

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 ИИН 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 (РАС), 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 распространённым 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 немые мышечные 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

Продemonстрирована 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 немые мышечных симптомов. Алгоритмы включают в себя проведение определенных лабораторных тестов, инструментальной диагностики и осмотра 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, ночной 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 немускульные 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 обработке 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 ИИН.

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.; 8th 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, прошедших 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 исследовании.

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-anamnesticheskie данные включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-anamnesticheskie 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 ребенок (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 быстро прогрессирующая кардиомиопатия.

При проведении общеклинического осмотра у всех пациентов были выявлены множественные малые аномалии развития, среди которых: долихоцефалия, высокий лоб, гипертелоризм, западающая 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 курации. 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 немusечных симптомов. Катаракта и страбизм были диагностированы у 1 (4,3%) пациентов в начале заболевания. У 9 (30,4%) пациентов болезнь дебютировала с повышенной утомляемостью 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 симптомов. 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 врожденной 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 врожденной 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 рефлексy 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.

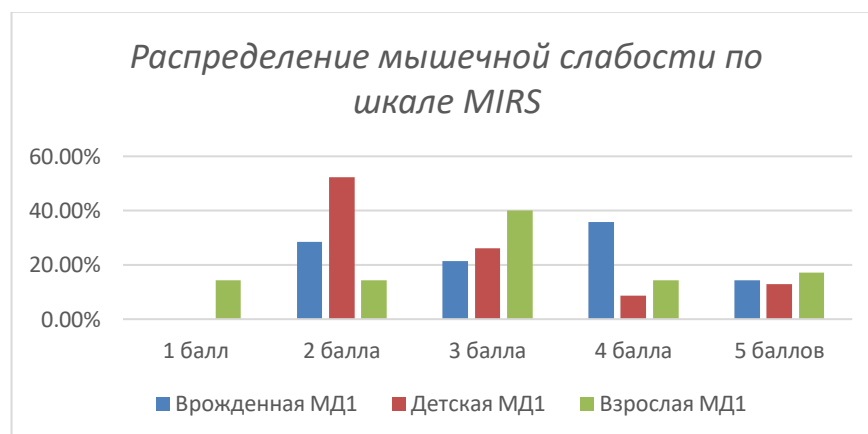


Рисунок 3 – Распределение мышечной слабости по шкале MIRS у пациентов с разными формами МД1 ($p = 0,079$)

При проведении анализа была выявлена взаимосвязь между степенью тяжести мышечных нарушений и возрастом пациентов, длительностью заболевания, что подтверждает прогредиентное 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, статистическим 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	0,002
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	0,000
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)	Р
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	Р
Констипация, %	35,7	21,7	28,6	0,689
Периодическая тошнота, %	14,3	13	14,3	0,169
Изжога, %	7,1	13	40	0,022
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	0,016
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	Р
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	0,035
Миома матки, %	16,7	0	53	0,044

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	0,028
Повышение триглицеридов, %	0	13	37,1	0,009
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	0,031
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 _{1-2,1-3} <0,001
MMSE	22 [17; 26]	28 [27; 30]	28 [27; 29]	0,009*	p ₁₋₂ = 0,008 p ₁₋₃ = 0,003
ACE-III (общий балл)	75 [52; 82]	92 [87; 95]	93 [86; 96]	<0,001*	p _{1-2,1-3} <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).

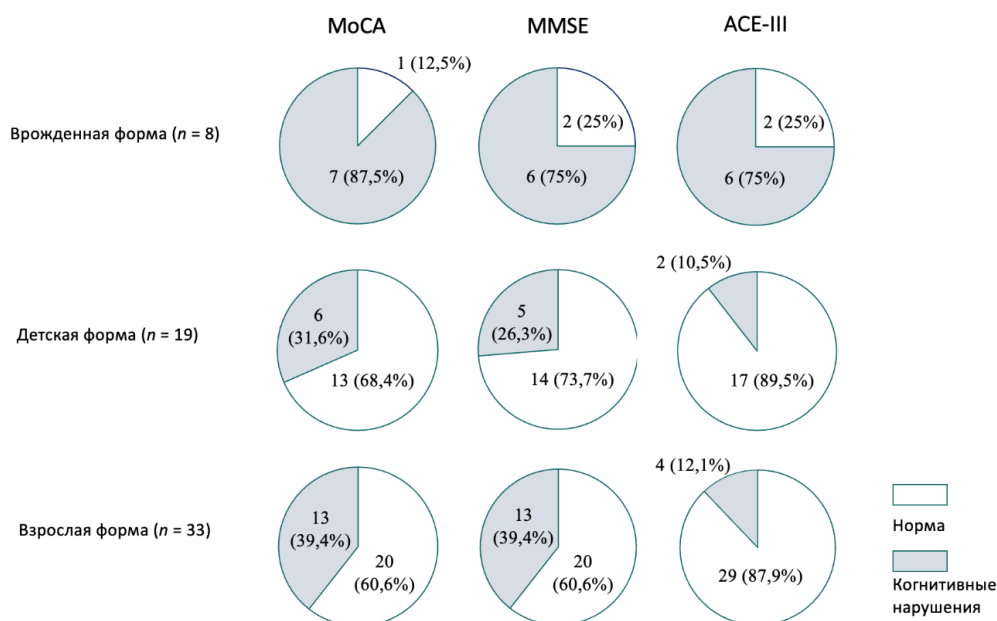


Рисунок 4 – Сопоставление частоты выявления когнитивных нарушений при оценке когнитивного статуса с помощью разных шкал.

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 врожденной 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 батарее 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).

