л.Медне и др. Тяжелая врожденная миопатия, связанная с RYR1: расширяющийся клинико-патологический и генетический спектр. **Неврология**. 2013;80:1584-1589.

Изображение хромосомы взято из Лос-Аламосской национальной лаборатории: https://www.lanl.gov/about/_assets/images/timeline-19.jpg.

Домашний справочник по генетике. Какими бывают способы наследования генетического заболевания? По состоянию на 14 января 2020 г. по адресу <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns>.

Х.Д.Гонораски, С.Д.Боннеманн, Дж.Дж.Доулинг. Генетика врожденных миопатий. Под ред. Д.Х.Гешвинда, Х.Л.Паулсона, К.Кляйна **Справочник по клинической неврологии: Нейрогенетика, Часть II**. Elsevier, 2018 г. С. 549-564.

Х.Юнгблут, Дж.Дж.Доулинг, А.Феррейро, Ф.Мунтони, Консорциум по миопатии RYR1. 217-й Международный семинар ENMC: **Миопатии, связанные с RYR1**, Naarden, Нидерланды, 29–31 января 2016 г. Журнал "**Neuromuscular Disorders**". 2016;26:624-633.

Х.Юнгблут, С.Тревис, Ф.Зорзато и др. Врожденные миопатии: нарушения электро-механического сопряжения и сокращения мышц. Журнал "**Nature Reviews Neurology**". 2018;14:151-167.

А.Кляйн, Лиллис, И.Мунтяну и др. Клинические и генетические результаты в большой когорте пациентов с миопатиями, связанными с геном рецептора рианодина 1. Журнал "**Human Mutation**". 2012;33:981-988.

П.Дж.Линч, Дж.Тонг, М. Лехан и др. Мутация в трансмембранном/люминальном домене рецептора рианодина связана с аномальной функцией канала высвобождения Ca²⁺ и тяжелым заболеванием центрального стержня. **Труды Нац. академии наук США**. 1999;96:4164-4169.

Г.Сантулли, Д.Р.Льюис, А.Р.Маркс. Физиология и патофизиология электро-механического сопряжения: функциональная роль рецептора рианодина. Журнал "Journal of Muscle Research and Cell Motility". 2017;38:37-45

Дж.Дж.Тодд, В.Сагар, Т.А.Лавал и др. Корреляция фенотипа с генотипом и структурой белка при нарушениях, связанных с RYR1. Журнал неврологии 2018;2506-2524.

Дж.У.Уизерспун, К.Г.Мейлер Обзор пути метаболизма RYR1 и связанных с ним патомеханизмов. Журнал "**Acta Neuropathologica Communications**". 2016;4:121.

Глава 2: Клинические особенности RYR-1-RD

Дж.Доулинг Миопатии RYR1. Представлен на Международной семейной конференции RYR-1, Балтимор, Мэриленд, 2016.

А.Р.Фоли Введение в заболевания, связанные с RYR1. Представлено на Международной семейной конференции RYR-1, Питтсбург, Пенсильвания, 2018.

Х.Юнгблут, Дж.Дж.Доулинг, А.Феррейро, Ф.Мунтони, Консорциум по миопатии RYR1. 217-й Международный семинар ENMC: Миопатии, связанные с **RYR1**, Наарден, Нидерланды, 29-31 января 2016 года. Журнал "**Neuromuscular Disorders**". 2016;26:624-633.

Х.Юнгблут, С.Тревис, Ф.Зорзато и др. Врожденные миопатии: нарушения электро-ме-

ханического сопряжения и сокращения мышц. Журнал **"Nature Reviews Neurology"**. 2018;14:151-167.

А.Кляйн, Лиллис, И.Мунтяну и др. Клинические и генетические результаты в большой когорте пациентов с миопатиями, связанными с геном рецептора рианодина 1. Журнал **"Human Mutation"**. 2012;33:981-988.

