

*На правах рукописи*

**Ерохина Елизавета Константиновна**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ МИОТОНИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИИ 1  
ТИПА**

**3.1.24 Неврология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва — 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования “Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии, и медицинской генетики имени Л.О. Бадаляна ИНН ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук

**Влодавец Дмитрий Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

Начальник центра детской психоневрологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

**Кузенкова Людмила Михайловна**

Ведущий научный сотрудник лаборатории нейрогенетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», доктор медицинских наук, профессор

**Шаркова Инна Валентиновна**

**Ведущая организация**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"

Защита состоится «\_\_\_\_\_» 2025 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.13 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр. 6.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://rsmu.ru> и в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117503, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр. 6.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» 2025 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета  
Доктор медицинских наук, профессор



**Боголепова Анна Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Миотоническая дистрофия 1 типа (МД1) является одним из самых частых нервно-мышечных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования. По литературным данным распространённость данной патологии в мире оценивается в пределах от 5 до 20 на 100000 населения [Nicholas E. Johnson, 2021]. В России крупные эпидемиологические исследования проводились лишь в некоторых регионах страны.

Несмотря на высокую распространённость МД1, существует проблема низкой выявляемости на территории России [Иванова Е.О. и др., 2019]. Трудности диагностики связаны с клинической гетерогенностью при разных формах заболевания [Meola, G., 2000]. Помимо хорошо известных мышечных проявлений у пациентов с МД1 наблюдается целый спектр немышечных симптомов, которые варьируют от формы заболевания [Wenninger S. et al., 2018; De Antonio M. et al. 2016; Thornton C. A., 2014].

В настоящее время в отечественной литературе мало внимания уделяется немышечным проявлениям МД1, в особенности симптомам поражения центральной нервной системы (ЦНС), таким как когнитивные и эмоциональные нарушения, а также расстройства сна, повышенные дневная сонливость (ПДС) и утомляемость. Еще меньше работ, посвященных изучению сна и других системных проявлений у детей.

Из-за прогрессирующих мышечных симптомов, ПДС и утомляемости, апатии у пациентов с МД1 нарушается функционирование, что приводит к социальной дезадаптации и снижению качества жизни [Laberge L. et al., 2013; Giovanni Antonini M. D. et al., 2006].

В детской популяции особенно часто на первый план выходят расстройства развития, в то время как мышечные симптомы выражены в меньшей степени [Ho G. et al., 2015; Echenne B. 2013]. Такие нарушения, как расстройство аутистического спектра (PAC), нарушение речевого развития, интеллектуальная недостаточность, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей с МД1 приводят к трудностям при обучении и социальным ограничениям [Ekström A. B. et al., 2008; Douniol M. et al., 2012].

Помимо неврологических проявлений такие соматические симптомы, как нарушение работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндокринная патология, репродуктивные проблемы, могут нарушать качество жизни пациентов. Основными причинами смертности у пациентов с МД1 являются сердечно-сосудистые нарушения и дыхательная недостаточность [Duda J. et al., 2016]. Своевременная диагностика и лечение подобных нарушений позволит снизить риски раннего летального исхода и улучшить качество жизни пациентов.

Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, МД1 часто затрагивает нескольких родственников, что приводит к существенному снижению качества жизни всей семьи [Giovanni Antonini M. D., 2006]. Нарушение трудоспособности пациентов затрагивает социально-экономический аспект, что приводит к существенному бремени.

Таким образом, важной задачей является описание неврологических и немышечных проявлений у пациентов с разными формами МД1. Формирование протоколов диспансерного наблюдения обеспечит раннее выявление симптомов и осложнений заболевания, скорректировав которые можно значительно улучшить качество жизни пациентов. Учитывая ведущиеся разработки генной терапии, данная задача является особенно актуальной, так как внедрение в клиническую практику подобных алгоритмов в будущем позволит своевременно назначить лечение, снизив смертность и улучшив прогноз.

### Степень разработанности темы исследования

Имеющиеся работы по изучению МД1 в большей массе затрагивают описание мышечных симптомов заболевания. В меньшей степени уделяется внимание соматическим и нейропсихологическим проявлениям у пациентов с разными формами МД1.

В мировой литературе мало работ, посвященных описанию пациентов детского

возраста. Такого рода исследование проводится впервые на российской выборке пациентов.

### **Цель исследования**

Охарактеризовать неврологические и соматические симптомы, оценить их частоту и влияние на качество жизни у пациентов с разными формами МД1 для разработки алгоритмов диагностики и диспансерного наблюдения.

### **Задачи исследования**

1. Описать мышечные проявления у пациентов с разными формами МД1.
2. Описать соматические симптомы у пациентов с разными формами МД1.
3. Оценить по какой линии наиболее часто наследуется МД1 при разных формах.
4. Описать когнитивные и эмоциональные нарушения при разных формах МД1, выявить корреляцию с нейровизуализационной картиной.
5. Оценить наличие повышенной дневной сонливости, утомляемости, а также расстройств сна с помощью полисомнографического исследования у пациентов с МД1.
6. Оценить качество жизни взрослых пациентов с МД1.

### **Научная новизна исследования**

Определена частота неврологических и соматических симптомов при разных формах МД1 на российской выборке пациентов.

Впервые в России на выборке пациентов описана структура когнитивных расстройств и эмоциональных нарушений при разных формах МД1. Когнитивные нарушения выявлены у 43,3% пациентов с МД1. Апатия обнаружена у 81,7% пациентов с МД1, депрессия – у 26,7%, тревога – у 13,3%. Также полученные данные сопоставлены с нейровизуализационной картиной – выявлена взаимосвязь апатии с уменьшением объема серого вещества головного мозга ( $R=0,427$ ,  $p=0,001$ ).

Впервые в российской популяции пациентов определена частота расстройств сна при разных формах МД1. Самым распространенным расстройством сна стал синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС был обнаружен у 79,2% взрослых пациентов и у 78% детей. Проведена оценка влияния расстройств сна на когнитивные нарушения, ПДС и утомляемость – не было выявлено взаимосвязи между вышеперечисленными симптомами и ночным апноэ.

Описаны немышечные симптомы у пациентов с МД1 детского возраста.

Проведена оценка качества жизни взрослых пациентов с МД1, по результатам которой все пациенты продемонстрировали его снижение.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Продемонстрирована мультисистемность проявлений при разных формах МД1, что подтверждает необходимость ведения пациентов мультидисциплинарной командой специалистов.

Установлена необходимость проведения полисомнографического исследования (ПСГ) всем пациентам с МД1 для исключения дыхательных нарушений во сне в силу потенциальной курабельности таких состояний.

Показана важность проведения нейропсихологического тестирования взрослым пациентам с МД1. Выявление и коррекция эмоциональных нарушений может оказать положительное влияние на качество пациентов.

Впервые в России разработаны и внедрены в клиническую практику алгоритмы, необходимые для выявления МД1, а также диспансерного наблюдения пациентов, что позволит улучшить диагностику заболевания, в том числе, путем выявления ранних немышечных симптомов. Алгоритмы включают в себя проведение определенных лабораторных тестов, инструментальной диагностики и осмотры специалистов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Помимо классического дистального распределения мышечной слабости, существует фенотип МД1 с преимущественно проксимальным паттерном поражения.
2. Для пациентов с МД1 характерна мультисистемность клинических проявлений, включающих нарушения сердечной проводимости и ритма, дыхательную недостаточность, развитие ранней катаракты, нарушение работы со стороны ЖКТ. Для пациентов с врожденной формой характерны определенные фенотипические особенности: «готическое» небо, полуптоз, вытянутая форма лица, микрогнатия, нарушение прикуса, «карпий» рот, изменением верхней губы по типу перевернутой буквы V.
3. Наследование врожденной формы МД1 чаще наблюдается по материнской линии (71,4%), а детской и взрослой формы – по отцовской линии (56,5% и 37,1%, соответственно).
4. Для пациентов с МД1 характерны нарушения всех доменов когнитивных функций – внимания и беглости речи, зрительно-пространственных и исполнительных функций, памяти. Среди эмоциональных нарушений у пациентов с МД1 наиболее часто наблюдается апатия (81,7%), депрессия выявлена у 26,7% пациентов, тревога – у 13,3%.
5. Среди нарушений сна для пациентов с МД1 характерно наличие дыхательных нарушений во сне: ночного апноэ,очной гипоксемии; нарушений структуры сна; двигательных нарушений во время сна: синдром периодических движений во сне, синдромом беспокойных ног. СОАС, ПДС и утомляемость являются частыми проявлениями при всех формах МД1 и могут дебютировать до появления мышечных симптомов, в том числе и у детей.
6. Среди всех проявлений мышечная слабость и немышечные проявления значимо снижают функционирование и качество жизни пациентов с МД1.

### **Степень достоверности результатов**

Степень достоверности результатов определяется достаточным объемом выборки обследованных пациентов с разными формами генетически подтвержденного заболевания, четкой постановкой целей и задач, применении современных методов исследования и адекватной статистической обработки полученных данных.