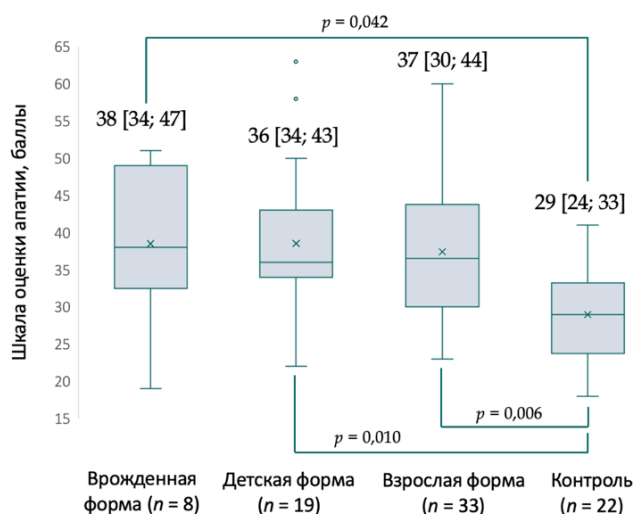


Рисунок 5 – Сопоставление различных форм заболевания с контролей по шкале оценки апатии по результатам непараметрического метода.

Выявлена взаимосвязь между когнитивными и эмоциональными нарушениями. Обнаружена обратная корреляция между количеством баллов по шкале апатии и всеми основным когнитивным шкалам: 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 критериев DSM-V PAC было выявлено у 1 (16,7%) пациента.

СДВГ (невнимательный тип) на основании критериев 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 изменения 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).

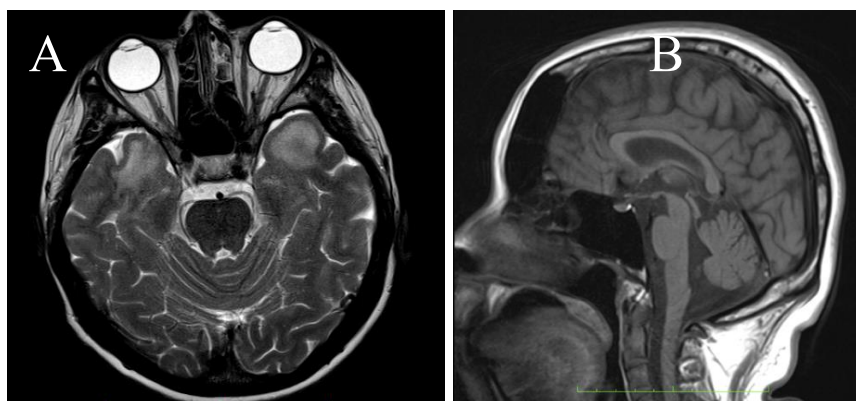


Рисунок 6. А – Аксиальный срез головного мозга на T2 ВИ. Характерный паттерн изменения МР-сигнала от белого вещества височных долей у пациента с МД1. В - Сагиттальный срез головного мозга на T2 ВИ.

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 MTA – 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 MTA 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).

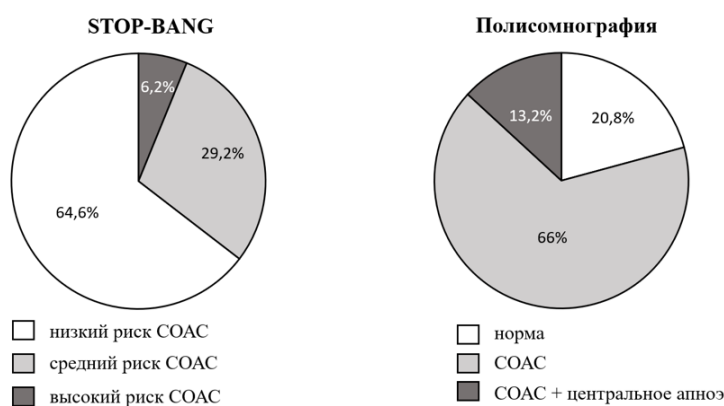


Рисунок 7 – Распределение ночного апноэ согласно данным опросника STOP-BANG и по результатам ПСГ

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) ≥ 25), обнаруженная у 16 (33,3%) пациентов, приводила к утяжелению ночного апноэ ($p < 0,001$). 60% пациентов, страдающих ожирением (ИМТ ≥ 30), демонстрировали тяжелую выраженность 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 выраженностью 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		Р
	Нет	Есть	
Длительность 1 стадии, %	8,9 [6,8; 13,0]	15,3 [12,1; 22,4]	0,008
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]	0,005

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 тяжести 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 ($R = 0,494$, $p = 0,002$).

Наличии 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 ($R = ,606$, $p = 0,000$), 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).

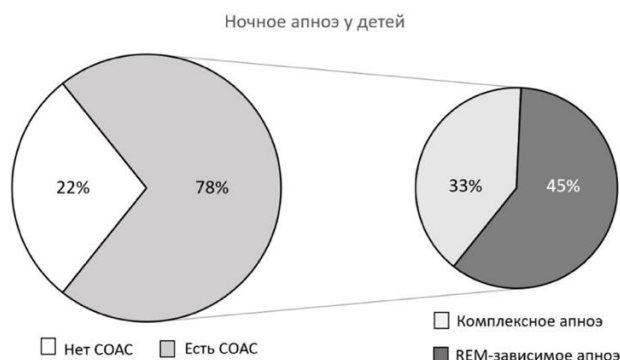


Рисунок 8 – Распределение ночного апноэ у детей с МД1.

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 отличие 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 Эпворта, 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 Т4 (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., Влодавец 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., Сеницын 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/jnevro20231230816.
 - 6.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ИМТ – индекс массы тела
КФК – креатинфосфокиназа
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
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