П.Дж.Линч, Дж.Тонг, М.Лихейн и др. Мутация в трансмембранном/люминальном домене рецептора рианодина связана с аномальной функцией канала высвобождения Ca²⁺ и тяжелым заболеванием центрального стержня. **Труды Нац. академии наук США**. 1999;96:4164-4169.

Г.Сантулли, Д.Р.Льюис, А.Р.Маркс Физиология и патофизиология электро-механического сопряжения: функциональная роль рецептора рианодина. Журнал **"Journal of Muscle Research and Cell Motility"**. 2017;38:37-45.

М.Сноек, Б.Г.М. ван Энгелен, Б.Кустерс и др. Миопатии, связанные с RYR1: широкий спектр фенотипов на протяжении всей жизни. Журнал **"European Journal of Neurology"**. 2015;22:1094-1112.

К.Х.Ван, Дж.Дж.Доулинг, К.Норт и др. Общее заявление о стандартах оказания медицинской помощи при врожденных миопатиях. Журнал **"Journal of Child Neurology"**. 2012;27:363-382.

М.П.Виклунд Миопатии и мышечные дистрофии. Представлен на Международной семейной конференции RYR1, Питтсбург, Пенсильвания, 2018.

Дж.У.Уизерспун, К.Г.Мейлер Обзор пути метаболизма RYR1 и связанных с ним патомеханизмов. Журнал **"Acta Neuropathologica Communications"**. 2016;4:121.

Глава 3: Роль кальция и рецептора рианодина в RYR-1-RD

Р.Дирксен До смешного простое объяснение роли кальция в миопатии RYR1. Представлен на Международной семейной конференции RYR-1, Балтимор, Мэриленд, 2016.

Интервью Роберта Дирксена, взятое Николь Уоллес: Роль кальция в миопатии RYR-1.

Х.Юнгблут, Дж.Дж.Доулинг, А.Феррейро, Ф.Мунтони, Консорциум по миопатии RYR1. 217-й Международный семинар ENMC: Миопатии, связанные с RYR1, Наарден, Нидерланды, 29-31 января 2016 года. Журнал **"Neuromuscular Disorders"**. 2016;26:624-633.

Х.Юнгблут, С.Тревис, Ф.Зорзато и др. Врожденные миопатии: нарушения электро-механического сопряжения и сокращения мышц. Журнал **"Nature Reviews Neurology"**. 2018;14:151-167.

Национальная организация по редким заболеваниям. База данных редких заболеваний: Заболевания, связанные с RYR1. По состоянию на 21 ноября 2019 г. по адресу <https://>

rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/.

Г.Сантулли, Д.Р.Льюис, А.Р.Маркс Физиология и патофизиология электро-механического сопряжения: функциональная роль рецептора рианодина. Журнал "**Journal of Muscle Research and Cell Motility**". 2017;38:37-45 Дж.У.Уизерспун, К.Г.Мейлер Обзор пути метаболизма RYR1 и связанных с ним патомеханизмов. Журнал "**Acta Neuropathologica Communications**". 2016;4:121.

Глава 4: Злокачественная гипертермия (МН)

М.Л.Альвареллос, Р.М.Краусс, Р.А.Уилке, Р.Б.Альтман, Т.Е.Кляйн Резюме PharmGKB: Очень важная фармакогенная информация для RYR1. Журнал "**Pharmacogenetics and Genomics**". 2016;26:138-144.

Интервью с Шейлой Риози, взятое Николь Уоллес.

Х.Юнгблут, Дж.Дж.Доулинг, А.Феррейро, Ф.Мунтони, Консорциум по миопатии RYR1. 217-й Международный семинар ENMC: Миопатии, связанные с **RYR1**, Наарден, Нидерланды, 29–31 января 2016 г. Журнал "**Neuromuscular Disorders**". 2016;26:624-633.