### **Внедрение в практику**

Полученные результаты исследования внедрены в практическую деятельность психоневрологических отделений научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и неврологического отделения Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», а также в учебный процесс подготовки студентов и клинических ординаторов на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна ИНН.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации были представлены на: I Научно-практической конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО», 23-24 апреля 2021 г.; II конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО», 9-11 декабря 2021 г.; 8<sup>th</sup> European Academy of Neurology congress (8-й конгресс Европейской академии неврологии), Vienna (Вена), 2022; XII Балтийском конгрессе по детской неврологии в Санкт-Петербурге, 9-11 июня 2022 года; IV конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» с международным участием 24-26 ноября 2022 г.; XIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии», 29-30 ноября 2022 г.; V конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» с международным участием «Живая история» 30 марта – 1 апреля 2023 г.; VI конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» «Диалог без границ» 26 октября – 28 октября 2023 г.; VII Научно-

практическая конференция Ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» 4-6 апреля 2023 г.; XXXI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" 17-18 апреля 2024 г.

Диссертация, апробированная и одобренная 25 декабря 2023 года кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, рекомендована для защиты.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке целей и задач, обосновании основных положений, формулировке выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно отобраны пациенты, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование, постобработка данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведены аналитическая и статистическая обработка, а также обобщены полученные данные. Также автором проведена подготовка докладов и научных статей.

### **Публикации по теме диссертации**

Результаты исследования были отражены в пяти публикациях, три из которых опубликованы в научных изданиях, прошедшими рецензирование ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 187 странице машинописного текста, содержит 36 таблиц и 22 иллюстрирована рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы результатов исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего отечественных и зарубежных источников и публикаций автора, подготовленных по теме диссертации. Список литературы включает 145 источников, в том числе 15 отечественных и 130 зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика объектов исследования и методы исследования**

**Основная группа:** 72 пациента (33 женского пола (45,8%) и 39 мужского пола (54,2%), средний возраст –  $34,3 \pm 15,7$ ), удовлетворяющих критериям включения и исключения в данное исследование.

**Критерии включения:** 1) генетически подтвержденный диагноз МД1; 2) полученное согласие на обработку персональных данных и добровольное подписание информированного согласия на участие в исследование.

**Критерии исключения:** 1) противопоказания к проведению МРТ (наличие кардиостимулятора, имплантированных металлоконструкций).

В зависимости от возраста дебюта заболевания пациенты были разделены на 3 группы: 1 – пациенты с врожденной формой МД1, 2 – пациенты с детской формой МД1 (инфантильная, ювенильная); 3 – пациенты со взрослой формой (взрослая и поздняя).

Группа контроля для оценки когнитивного статуса и эмоциональных нарушений по специализированным шкалам и опросникам: 22 здоровых добровольца сопоставимых по полу и возрасту. Из них 14 женщин и 8 мужчин средним возрастом  $30,9 \pm 10,3$  без неврологической патологии.

Исследование и протокол были одобрены локальным Этическим Комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол заседания №203 от 21.12.2020 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Общая характеристика обследованных пациентов

Основные эпидемиологические и клинико-анамнестические данные включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-анамнестические данные пациентов с разными формами МД1

Характеристика	1 группа (Врожденная МД1)	2 группа (Детская МД1)	3 группа (Взрослая МД1)	p
Количество человек, n	14	23	35	
Женский пол, n (%)	9 (64,3%)	9 (39,1%)	16 (45,7%)	0,311
Мужской пол, n (%)	5 (35,7%)	14 (60,9%)	19 (54,3%)	
Возраст на момент включения в исследование, лет; mean $\pm$ SD	20,2 $\pm$ 6,4	24,8 $\pm$ 10,9	46,2 $\pm$ 9,6	0,000
Возраст дебюта, лет; mean $\pm$ SD	0	10,6 $\pm$ 4,9	33,5 $\pm$ 11,8	0,000
Возраст постановки диагноза, лет; mean $\pm$ SD	14,5 $\pm$ 6,4	21,7 $\pm$ 8,4	43,7 $\pm$ 10,1	0,000
Задержка постановки диагноза, лет	12,8 $\pm$ 6,2	11,1 $\pm$ 8,5	10,2 $\pm$ 8,2	0,775
Длительность болезни, лет	21,6 $\pm$ 12,0	14,5 $\pm$ 11,1	12,7 $\pm$ 8,9	0,109
Наследование по материнской линии, %	71,4	21,7	28,6	0,000
Наследование по отцовской линии, %	14,3	56,5	37,1	0,000
Наследование не определено, %	14,3	21,8	34,3	0,000
Прогрессирование, %	64,3	73,9	82,9	0,538

Наибольшая задержка постановки диагноза наблюдалась в группе врожденной МД1 и в среднем составила 12,8 лет. Большинство пациентов (71,4%) с врожденной формой МД1 унаследовали заболевание от матери, в то время как более, чем у половины (56,5%) пациентов с детской формой установлено наследование по отцовской линии.

### Клиническая характеристика пациентов с врожденной формой МД1

В исследование было включено 14 пациентов с врожденной формой МД1, среди которых 6 (42,9%) были младше 18 лет.

Половина пациентов в детском возрасте наблюдалась с диагнозом детский церебральный паралич, трое (21,4%) – с последствием перенесенной перинатальной энцефалопатии.

У 57,1% матерей пациентов с врожденной МД1 наблюдалось многоводие во время беременности. 4 (28,6%) детей родились недоношенными. Родоразрешение путем кесарева сечения было у 6 (42,9%) матерей пациентов с врожденной МД1.

Среди 14 пациентов с врожденной МД1 один ребёнок (7,1%) посещал дошкольное общеобразовательное учреждение, двое (14,3%) были неорганизованны. Трое (21,4%) являлись школьниками: двое обучались в общеобразовательной школе, один – в коррекционной. Среднее специальное образование имели 50% пациентов, высшее – 1 (7,1%). Из восьми лиц трудоспособного возраста работали по специальности трое (38%).

Никто из взрослых пациентов на момент проведения исследования не находился в отношениях, не был в браке. Ни у одного из пациентов с врожденной формой не было детей. Все пациенты проживали с родственниками и нуждались в их ежедневной помощи в быту.

У всех пациентов с врожденной формой заболевание дебютировало с синдрома «вялого ребенка». Отличительными особенностями фенотипа при врожденной форме МД1

является задержка моторного и психо-речевого развития, которые были выявлены у 71,4% и 57,1% пациентов, соответственно. Средний возраст приобретения навыка самостоятельной ходьбы составил 16 [15; 18] месяцев, 1 пациент не достиг способности самостоятельно ходить.

Дыхательная недостаточность в дебюте заболевания отмечалась у 5 (35,7%) пациентов, всем пациентам потребовалась дыхательная поддержка с помощью искусственной вентиляции легких. У 9 (64,3%) пациентов были трудности при кормлении, 4 (44,4%) из них требовался перевод на зондовое питание. Нарушения со стороны работы ЖКТ, в частности запоры, были у 5 (35,7%) пациентов.

Другими отличительными особенностями дебюта врожденной МД1 является наличие таких проявлений, как бульбарные нарушения (42,9%), деформации стоп (57,1%), гидроцефалия (35,7%) и косоглазие (28,6%).

На момент осмотра у всех пациентов с врожденной формой выявлялась слабость мышц шеи, мимической мускулатуры и дизартрия. У 92,9% пациентов с врожденной МД1 была мышечная гипотония и нарушение прикуса. Отличительной чертой является наличие у большинства пациентов (85,7%) когнитивных нарушений и изменения походки.

У всех пациентов отмечалась стабилизация состояния в большинстве случаев по мере достижения амбулаторной функции. Однако в последующем прогрессирование заболевания было характерно для 9 (64,3%) пациентов. За период наблюдения (с января 2021 г. по март 2023 г.) умерла одна пациентка в возрасте 23 лет, причиной смерти послужила быстропрогрессирующая кардиомиопатия.

При проведении общеклинического осмотра у всех пациентов были выявлены множественные малые аномалии развития, среди которых: долихоцефалия, высокий лоб, гипертelorизм, запавшая переносица, седловидный нос, «готическое» небо, микрогнатия, «карпий» рот, деформация верхней губы по типу инвертированной буквы V (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Фенотипические особенности пациентов с врожденной формой миотонической дистрофии 1 типа

У 2 (14,3%) пациентов наблюдалась избыточная масса тела, у 1 (7,1%) пациента – ожирение. Неправильный прикус был у 13 (92,9%) пациентов. Ранняя андрогенная алопеция была обнаружена у 3 (21,4%) пациентов. Среди кожных проявлений был выявлен дистальный гипергидроз – у 3 (21,4%) пациентов, множественные родинки – у 2 (14,3%), единичные гипопигментные пятна – у 2 (14,3%).

### **Клиническая характеристика пациентов с детской формой МД1**

В исследование было включено 10 пациентов с инфантильной и 13 пациентов с ювенильной формой МД1, из которых 7 (30,4%) пациентов были младше 18 лет на момент куратории. 10 (43,5%) пациентов наблюдались с диагнозом «неуточненное нервно-мышечное

заболевание», 3 (13%) пациентов – с нейродегенеративным заболеванием ЦНС, 1 (4,4%) пациент – с недистрофической миотонией Томсена, 1 (4,4%) пациент – с СДВГ.

Среди пациентов с детской формой МД1 было 6 (26,1%) детей, посещающие общеобразовательную школу, 7 (30,4%) – получили среднее специальное образование. 3 (13%) пациента были студентами, 6 (26,1%) – получили высшее образование. Из лиц трудоспособного возраста (17 пациентов) на момент осмотра работали 4 (23,5%).

3 (13%) взрослых пациента на момент исследования были в браке, у них есть дети.

Наиболее частыми симптомами в дебюте при детской МД1 была миотония кистей (45,5%), ПДС (39,1%) и дизартрия (30,4%).

При осмотре у пациентов с детской МД1 на первый план выходили такие мышечные симптомы, как миотония кистей и языка, слабость лицевой мускулатуры и мышц шеи, а также неправильный прикус, дизартрия, ПДС и повышенная утомляемость, нарушение ритма и проводимости сердца.

Среди первых симптомов у пациентов с детской формой МД1 миотония кистей была у 11 (47,8%), миотония языка – у 5 (21,7%), миотония жевательной мускулатуры у 4 (17,4%), дизартрия – у 7 (30,4%). У части пациентов заболевание начиналось с немышечных симптомов. Катаракта и страбизм были диагностирована у 1 (4,3%) пациентов в начале заболевания. У 9 (30,4%) пациентов болезнь дебютировала с повышенной утомляемости и ПДС, при этом у 1 пациента это был первый и единственный симптом болезни. У 2 (8,7%) пациентов первым симптомом было недержание мочи, а также констипация. У 1 (4,3%) пациента первым симптомом заболевания было нарушение сердечного ритма, еще у 1 (4,3%) – ранняя андрогенная алопеция. У двоих (8,7%) на первый план выходили когнитивные нарушения в дебюте заболевания.

У 18 (78,3%) пациентов заболевание носило прогрессирующий характер. За период наблюдения умер один пациент в возрасте 49 лет, предположительно причиной смерти послужило нарушение сердечного ритма.

В отличие от пациентов с врожденной формой МД1 только у 15 (65,2%) пациентов обращали на себя внимание множественные микроаномалии развития: вытянутое лицо, гипотрофия височной мускулатуры, микрогнатия, ретрогнатия, тонкие губы, аркообразное небо, неправильный прикус, оттопыренные уши, маленькие уши (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Фенотипические особенности пациентов с детской формой МД1

При проведении соматического осмотра обращали на себя внимание следующие особенности. Повышенная масса тела была у 3 (13%) пациентов, ожирение – у 1 (4,3%). Неправильный прикус был у 16 (69,6%) пациентов. Ранняя андрогенная алопеция была обнаружена у 7 (30,4%). При осмотре кожных покровов у 10 (43,5%) пациентов был выявлен дистальный гипергидроз, у 5 (21,7%) – единичные гиперпигментные пятна, у 2 (8,7%) – невусы, у 2 (8,7%) множественные родинки, у 1 (4,3%) – фолликулярный гиперкератоз.

## **Клиническая характеристика пациентов со взрослой формой МД1**

Данную группу составили 29 пациентов со взрослой и 6 пациентов с поздней формой МД1. На основании анамнестических данных 16 (45,7%) пациентов до постановки верного диагноза наблюдались с диагнозом «поясно-конечностная мышечная дистрофия», 6 (17,1%) – миастения гравис, 2 (5,7%) – недистрофическая миотония Томсена, 2 (5,7%) – болезнь двигательного нейрона.

Среди пациентов со взрослой формой 1 (2,9%) пациент закончил 8 классов общеобразовательной школы, 1 пациент – 10 классов. Среднее специальное образование получили 13 (37,1%) пациентов, а 20 (57,1%) пациентов получили высшее образование. На момент проведения исследования всего 14 (40%) пациентов продолжают свою профессиональную деятельность.

В браке состояли 22 (62,9%) пациента. У 24 (68,6%) пациентов есть дети, среди этих больных у 5 матерей дети умерли в периоде новорожденности.

Для пациентов со взрослой МД1 было характерно наличие таких первых симптомов, как миотония кистей (62,9%), слабость мышц шеи и нижних конечностей (34,3%), слабость верхних конечностей, катаракта и ПДС (25,7%). Первое клиническое проявление в виде изолированной катаракты отмечалось у 4 (11,4%) пациентов, а у 5 (14,3%) пациентов катаракта возникала в сочетании с другим симптомом. У 7 (20%) пациентов андрогенная алопеция была одним из первых симптомов МД1.

В группе пациентов со взрослой формой наиболее часто обнаруживались мышечные симптомы в виде слабости мимической мускулатуры, мышц шеи, верхних и нижних конечностей, гипорефлексии, мышечной гипотонии, а также ПДС и утомляемость, нарушение ритма и проводимости сердца. Пациенты со взрослой формой МД1 статистически чаще жаловались на дыхательные нарушения ( $p = 0,012$ ) и имели катаракту ( $p = 0,022$ ) по сравнению с пациентами с другими формами заболевания.

Лишь у 6 (17,1%) пациентов заболевание протекало стабильно, 4 из которых пациенты с поздней формой МД1. В течение исследования умер один пациент в возрасте 70 лет, причина смерти не установлена.

При проведении общеклинического осмотра у 11 (31,4%) пациентов были выявлены микроаномалии развития. Повышенная масса тела была у 11 (31,4%) пациентов, у 6 (17,1%) – ожирение. Неправильный прикус был у 16 (45,7%) пациентов. Ранняя андрогенная алопеция была у 15 (42,9%) пациентов. Среди кожных проявлений у 7 (20%) пациентов был выявлен дистальный гипергидроз, у 4 (11,4%) – множественные родинки и единичные гиперпигментные пятна, у 3 (8,6%) – невусы и фолликулярный гиперкератоз, у 1 (2,9%) – нейродерматит.

## **Данные неврологического осмотра у пациентов с разными формами МД1**

Слабость мимической мускулатуры отмечена у всех пациентов с врождённой формой МД1, у 87% – с детской и у 82,9% – со взрослой. Гипотрофия височных мышц выявлена у 92,9%, 78,3% и 85,7% пациентов, соответственно. Бульбарные нарушения наиболее выражены при врождённой форме: дизартрия наблюдалась у 100%, дисфония – у 71,4%, дисфагия – у 35,7% больных. У пациентов с детской формой частота дизартрии и дисфонии составляла 65,2% и 34,8%, со взрослой – 60% и 42,9% соответственно.

Контрактуры чаще отмечались в голеностопных суставах (85,7% – врожденная форма, 65,2% – детская, 68,6% – взрослая). Деформация стоп выявлена у 85,7% пациентов с врожденной МД1. Мышечный тонус был снижен у 92,9% пациентов с врожденной

формой, у 60,9% – с детской и у 65,7% – с взрослой. Сухожильные рефлексы чаще отсутствовали или были снижены, особенно в нижних конечностях. Дистальная мышечная слабость наблюдалась у 85,7% пациентов с врожденной МД1, у 73,9% с детской МД1 и у 77,1% со взрослой формой. Проксимальная слабость чаще встречалась при врожденной форме (57,1% – в верхних конечностях, 42,9% – в нижних). А у 3 (13%) пациентов с детской и 3 (8,6%) со взрослой МД1 по результатам неврологического осмотра обнаружен преимущественно проксимальный паттерн слабости.

Среди миотонических феноменов наиболее часто у пациентов с МД1 выявлялась миотония кистей и языка. Миотония кистей обнаружена у 50% пациентов с врожденной МД1, у 78,3% с детской и у 62,9% со взрослой формой. Миотония языка у пациентов с врожденной и детской формами заболевания встречались в аналогичном проценте, а у пациентов со взрослой – в 54,3%. Симптом мышечного валика чаще встречался при детской (47,8%) и взрослой (45,7%) формах. Гипотрофии дистальных мышц чаще выявлялись у пациентов со взрослой формой (71,4%), среди пациентов с врожденной и детской формой – в 42,9% 52,2%, соответственно. Гипотрофии проксимальных и плече-лопаточных мышц было более типично для пациентов с детской формой МД1 (17,4%).

Неврологическая симптоматика при МД1 варьирует в зависимости от формы заболевания. Наиболее тяжелые проявления характерны для врожденной формы, включая генерализованную мышечную слабость, бульбарные нарушения и контрактуры. При детской и взрослой формах преобладают дистальные гипотрофии, миотонические феномены и умеренные двигательные расстройства.

При оценке мышечных симптомов с помощью шкалы MIRS (Рисунок 3) наибольшая выраженность мышечной слабости наблюдается у пациентов с врожденной МД1.

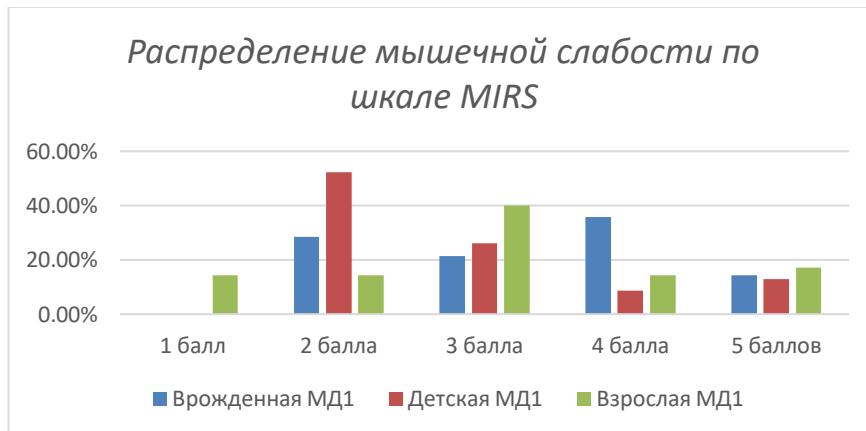


Рисунок 3 – Распределение мышечной слабости по шкале MIRS у пациентов с разными формами МД1 ( $p = 0,079$ )

При проведении анализа была выявлена взаимосвязь между степенью тяжести мышечных нарушений и возрастом пациентов, длительностью заболевания, что подтверждает проградиентное течение МД1 ( $p = 0,010$ ,  $p = 0,006$ ).