М.Кноблаух, А.Дагнино-Акоста, С.Л.Гамильтон Мыши с мутацией RyR1 (Y524S) подвергаются гиперметаболической реакции на симвастатин. **Скелетные мышцы**. 2013;3:22.

Р.Литман Злокачественная гипертермия. Представлен на Международной семейной конференции RYR-1, Балтимор, Мэриленд, 2016.

С.Лотто, Н.Иварссон, З.Янг и др. Механизм индуцированной статинами восприимчивости к миопатии. Журнал "**JACC: Basic to Translational Science**". 2019;4:509-523.

Национальная организация по редким заболеваниям. База данных редких заболеваний: Злокачественная гипертермия. По состоянию на 21 ноября 2019 г. по адресу <https://rarediseases.org/rare-diseases/malignant-hyperthermia>.

Ш.Риози Злокачественная гипертермия. Представлен на Международной семейной конференции RYR-1, Питтсбург, Пенсильвания, 2018.

Н.Розенберг, Н.Самбуугин, Ш.Риози, Р.Дирксен Восприимчивость к злокачественной гипертермии. Под ред. М.П.Адама, Х.Х.Ардингера, Р.А.Пагона и др. **GeneReviews®** [Интернет-ресурс]. Сиэтл, Вашингтон: Вашингтонский университет, Сиэтл, 1993-2017 гг.

Г.Сантулли, Д.Р.Льюис, А.Р.Маркс Физиология и патофизиология электро-механического сопряжения: функциональная роль рецептора рианодина. Журнал "**Journal of Muscle Research and Cell Motility**". 2017;38:37-45.

Н.К.Верманс, М.Сноек, Х.Юнгблут Рабдомиолиз, связанный с RYR1: распространенное, но, вероятно, редко диагностируемое проявление дисфункции рецепторов рианодина в скелетных мышцах. Журнал "**Revue Neurologique**". 2016;172:546-558.

Дж.У.Уизерспун, К.Г.Мейлер Обзор пути метаболизма RYR1 и связанных с ним патомеханизмов. Журнал "Acta Neuropathologica Communications" 2016;4:121.

Глава 5: Легкие / Пульмонология

А.Р.Фоли Введение в заболевания, связанные с RYR1. Представлено на Международной семейной конференции RYR-1, Питтсбург, Пенсильвания, 2018.

Х.Майер Профилактическая респираторная помощь при врожденной мышечной дистрофии. Представлен на Международной семейной конференции RYR-1, Питтсбург, Пенсильвания, 2018.

К.Х.Ван, Дж.Дж.Доулинг, К.Норт и др. Общее заявление о стандартах оказания медицинской помощи при врожденных миопатиях. Журнал "**Journal of Child Neurology**". 2012;27:363-382.

Глава 6: Кости и суставы / Ортопедия

Х.Юнгблут, Дж.Дж.Доулинг, А.Феррейро, Ф.Мунтони, Консорциум по миопатии RYR1. 217-й Международный семинар ENMC: Миопатии, связанные с RYR1, Наарден, Нидерланды, 29-31 января 2016 года. Журнал "**Neuromuscular Disorders**". 2016;26:624-633.

Х.Юнгблут, С.Тревис, Ф.Зорзато и др. Врожденные миопатии: нарушения электро-механического сопряжения и сокращения мышц. Журнал "**Nature Reviews Neurology**". 2018;14:151-167.

Национальная организация по редким заболеваниям. База данных редких заболеваний: Заболевания, связанные с RYR-1. По состоянию на 21 ноября 2019 г. по адресу <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Д.Спигел Ортопедические соображения при миопатиях RYR1: контрактуры, бедра и позвоночника. Представлен на Международной семейной конференции RYR1, Питтсбург, Пенсильвания, 2018.

К.Х.Ван, Дж.Дж.Доулинг, К.Норт и др. Общее заявление о стандартах оказания медицинской помощи при врожденных миопатиях. Журнал "**Journal of Child Neurology**". 2012;27:363-382.