### Соматические симптомы у пациентов с МД1

Частота сердечно-сосудистой патологии у пациентов с разными формами МД1 представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Частота нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с разными формами МД1

Форма Симптом	Врожденная (n = 14)	Детская (n = 23)	Взрослая (n = 35)	p
АВ-блокада I степени, %	28,6	21,7	22,9	0,935
АВ-блокада II степени Мобитц I, %	0	8,7	8,6	0,697
АВ-блокада III степени, %	0	0	2,9	0,602
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, %	35,7	26,1	11,4	0,105
Полная блокада правой ножки пучка Гиса, %	14,3	0	11,4	0,262
Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса, %	7,1	0	5,7	0,582
Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, %	14,3	0	11,4	0,262
Удлинение интервала QT, %	0	4,3	2,9	0,854
Мерцательная аритмия, %	0	4,3	2,9	0,721
Синусовая аритмия, %	35,7	39,1	20	0,214

Наиболее часто среди нарушений проводимости и ритма сердца у пациентов с МД1 выявлялась АВ-блокада I степени, неполная блокада правой ножки пучка Гиса и синусовая аритмия. При этом статистически значимой разницы между разными формами МД1 не выявлено.

Количественная характеристика вентиляционной функции и её патологических изменений у пациентов с различными формами МД1 представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Частота дыхательных нарушений у пациентов с разными формами МД1

Форма Симптом	Врожденная (n = 14)	Детская (n = 23)	Взрослая (n = 35)	p
ЖЕЛ<70, %	28,6	21,7	22,9	0,691
Низкий кашлевой толчок, %	50	30,4	51,4	0,382
Опросник Respicheck (5 и более баллов), %	14,3	34,8	20	0,341
Рецидивирующие заболевания бронхолегочной системы, %	35,7	21,7	20	0,537

Пояснения к таблице: ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

Несмотря на то, что пациенты со взрослой формой чаще жаловались на проблемы с дыханием, статистически значимой разницы по частоте дыхательных нарушений среди пациентов с разными формами не выявлено.

Клинико-офтальмологические характеристики пациентов с разными формами МД1 систематизированы в таблице 4.

Таблица 4 – Частота офтальмологических нарушений у пациентов с разными формами МД1

Форма Симптом	Врожденная (n = 14)	Детская (n = 23)	Взрослая (n = 35)	p
Катаракта, %	0	13	42,9	<b>0,002</b>
Вторичная катаракта, %	7,1	4,3	20	0,229
Предкатаракта, %	21,4	4,3	8,6	0,281
Факосклероз, %	7,1	8,7	2,9	0,517
Миопия, %	21,4	30,4	22,9	0,765
Гиперметропия, %	64,3	8,7	20	<b>0,000</b>
Астигматизм, %	28,6	17,4	20	0,744
Амблиопия, %	7,1	4,3	0	0,246
Пресбиопия, %	0	4,3	5,7	0,647
Дистрофия роговицы, %	0	4,3	2,9	0,854
Макулодистрофия, %	7,1	4,3	5,7	0,519

Форма Симптом	Врожденная (n = 14)	Детская (n = 23)	Взрослая (n = 35)	p
Хориоретинальная дистрофия, %	7,1	0	11,4	0,327
Патология зрительного нерва, %	7,1	0	0	0,194
Глаукома, %	0	0	2,9	0,602

У пациентов с врожденной МД1 наиболее часто выявлялись такие офтальмологические нарушения, как гиперметропия (p=0,000), в то время как у пациентов со взрослой формой на первый план выходила катаракта (p=0,002).

Распределение гастроинтестинальных симптомов среди разных форм МД1 приведено в таблице 5.

Таблица 5 – Частота нарушений со стороны ЖКТ у пациентов с разными формами МД1

Форма Симптом	Врожденная, n = 14	Детская, n = 23	Взрослая, n = 35	p
Констипация, %	35,7	21,7	28,6	0,689
Периодическая тошнота, %	14,3	13	14,3	0,169
Изжога, %	7,1	13	40	<b>0,022</b>
Диарея, %	35,7	21,7	22,9	0,675
Абдоминальные боли, %	21,4	39,1	20	0,213
Метеоризм, %	35,7	8,7	25,7	0,137
Энкопрез, %	21,4	4,3	0	<b>0,016</b>
Недостаточность питания, %	7,1	0	5,7	

Пациенты со взрослой формой МД1 статистически чаще жаловались на изжогу (p = 0,022), а у пациентов с врожденной МД1 чаще, чем у других пациентов выявлялся энкопрез (p = 0,016).

Эпидемиологические характеристики урогенитальной дисфункции у пациентов с разными формами МД1 представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Частота урогенитальных нарушений у пациентов с разными формами МД1

Форма Симптом	Врожденная, n = 14	Детская, n = 23	Взрослая, n = 35	p
Энурез, %	21,4	17,4	14,3	0,768
Учащенное мочеиспускание, %	0	8,7	29	0,198
Жалобы на эректильную дисфункцию, %	14,3	13	5,7	0,121
Нарушение менструального цикла, %	50	0	53	<b>0,035</b>
Миома матки, %	16,7	0	53	<b>0,044</b>

У пациенток со взрослой формой МД1 статистически значимо чаще выявлялась миома матки (p = 0,044).

### Лабораторная диагностика у пациентов с разными формами МД1

Лабораторные данные выявили повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) у 35,7% пациентов с врожденной МД1, у 60,9% — с детской и у 37,1% — с взрослой формой. Максимальные значения КФК составили: 481 Ед/л при врожденной форме (2.5× выше нормы), 620 Ед/л при детской (3.2× выше нормы), 1010 Ед/л при взрослой (5.2× выше нормы).

нормы). Статистически значимых различий между группами не обнаружено, однако выявлена корреляция между активностью КФК и тяжестью мышечной слабости по шкале MIRS ( $p = 0,006$ ). Дополнительные лабораторные параметры и их отклонения от референсных значений систематизированы в таблице 7.

Таблица 7 – Частота изменений биохимических показателей у пациентов с МД1

Форма Отклонения	Врожденная, n = 14	Детская, n = 23	Взрослая, n = 35	p
Повышение КФК, %	35,7	65,2	51,4	0,162
Повышение ЛДГ, %	57,1	30,4	48,6	0,447
Повышение трансаминаз, %	28,6	21,7	48,6	0,142
Повышение холестерина, %	7,1	4,3	42,9	<b>0,028</b>
Повышение триглицеридов, %	0	13	37,1	<b>0,009</b>
Повышение гликированного гемоглобина, %	0	4,3	14,3	0,315
Повышение ТТГ, %	7,1	8,7	0	0,120
Снижение Т4, %	35,7	26,1	8,6	<b>0,031</b>
Повышение паратиреоидного гормона, %	14,3	13	11,4	0,380

Пациенты со взрослой формой заболевания статистически чаще демонстрировали изменения в липидограмме, а именно повышение уровня холестерина и триглицеридов ( $p=0,028$  и  $p=0,009$ ). А среди пациентов с врожденной МД1 чаще наблюдалось снижение уровня гормона Т4 ( $p=0,031$ ).

### Когнитивные и эмоциональные нарушения у взрослых пациентов с МД1

Оценка когнитивных функций проведена 60 пациентам, из них 24 (40%) женщины и 36 (60%) мужчин, средний возраст пациентов –  $37 \pm 12,4$  лет. В группу контроля вошло 22 здоровых человека: 14 женщин и 8 мужчин, средний возраст которых составил  $30,9 \pm 10,3$ .

Среди обследуемых у 8 (13,3%) была врожденная МД1, у 19 (31,7%) – детская, у 33 (55%) – взрослая. У пациентов с разными формами МД1 была определена статистически значимая разница возраста при включении в исследование ( $p = 0,000$ ).

Исследование показало, что пациенты со взрослой МД1 были статистически значимо старше, чем пациенты с детской и врожденной формами. Однако на момент проведения исследования возрастные различия между группами не наблюдались. Группа врожденной МД1 имела наибольшую продолжительность болезни по сравнению с другими формами.

Профессиональная активность зафиксирована у 23 (38,3%) обследованных. Наибольшую группу среди работающих пациентов формируют представители интеллектуальных профессий, требующих высшего образования (учителя, врачи, инженеры, юристы) – 39,1%. Значительную долю также составляют работники сферы услуг (17,4% – ремонтные специальности; 13,1% – библиотечные работники) и представители других профессий (30,4% – водители, охранники, лаборанты).

Анализ семейного положения пациентов с МД1 выявил существенные различия в зависимости от времени дебюта заболевания. Среди обследованной выборки брачные отношения зарегистрированы у 31,7% пациентов, при этом все состоящие в браке лица принадлежали к группе со взрослой формой МД1. В противоположность этому, в подгруппе пациентов с врожденной формой МД1 не зафиксировано ни одного случая вступления в брак, что свидетельствует о статистически значимой ассоциации между ранним началом заболевания и ограничениями в социальной адаптации.

Результаты оценки когнитивного статуса показали, что пациенты во всех группах

имели более низкие баллы по сравнению с контрольной группой, а также были выявлены различия между формами МД1 (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты оценки общего когнитивного статуса по шкалам MoCa, MMSE, ACE-III у пациентов с разными формами МД1

Шкалы	Врожденная МД1 Me [Q1-Q3] (1)	Детская МД1 Me [Q1-Q3] (2)	Взрослая МД1 Me [Q1-Q3] (3)	p	p, post-hoc
MoCa	17 [15; 20]	26 [25; 28]	27 [24; 27]	<0,001*	p <sub>1-2,1-3</sub> <0,001
MMSE	22 [17; 26]	28 [27; 30]	28 [27; 29]	0,009*	p <sub>1-2</sub> = 0,008 p <sub>1-3</sub> = 0,003
ACE-III (общий балл)	75 [52; 82]	92 [87; 95]	93 [86; 96]	<0,001*	p <sub>1-2,1-3</sub> <0,001

Пояснения к таблице: MoCa – Монреальская шкала оценки когнитивных функций, MMSE – Краткая шкала оценки психического статуса), ACE-III – Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III.

Наиболее выраженные когнитивные нарушения наблюдаются у пациентов с врожденной формой МД1 по сравнению с другими формами и контрольной группой.

По результатам оценки когнитивного статуса нарушения обнаружены у 26 (43,3%) пациентов. Согласно результатам тестирования по Монреальской шкале когнитивные нарушения были выявлены у 7 (87,5%) пациентов с врожденной, у 6 (31,6%) с детской и у 13 (39,4%) со взрослой формой МД1, по краткой шкале оценки психического статуса – у 6 (75%) пациентов с врожденной, у 5 (26,3%) с детской и 13 (39,4%) со взрослой формой МД1. Таким образом, результаты оценки когнитивного статуса по этим шкалам у пациентов с разными формами МД1 были практически сопоставимы (Рисунок 4).

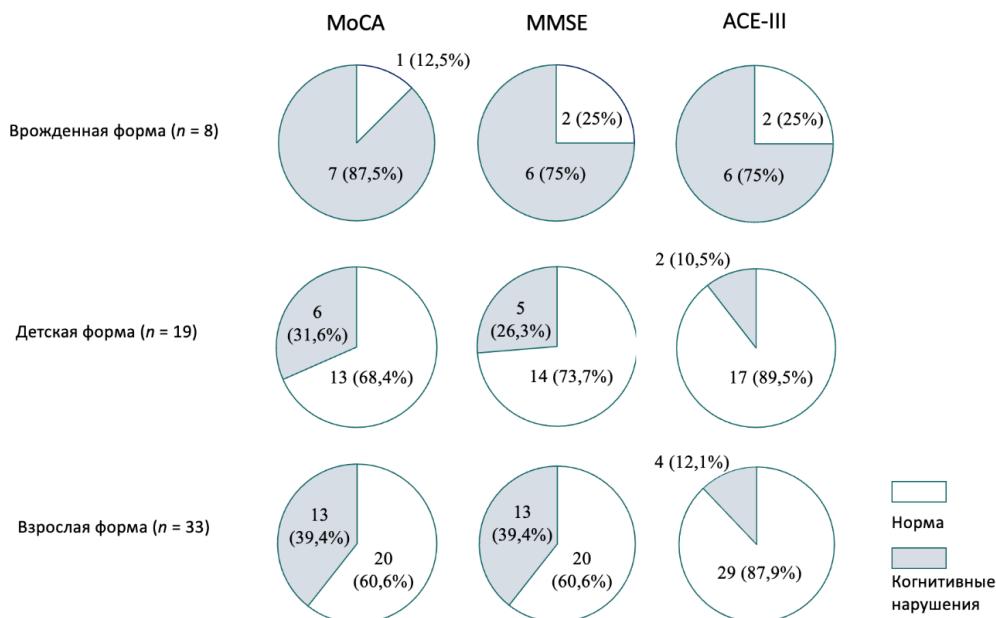


Рисунок 4 – Сопоставление частоты выявления когнитивных нарушений при оценке когнитивного статуса с помощью разных шкал.

С помощью Адденбрукской шкалы деменция диагностирована у 6 (75%) пациентов с врожденной формой, у 2 (10,5%) с детской формой, у 4 (12,1%) со взрослой формой. Таким образом, Адденбрукская шкала оказалась менее чувствительной шкалой у пациентов с детской и взрослой формами МД1 по сравнению с Монреальской шкалой и краткой шкалой оценки психического статуса. Различные домены когнитивных функций оценены с

помощью подразделов Адденбрукской шкалы и других тестов.

Наибольшие когнитивные нарушения характерны для врождённой формы МД1, затрагивая рабочую память, внимание и исполнительные функции.

Установлена статистически значимая отрицательная корреляция между длительностью МД1 и когнитивными функциями, оцененными по Адденбрукской шкале ( $R = -0,472$ ,  $p < 0,001$ ), краткой шкалой оценки психического статуса ( $R = -0,422$ ,  $p < 0,001$ ), Монреальской шкале ( $R = -0,512$ ,  $p < 0,001$ ), тесту 10 слов ( $R = -0,409$ ,  $p = 0,001$ ) и батареи лобных тестов ( $R = -0,335$ ,  $p = 0,009$ ). Возраст пациентов коррелировал только с показателями теста 10 слов ( $R = -0,263$ ,  $p = 0,017$ ) и лобных функций ( $R = -0,295$ ,  $p = 0,007$ ).

Проведенное исследование эмоционального статуса пациентов с МД1 выявило определенный профиль аффективных нарушений, характеризующийся выраженным преобладанием апатии (81,7%) над депрессивными (26,7%) и тревожными (13,3%) расстройствами.

Все исследуемые формы МД1 демонстрировали статистически значимо более высокие показатели апатии по сравнению с контрольной группой, однако значимых различий между формами заболевания не выявлено. Частота выявления апатии составляла 50% при взрослой форме против 75% при врожденной и детской формах (Рисунок 5).

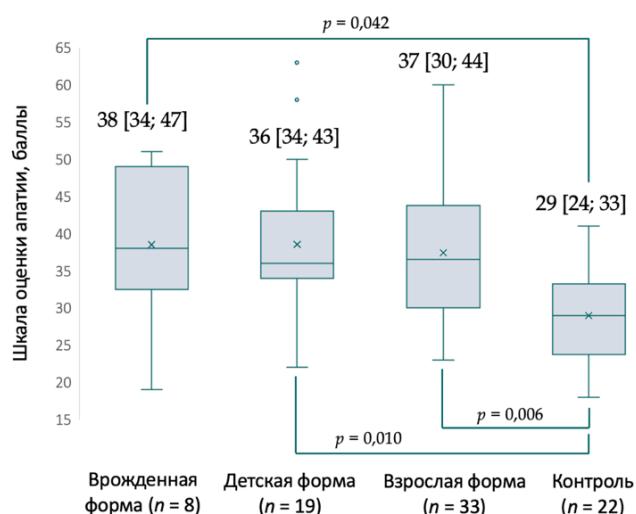


Рисунок 5 – Сопоставление различных форм заболевания с контролем по шкале оценки апатии по результатам непараметрического метода.

Выявлена взаимосвязь между когнитивными и эмоциональными нарушениями. Обнаружена обратная корреляция между количеством баллов по шкале апатии и всеми основными когнитивными шкалами: Адденбрукской шкале ( $R = -0,433$ ,  $p = 0,000$ ), MMSE ( $R = -0,380$ ,  $p = 0,000$ ), Монреальской шкале ( $R = -0,420$ ,  $p = 0,000$ ), а также по тесту запоминания 10 слов ( $R = -0,441$ ,  $p = 0,000$ ). Депрессивная симптоматика (по HADS и шкале Гамильтона) также отрицательно коррелировала с выполнением батареи лобных тестов ( $R = -0,353$ ,  $p = 0,001$  и  $R = -0,336$ ,  $p = 0,002$  соответственно) и оценкой по Монреальской шкале ( $R = -0,227$ ,  $p = 0,044$ ). Выявленные нейропсихологические взаимосвязи не зависели от степени мышечной слабости.

### **Нарушения развития и эмоциональные нарушения у пациентов детского возраста с МД1**

Всего в исследовании участвовали 13 детей, 6 из которых с врожденной и 7 детской формой. В исследование вошли 5 мальчиков и 8 девочек, средний возраст которых на момент исследования был  $11,1 \pm 4,8$  лет. Средний возраст дебюта МД1 пациентов с детской

формой составил  $8,3 \pm 3,4$  лет. Средняя длительность заболевания детей с врожденной формой была  $8,2 \pm 4,4$  лет, а пациентов с детской МД1 –  $5,7 \pm 3,8$  лет.