Глава 7: Прием пищи, глотание и речь

А.Р.Фоли Введение в заболевания, связанные с RYR1. Представлено на Международной семейной конференции RYR-1, Питтсбург, Пенсильвания, 2018.

Медицина Джона Хопкинса. Упражнения на глотание: упражнения на закрытие гортани. По состоянию на 17 февраля 2020 г. по адресу <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/swallowing-exercises-closure-of-the-larynx-exercises>.

Х.Юнгблут, С.Тревис, Ф.Зорзато и др. Врожденные миопатии: нарушения электро-механического сопряжения и сокращения мышц. Журнал "**Nature Reviews Neurology**".

2018;14:151-167. К.Миллер, Э.К.Плоумэн, Л.Т.Грей. Жизнь с ALS (Амиотрофический латеральный склероз): адаптация к изменениям в глотании и диетотерапии. **Руководство по ресурсам на тему "Жизнь с ALS"**. По состоянию на 17 февраля 2020 г. по адресу http://www.alsa.org/assets/pdfs/living-with-als-manuals/lwals_08_2017.pdf.

Национальный Институт Неврологических Заболеваний и Инсульта. Информационный бюллетень о заболеваниях двигательных нейронов. По состоянию на 17 февраля 2020 г. по адресу <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Motor-Neuron-Diseases-Fact-Sheet>.

Национальная организация по редким заболеваниям. База данных редких заболеваний: Заболевания, связанные с RYR-1. По состоянию на 21 ноября 2019 г. по адресу <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Справочный материал. Сколько мышц требуется, чтобы говорить? По состоянию на 17 февраля 2020 г. по адресу <https://www.reference.com/science/many-muscles-speak-f1459ad6bd92c8b8>.

К.Х.Ван, Дж.Дж.Доулинг, К.Норт и др. Общее заявление о стандартах оказания медицинской помощи при врожденных миопатиях. Журнал **"Journal of Child Neurology"**. 2012;27:363-382.

Дж.У.Уизерспун, К.Г.Мейлер Обзор пути метаболизма RYR1 и связанных с ним патомеханизмов. Журнал **"Acta Neuropathologica Communications"**. 2016;4:121.

Глава 8: Что касается школы

Т.Хьюз Школьные услуги для детей с RYR-1. Представлено на Международной семейной конференции RYR-1, Питтсбург, Пенсильвания, 2018.

Т.Хьюз, М.Маццотта Целевое и интенсивное обслуживание в области психического здоровья. Под ред. П.Л.Сульдо, Б.Долл **Получение доступа к целевому и интенсивному обслуживанию в области психического здоровья: Школьный подход**. Великобритания: Издательство Оксфордского университета. (в печати)

Э.М.А. Ли 13 категорий инвалидности согласно IDEA. По состоянию на 18 февраля 2020 г. по адресу <https://www.understood.org/en/school-learning/special-services/special-education-basics/conditions-covered-under-idea>.

Что такое план 504? По состоянию на 18 февраля 2020 г. по адресу <https://www.understood.org/en/school-learning/special-services/504-plan/what-is-a-504-plan>.

Управление специального образования и реабилитационных услуг Министерства образования США. Уважаемый коллега. По состоянию на 18 февраля 2020 г. по адресу <https://www.wrightslaw.com/law/osers/fape.acad.content.close.gap.1117.2015.pdf>.

П.Райт Защита интересов вашего ребенка — начало работы. По состоянию на 19 февра-

ля 2020 г. по адресу <https://www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm>.

Глава 9: Физическая активность и физиотерапия (ФТ)

Г.Гедерманн, К.Р.Виссинг, К.Хедже, Н.Прейслер, Н.Виттинг, Дж.Виссинг Аэробная тренировка у пациентов с врожденной миопатией. **PLoS One**. 2016;11:e0146036.