У 5 (83,3%) из 6 пациентов с врожденной формой МД1 отмечалось нарушение развития в психо-речевой сфере. У 2 (33,3%) пациентов с врожденной формой МД1 на основании клинического осмотра была выявлена умственная отсталость. 2 (33,3%) детей с врожденной МД1 демонстрировали нарушение развития экспрессивной и рецептивной речи и языка. Этим 4 детям не удалось провести оценку по когнитивным шкалам из-за коммуникативных нарушений. На основании диагностических критерииев DSM-V РАС было выявлено у 1 (16,7%) пациента.

СДВГ (невнимательный тип) на основании критерииев DSM-V был диагностирован у 4 пациентов с детской формой и у 1 пациента с врожденной МД1.

Несмотря на частое описание интеллектуальных нарушений среди пациентов с детской формой МД1, все пациенты из данной группы демонстрировали удовлетворительные показатели в социальной, бытовой и учебной сферах.

Значимых эмоциональных нарушений, в частности депрессии и тревожного расстройства, по результатам тестирования не было выявлено ни в одной группе.

### **Результаты МРТ головного мозга взрослых пациентов с МД1**

МРТ головного мозга проведено 54 пациентам. Данные нейровизуализации показали наличие изменение МР-сигнала от белого вещества головного мозга у 41 (75,9%) пациента. Наиболее часто очаги локализовались в лобных отделах (44,4%), чуть реже – в теменных (38,9%) и височных (33,3%). Характерный для МД1 паттерн диффузного вовлечения белого вещества височных отделов обнаружен у 5 (9,3%) пациентов (Рисунок 6).

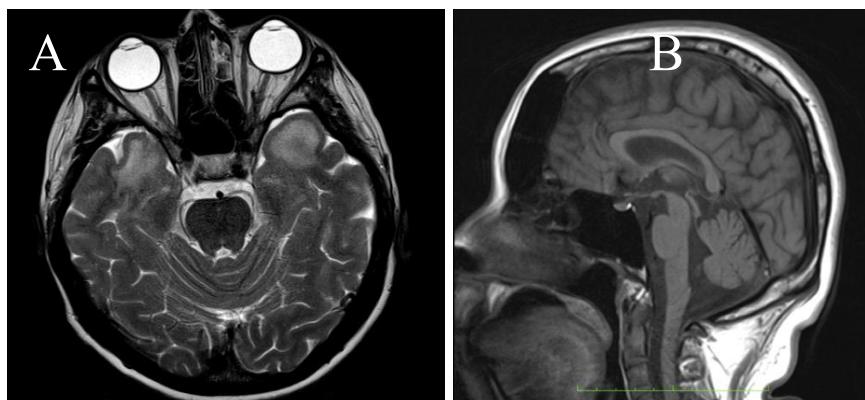


Рисунок 6. A – Аксиальный срез головного мозга на Т2 ВИ. Характерный паттерн изменения МР-сигнала от белого вещества височных долей у пациента с МД1. В - Сагиттальный срез головного мозга на Т2 ВИ.

У 39 (72,2%) пациентов очаги также выявлялись в перивентрикулярной области. Гиперинтенсивность белого вещества головного мозга оценивалась с помощью шкалы Фазекас (Fazekas). У 21 (38,9%) пациента выявлены изменения 1 стадии, у 15 (27,8%) – 2 стадии, а у 3 (5,6%) изменения достигли 3 стадии. Взаимосвязи между изменением МР-сигнала от белого вещества головного мозга и когнитивными и эмоциональными изменениями, возрастом, формой и длительностью МД1 не выявлено.

Признаки глобальной церебральной атрофии, выявленные с помощью шкалы GCA, были выявлены у 29 (53,7%) пациентов, височных долей по шкале МТА – у 18 (33,3%), теменных долей по шкале Koedam – у 7 (13%).

Выраженность атрофии серого вещества в соответствии со шкалой GCA не была связана с когнитивными нарушениями пациентов. Однако, была выявлена обратная корреляция между баллом по шкале МТА и баллом, полученным результатам тестирования

исполнительных функций с помощью батареи лобных тестов ( $R = -0,296$ ,  $p = 0,032$ ). Между степенью атрофии серого вещества по GCA и возрастом пациентов выявлена прямая корреляция ( $R = 0,292$ ,  $p = 0,034$ ), достоверной разницы между разными формами не было.

Между степенью атрофии серого вещества головного и эмоциональными нарушениями обнаружена взаимосвязь. Так выявлена прямая корреляция между баллом по шкале МТА и баллом по шкале депрессии Гамильтона ( $R = 0,373$ ,  $p = 0,006$ ) и шкале апатии ( $R = 0,334$ ,  $p = 0,016$ ), а также между баллом по шкале GCA и апатией ( $R = 0,427$ ,  $p = 0,001$ ).

Не обнаружено значимых различий между степенью атрофии серого вещества головного мозга и длительностью течения, и формой МД1.

### Результаты МРТ головного мозга у детей с МД1

Всем 13 детям проведена МРТ головного мозга в стандартных режимах. У всех 6 детей с врожденной формой МД1 были выявлены изменения в головном мозге по результатам нейровизуализации. Очаги в белом веществе были выявлены у 66,7%, в том числе, перивентрикулярной локализации (50%), лобной и височной (33,3%), теменной и затылочной (16,7%). Типичный для МД1 паттерн в виде диффузного вовлечения белого вещества височных отделов не обнаружен ни у одного пациента с врожденной МД1.

Признаки атрофии серого вещества головного мозга при оценке по шкале GCA выявлены у 66,7% пациентов с врожденной формой.

Для пациентов с детской МД1 не было характерно поражение серого и белом вещества головного мозга.

При оценке нарушений развития у детей с МД1 не было обнаружено взаимосвязи с атрофией коры по шкале GCA ( $p=0,079$ ). Также не обнаружено взаимосвязи между наличием нарушений развития и выраженностью изменения МР-сигнала от белого вещества, оцененной по Fazekas ( $p=0,064$ ).

### Повышенная дневная сонливость, утомляемость и расстройства сна у взрослых с МД1

Проведена оценка 48 взрослых пациента, из которых 19 (39,6%) женщин и 29 (60,4%) мужчин. Средний возраст пациентов составил  $39,8 \pm 11,2$  лет, а средняя длительность заболевания –  $16,4 \pm 10,4$ . Среди обследуемых было 4 (8,3%) пациента с врожденной формой, 13 (27,1%) пациентов с детской формой и 31 (65,6%) – со взрослой формой МД1.

Ожирение 1 степени имело место у 7 (14,6%) пациентов, сахарный диабет (СД) 2 типа диагностирован 4 (8,3%). У 29 (60,4%) пациентов при общеклиническом осмотре выявлено нарушение прикуса и аномалии строения нижней челюсти.

Для оценки риска развития СОАС пациенты были протестированы с помощью опросника STOP-BANG. ПСГ подтвердила СОАС у всех пациентов со средним и высоким риском, у пациентов с низким риском СОАС выявлен у 18 (37,5%) пациентов (Рисунок 7).

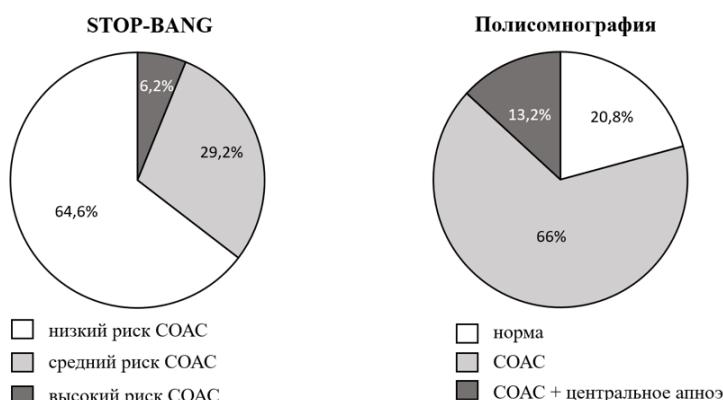


Рисунок 7 – Распределение ночного апноэ согласно данным опросника STOP-BANG и по результатам ПСГ

Согласно полученным данным, СОАС был верифицирован у 79,2% обследованных. СОАС легкой степени выраженности, при котором индекс апноэ-гипопноэ находится в пределах от 5 до 14, диагностирован 12 (31,6%) пациентам, средней при индексе апноэ-гипопноэ от 15 до 29 – у 15 (39,5%), тяжелой при индексе апноэ-гипопноэ более 29 – у 11 (28,9%). Среди пациентов с СОАС у 12 (31,6%) также обнаружена ночная гипоксемия. У 10 (26,3%) пациентов СОАС сочетался с REM-зависимым апноэ сна, а у 15 (39,5%) – с позиционно-зависимым. Длительность заболевания не влияла на наличие и тяжесть ночного апноэ.

У 2 (4,2%) пациентов СОАС было единственным проявлением заболевания, а у 6 (12,5%) – было при отсутствии мышечной слабости.

Повышенная масса тела (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25$ ), обнаруженная у 16 (33,3%) пациентов, приводила к утяжелению ночного апноэ ( $p < 0,001$ ). 60% пациентов, страдающих ожирением ( $ИМТ \geq 30$ ), демонстрировали тяжелую выраженную СОАС. У пациентов с нормальной массой тела обнаруживалось апноэ легкой (28,9%) и средней (39,5%) степени. Ночная гипоксемия выявлена в 75% у пациентов с избыточной массой тела, при этом у пациентов с нормальным ИМТ всего в 15%.

Наличие ночного апноэ не влияло на когнитивный и эмоциональный статус пациентов.

Бульбарные нарушения, аномалии строения нижней челюсти и прикуса значимо не влияли на наличие ночного апноэ. При этом выявлена взаимосвязь между степенью тяжести СОАС и выраженной мышечной слабости, которая была оценена по шкале MIRS ( $p = 0,035$ ), и слабостью мышц шеи, которая оценивалась по шкале MRS ( $p = 0,006$ ).

Нарушения структуры сна у пациентов с МД1 включают увеличение продолжительности первой стадии, уменьшение второй стадии сна и снижение индекса эффективности сна. Различий в архитектуре сна между разными формами не обнаружено. Длительность заболевания значимо не влияли на архитектуру сна пациентов МД1.

Не было получено корреляции между архитектурой сна, уровнем сатурации кислорода, эпизодами десатурации и когнитивными и эмоциональными нарушениями. Обнаружена прямая корреляция между баллом по шкале функциональной активности DM-ACTIV и уровнем насыщения крови кислородом ( $R = 0,385$ ,  $p = 0,014$ ).

Не выявлено взаимосвязей между нарушениями архитектуры сна, уровнем сатурации кислорода в крови, наличием эпизодов десатурации и ПДС и утомляемостью.

В таблице 9 продемонстрированы отличия в показателях длительности фаз при СОАС и без него. При наличии СОАС наблюдалось удлинение первой стадии сна и увеличение индекса микроактивации.

Таблица 9 – Оценка архитектуры сна у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и без него

Шкала оценки	Синдром обструктивного апноэ сна		P
	Нет	Есть	
Длительность 1 стадии, %	8,9 [6,8; 13,0]	15,3 [12,1; 22,4]	<b>0,008</b>
Длительность 2 стадии, %	36,3 [34,4; 42,4]	34,4 [27,7; 40,8]	0,175
Длительность REM стадий сна, %	22,7 [16,9; 23,8]	23,4 [19,5; 26,2]	0,233
Глубокие стадии сна, %	30,7 [21,5; 33,3]	23,1 [17,8; 28,3]	0,167
Индекс эффективности сна, %	92,6 [82,4; 94,3]	84,5 [71,8; 91,4]	0,081
Индекс микроактивации, %	17,2 [12,2; 18,2]	25,5 [20,2; 34,7]	<b>0,005</b>

Ночная гипоксемия также влияла на структуру сна. При наличии ночной гипоксемии увеличивалась длительность первой стадии сна ( $p = 0,004$ ) и индекс микроактивации ( $p = 0,000$ ), и снижался индекс эффективности сна ( $p = 0,016$ ).

Ночная гипоксемия была обнаружена у 81,8% пациентов с тяжелым СОАС и лишь у 20% с СОАС средней степени тяжести.

Проведенное исследование выявило относительно низкую частоту двигательных нарушений во время сна у пациентов с МД1: у 5 (10,4%) диагностирован синдром периодических движений во сне, у 2,1% – синдромом беспокойных ног.

ПДС и утомляемость отмечалась у 31 (64,6%) и 34 (70,8%) пациентов, соответственно. В дебюте заболевания данные симптомы были у 9 (18,8%) пациентов, у 2 (4,2%) были единственными симптомами болезни.

Не выявлено взаимосвязи между количеством баллов по шкале сонливости Эпворта (ESS), шкале градации степени усталости (FSS) и формой МД1, возрастом пациентов. При этом обнаружена прямая корреляция между длительностью заболевания и повышенной утомляемостью ( $R = 0,329$ ,  $p = 0,047$ ), ПДС ( $R = 0,494$ ,  $p = 0,002$ ).

Наличие ночного апноэ и гипоксемии не влияло на результаты шкал ESS и FSS.

Пациенты с сопутствующими метаболическими нарушениями чаще испытывают ПДС и утомляемость: выявлена корреляция между СД 2 типа с баллом по шкале ESS и FSS ( $p = 0,023$  и  $p = 0,018$ , соответственно).

Наличие избыточной массы тела у пациентов с МД1 оказывала влияние на утомляемость по шкале FSS ( $p = 0,023$ ), при этом взаимосвязи с ПДС выявлено не было.

Повышенная утомляемость, оцененная с помощью шкалы FSS, положительно коррелирует с баллом по шкале тревоги Бека ( $R = 0,581$ ,  $p = 0,000$ ), депрессии Гамильтона ( $R = 0,606$ ,  $p = 0,000$ ), субтесту HADS для тревоги ( $R = 0,382$ ,  $p = 0,021$ ) и депрессии ( $R = 0,800$ ,  $p = 0,000$ ). Между ПДС, оцененной с помощью шкалы ESS, выявлена корреляция только с баллом по шкале тревоги Бека ( $R = 0,367$ ,  $p = 0,022$ ).

### **Повышенная дневная сонливость, утомляемость и расстройства сна детей с МД1**

Всего обследовано 9 детей: 5 (55,5%) девочек, 4 (44,5%) мальчика, средний возраст которых составил  $11,7 \pm 2,7$  лет. 3 (33%) пациента было с врожденной МД1, 6 (67%) – с детской. Средняя длительность заболевания у детей с врожденной МД1 составила  $8,3 \pm 4,2$  лет, а у пациентов с детской –  $4,8 \pm 2,4$ .

Среди коморбидной соматической патологии у одной пациентки с врожденной формой МД1 был дефицит массы тела, снижение жизненной емкости легких до 50%, а также ортопедические осложнения в виде сколиотической деформации грудопоясничного отдела позвоночника и деформации грудной клетки. У 8 (88,9%) детей при осмотре отмечались аномалии строения нижней челюсти и прикуса. У 7 (77,8%) пациентов была повышенная утомляемость, у 4 (44,4%) – ПДС. У двоих пациентов повышенная утомляемость и ПДС были уже в дебюте заболевания.

Проведенная ПСГ у детей с МД1 ( $n = 9$ ) выявило комплекс нарушений сна, демонстрирующих значительное сходство с таковыми у взрослых пациентов. Наиболее выраженные изменения включали патологическую реорганизацию структуры сна, проявляющуюся достоверным увеличением относительной продолжительности 1-й стадии NREM-сна, уменьшением представленности 2-й стадии NREM-сна и снижением индекса эффективности сна. Респираторные нарушения во сне были зарегистрированы у 7 (78%) обследованных детей, при этом во всех случаях отмечался СОАС легкой степени (Рисунок

8).

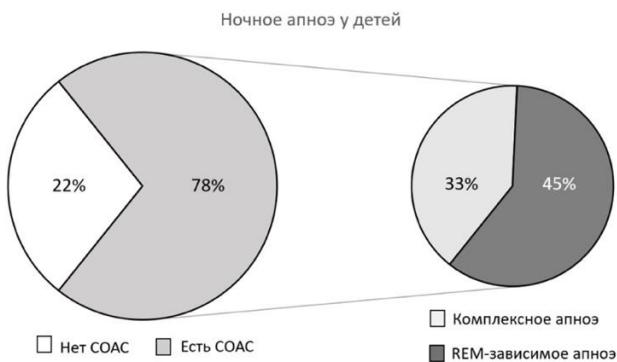


Рисунок 8 – Распределение ночного апноэ у детей с МД1.

У 89% пациентов отмечались минимальные проявления мышечных нарушений, соответствующие 2 баллам по шкале MIRS.

#### Оценка качества жизни у взрослых пациентов с МД1

Качество жизни и функциональная активность были оценены с помощью специализированных опросников и шкал у 59 взрослых пациентов с МД1. Среди обследуемых было 35 (59,3%) пациентов со взрослой МД1, 16 (27,1%) пациентов – с детской, 8 (13,6%) – с врожденной МД1. Средняя продолжительность заболевания составила  $15 \pm 10,8$  лет. Различные формы заболевания значимо не отличались между собой при оценке качества жизни.

Статистический анализ выявил достоверную корреляцию между степенью мышечных нарушений (по шкале MIRS) и показателями физического функционирования пациентов по опроснику SF-36 ( $p = 0,000$ ), но не с психическим.

Также у пациентов с более выраженной мышечной слабостью по шкале MIRS были более высокие баллы по опроснику INQoL ( $p = 0,000$ ), что свидетельствует о более низком качестве жизни. Пациенты с более выраженной мышечной слабостью (по шкале MIRS) имели более низкую функциональную активность по опроснику DM1-Active ( $p = 0,000$ ).

Мышечная слабость согласно шкале MIRS была связана с повышенной утомляемостью, оцененной по опроснику FSS ( $p = 0,002$ ), в отличии от ПДС (Таблица 10).

Таблица 10 – Взаимосвязь мышечной слабости, оцененной по шкале MIRS и повышенной дневной сонливости и утомляемости согласно шкалам ESS и FSS, соответственно

	Балл по MIRS					p	p, post-hoc
	1	2	3	4	5		
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]		
FSS	25 [18-29]	25 [19-30]	45 [27-60]	37 [29-42]	57 [34-63]	0,002	$p_{1-5} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,007$ $p_{2-5} = 0,000$
ESS	4 [3-7]	8 [3-11]	9 [6-12]	7 [4-9]	11 [9-14]	0,164	

Пояснения к таблице: MIRS – Шкала оценки мышечных нарушений, ESS – Шкала сонливости Эпвортса, FSS – Шкала градации степени тяжести усталости.