Новости о мышечной дистрофии. 3 вида упражнений при медленно прогрессирующей мышечной дистрофии. По состоянию на 12 февраля 2020 г. по адресу <https://muscardystrophynews.com/social-clips/2016/12/21/3-types-of-exercises-for-slow-progressing-muscular-dystrophy/>.

М.Саланова, Г.Шиффл, Дж.Риттвегер, Д.Фельзенберг, Д.Блоттнер Биосинтез рецептора рианодина типа 1 (RyR1) и паттерн S-нитрозилирования белка в миофибрах подошвы человека после постельного режима и физических упражнений. Журнал **"Histochemistry and Cell Biology"**. 2008;130:105-118.

Д.Спигел Ортопедические решения при миопатиях RYR1: контрактуры, бедра и позвоночника. Представлен на Международной семейной конференции RYR1, Питтсбург, Пенсильвания, 2018.

К.Х.Ван, Дж.Дж.Доулинг, К.Норт и др. Общее заявление о стандартах оказания медицинской помощи при врожденных миопатиях. Журнал **"Journal of Child Neurology"**. 2012;27:363-382.

Р.Вейл Тренировка на сопротивление. **eMedicineHealth**. По состоянию на 12 февраля 2020 г. по адресу https://www.emedicinehealth.com/strength_training/article_em.htm#facts_you_should_know_about_resistance_training.

Глава 10: Существует ли лечение от RYR-1-RD?

Д.К.Андерссон, М.Дж.Бетценхаузер, С.Рейкен и др. Окисление рианодиновых рецепторов вызывает внутриклеточную утечку кальция и мышечную слабость при старении. Журнал **"Cell Metabolism"**. 2011;14:196-207.

А.М.Беллинджер, С.Рейкен, М.Дьюре и др. Ремоделирование комплекса рецепторов рианодина вызывает "негерметичность" каналов: молекулярный механизм снижения физической работоспособности. **Труды Нац. академии наук США**. 2008;105:2198-2202.

Х.Юнгблут, Дж.Дж.Доулинг, А.Феррейро, Ф.Мунтони, Консорциум по миопатии RYR1. 217-й Международный семинар ENMC: Миопатии, связанные с RYR1, Наарден, Нидерланды, 29-31 января 2016 года. Журнал **"Neuromuscular Disorders"**. 2016;26:624-633.

Х.Юнгблут, С.Тревис, Ф.Зорзато и др. Врожденные миопатии: нарушения электро-механического сопряжения и сокращения мышц. Журнал **"Nature Reviews Neurology"**. 2018;14:151-167.

А.Кушнир, Дж.Дж.Тодд, Дж.У.Уизерспун и др. Внутриклеточная утечка кальция как терапевтическая цель при миопатиях, связанных с RYR1. Журнал **"Acta Neuropathologica"**

Communications". 31 марта 2020 г. ИЦО: 10.1007/s00401-020-02150-w. Электронная публикация до выхода в печать.

У.Р.Лагор Целенаправленное удаление патогенных аллелей RYR1. Представлен на заседании RYR SAB 7 декабря 2019 года.

Т.А.Лавал, Дж.Дж.Тодд, К.Г.Мейлер Миопатии, связанные с рианодиновым рецептором 1: диагностические и терапевтические подходы. Журнал **"Neurotherapeutics"**. 2018;15:885-899.

Х.А.Рис, Д.Р.Лю Базовое редактирование: прецизионная химия генома и транскриптома живых клеток. Журнал **"Nature Reviews Genetics"**. 2018;19:770-788.

Дж.Дж.Тодд, Т.А.Лавал, Дж.У.Уизерспун и др. Рандомизированное контролируемое исследование терапии N-ацетилцистеином при миопатиях, связанных с RYR1 [тезисы]. Журнал **"Neurology"**. 15 января 2020 г. Онлайн публикация до выхода в печать.

Ф.Д.Урнов Давно пора редактировать геном? Журнал **NEJM** 2020;382:481-484.