И ПДС, и утомляемость нарушали качество жизни пациентов (Таблица 11).

Таблица 11 – Взаимосвязь показателей дневной сонливости и повышенной утомляемости с опросниками качества жизни

Шкала оценки	FSS	ESS
SF-36 психическое функционирование	R = -0,621, p = 0,000	R = -0,376, p<0,006
SF-36 физическое функционирование	R = -0,612, p = 0,000	R = -0,372, p<0,007
INQoL	R = 0,803, p = 0,000	R = 0,450, p = 0,000

Пояснения к таблице: SF-36 – Краткая форма оценки здоровья, INQoL – Индивидуальный опросник качества жизни для пациентов с нервно-мышечными заболеваниями, ESS – Шкала сонливости Эпворта, FSS – Шкала градации степени тяжести усталости.

Выявлена корреляция между длительностью заболевания и баллам по опроснику INQoL (R = 0,277, p = 0,034), DM1-Active (R = -0,424, p = 0,001), SF-36 (физическое функционирование) (R = -0,446, p = 0,001). Функциональная активность пациентов статистически значимо отражалась на качестве жизни пациентов. Таким образом, длительность заболевания влияла на качество жизни и физическое функционирование пациентов, но не влияла на психическое функционирование.

Связи когнитивных нарушений с качеством жизни пациентов не обнаружено, однако показана связь показателей эмоционального статуса со шкалами оценки общего благополучия (Таблица 12).

Таблица 12 – Влияние эмоциональных нарушений на качество жизни

Шкала оценки	Шкала тревоги Бека	HADS (тревога)	HADS (депрессия)	Шкала депрессии Гамильтона	Шкала апатии
SF-36 психическое функционирование	R = -0,533, p = 0,000	R = -0,570, p = 0,000	R = -0,671, p = 0,000	R = -0,486, p = 0,000	R = -0,609, p = 0,000
SF-36 физическое функционирование	R = -0,504, p = 0,000	p>0,05	R = -0,489, p = 0,000	p>0,05	R = -0,349, p = 0,010
INQoL	R = 0,589, p = 0,000	R = 0,393, p = 0,003	R = 0,719, p = 0,000	R = 0,545, p = 0,000	R = 0,498, p = 0,000

Пояснения к таблице: HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии), SF-36 – Краткая форма оценки здоровья, INQoL – Индивидуальный опросник качества жизни для пациентов с нервно-мышечными заболеваниями.

Полученные данные показывают, что эмоциональные нарушения значимо снижали физическое и психическое функционирование пациентов, а также негативно влияли на качество жизни пациентов.

### Выводы

1. Дистальная мышечная слабость обнаружена у 85,7% пациентов с врожденной МД1, у 73,9% с детской и у 77,1% со взрослой. Выявлена возможность наличия неклассического паттерна распределения мышечной слабости. У 13% пациентов с детской и 8,6% со взрослой МД1 обнаружен преимущественно проксимальный паттерн мышечной слабости.

2. При проведении соматического обследования пациентов при всех формах МД1 показана мультисистемность клинических проявлений. Наиболее часто среди кардиологических нарушений у пациентов с МД1 выявлялась АВ-блокада I степени, неполная блокада правой ножки пучка Гиса и синусовая аритмия. У пациентов с врожденной МД1 статистически чаще выявлялась гиперметропия (p=0,000), энкопрез (p = 0,016), снижение уровня гормона T4 (p=0,031), а у пациентов со взрослой МД1 – катаракта (p=0,002), изжога (p = 0,022), миома матки (p = 0,044), повышение уровня холестерина и триглицеридов (p=0,028 и p=0,009).

Для всех пациентов с врожденной МД1 в данной работе были характерны множественные микроаномалии развития («готическое» небо, полуптоз, вытянутая форма лица, микрогнатия, нарушение прикуса, «карпий» рот, изменением верхней губы по типу перевернутой буквы V).

3. В исследованной выборке наследование происходило: при врожденной МД1 по материнской линии – у 71,4%, при детской и взрослой форме по отцовской линии – у 56,5% и 37,1% пациентов, соответственно.

4. Для 43,3% взрослых пациентов с МД1 характерны нарушения всех когнитивных доменов, при этом наиболее выраженный когнитивный дефицит наблюдается у пациентов с врожденной формой. Самым частым вариантом эмоциональных расстройств является апатия, которая была выявлена у 81,7%, в то время как депрессия – у 26,7%, тревога – у 13,3%. Взаимосвязь с уменьшением объема серого вещества головного мозга показана только для апатии ( $R = 0,427$ ,  $p = 0,001$ ).

Для детей с МД1 характерно наличие СДВГ у 38,5%, нарушение развития речи и языка – у 15,4%, РАС – у 7,7%.

5. Наиболее распространенным вариантом расстройств сна при МД1 был СОАС, который был диагностирован у 78% детей и 79,2% взрослых пациентов. У 87,5% детей и 12,5% взрослых пациентов СОАС наблюдался при отсутствии мышечной слабости. Повышенная утомляемость выявлялась чаще (у 77,8% детей и 70,8% взрослых), чем ПДС (у 64,6 % взрослых и 44,4% детей).

6. У всех взрослых пациентов с МД1 отмечалось снижение качества жизни, оцененное с помощью специализированных опросников. Выраженность мышечных симптомов, эмоциональные нарушения (апатия, тревога и депрессия), ПДС, утомляемость и длительность заболевания влияли как на качество жизни, так и на функционирование пациентов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявление характерных микроаномалий развития во время осмотра детей может привести к улучшению диагностики врожденной формы МД1.
2. Ежегодное соматическое и неврологическое обследование пациентов с МД1 позволяет выявить ранние симптомы заболевания, минимизировать осложнения и улучшить качество жизни пациентов.
3. Ведение пациентов с МД1 должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов, включающей помимо невролога: физического терапевта, психолога, психиатра, сомнолога, кардиолога, ортопеда, гастроэнтеролога, офтальмолога, пульмонолога.
4. Рекомендовано проведение нейропсихологического тестирования для оценки когнитивного статуса и выявления эмоциональных нарушений, коррекция которых может улучшить качество жизни пациентов.
5. Всем пациентам с подтвержденным диагнозом МД1 рекомендовано проведение ПСГ для исключения нарушений дыхания во сне, в том числе, СОАС.

### Публикации по теме исследования:

1. Клементьева А. Г., **Ерохина Е. К.**, Шамтиева К. В., Мельник Е. А., Хробостова А. Н., Филипенко М. Б., Аракелян А. А., Петерс Т. В., Павликова Е. П. Кардиальные проявления при миотонической дистрофии 1 типа //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23. – №. 8. – С. 3999. DOI: [10.15829/1728-8800-2024-3999](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3999).
2. **Ерохина Е. К.**, Мельник Е. А., Шамтиева К. В., Владавец Д. В., Казаков Д. О., Курбатов С. А., Артемьева С. Б., Папина Ю. О. Проявления клинического полиморфизма

- миотонической дистрофии 1-го типа на примере двух семейных случаев //Педиатрия. – 2024. – Т. 103. – №. 1. – С. 174-179. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-174-179.
3. **Ерохина Е. К.**, Шамтиева К. В., Мельник Е. А., Казаков Д. О., Курбатов С. А., Павликова Е. П., Тихонова О. А., Влодавец Д. В., Мершина Е. А., Синицын В. Е. Когнитивные и эмоциональные нарушения у взрослых пациентов с миотонической дистрофией 1 типа //Нервно-мышечные болезни. – 2024. – Т. 14. – №. 2. – С. 12-24. DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-2-12-24.
4. **Ерохина Е. К.**, Мельник Е. А., Влодавец Д. В. Клинические особенности течения разных форм миотонической дистрофии 1-го типа //Русский журнал детской неврологии. – 2023. – Т. 18. – №. 1. – С. 22-37. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-1-20-35.
5. **Ерохина Е. К.**, Мельник Е. А., Лебедева Д. Д., Шамтиева К. В., Петерс Т. В., Павликова Е. П., Гепард В. В., Влодавец Д. В. Нарушения сна и утомляемость у пациентов с разными формами миотонической дистрофии 1-го типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – №. 8. – С. 62-67. DOI: 10.17116/jneuro20231230816.
- 6.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ИМТ – индекс массы тела  
КФК – креатинфосфокиназа  
ЛДГ – лактатдегидрогиназа  
МД1 – миотоническая дистрофия 1 типа  
МРТ – магнитно-резонансной томографии  
ПДС – повышенная дневная сонливость  
РАС – расстройство аутистического спектра  
СД – сахарный диабет  
СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности  
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ЦНС – центральная нервная система  
ACE – III – Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III  
DM1-Active  
DSM-V – диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам V издания  
ESS – Epworth Sleep Scale  
FSS – Fatigue Severity Scale  
GCA – Global cortical atrophy scale  
INQOL – Individualized Neuromuscular Quality of Life  
HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale  
MIRS – Muscular Impairment Rating Scale  
MMSE – Mini-Mental State Examination  
MTA – Medial temporal lobe atrophy score  
MoCa – Montreal Cognitive Assessment  
REM – rapid eye movement  
SF-36 – SF-36 Health Status Survey  
T4 – трийодтиронин