

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СУСЛОВ

Василий Михайлович

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ
ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ
МИОПАТИЯМИ

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия,
медико-социальная реабилитация

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
Пономаренко Геннадий Николаевич
член-корреспондент РАН,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук профессор

Руденко Дмитрий Игоревич
доктор медицинских наук доцент

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МИОПАТИИ: КЛИНИЧЕСКАЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	21
1.1 Патогенетическая и клиническая характеристика наследственных миопатий	21
1.1.1 Мышечная дистрофия Дюшенна	21
1.1.2 Мышечная дистрофия Беккера	24
1.1.3 Конечностно-поясные мышечные дистрофии	25
1.1.4 Врожденные миопатии	31
1.2 Клинические методы оценки динамики течения нервно-мышечных заболеваний	34
1.3 Клинические, лабораторные и нейровизуализационные маркеры повреждения скелетных мышц	36
1.4 Медицинская реабилитация пациентов с наследственными миопатиями	39
1.5 Концепция персонализированной реабилитации	48
1.6 Резюме	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1 Общая характеристика пациентов	52
2.2 Дизайн исследования	55
2.3 Базы исследования	57
2.4 Методы исследования	58
2.4.1 Клинические методы исследования	58
2.4.2 Антропометрические показатели	60

2.4.3 Оценка качества жизни.....	60
2.4.4 Психофизиологические методы.....	60
2.4.5 Инструментальные и функциональные методы	61
2.4.5.1 Магнитно-резонансная томография	61
2.4.5.2 Функциональная диагностика.....	63
2.4.6 Лабораторные методы	65
2.4.7 Оценка частоты и тяжести нежелательных явлений	65
2.4.8 Методы оценки эффективности.....	66
2.5 Наукометрический анализ методов МР при наследственных миопатиях	66
2.6 Методы медицинской реабилитации.....	67
2.7 Статистические методы	69
ГЛАВА 3. НАУКОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ МИОПАТИЯМИ...	72
3.1 Количественный анализ.....	72
3.2 Качественный анализ	75
3.3 Профиль реабилитационных технологий	85
ГЛАВА 4. МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА	86
4.1 Динамика клинико-функциональных показателей	86
4.2 Динамика антропометрических показателей	88
4.3 Динамика инструментальных показателей	89
4.3.1 Динамометрия	89
4.3.2 Функции внешнего дыхания.....	90
4.3.3 Электрокардиография, эхокардиография	91
4.3.4 Гониометрия	91

4.3.5 Количественная МРТ скелетных мышц	92
4.4 Динамика показателей качества жизни.....	97
4.5 Динамика психофизических показателей.....	98
4.6 Динамика лабораторных показателей.....	99
4.7 Сравнительный анализ потенциальных параметров-откликов	102
4.8 Корреляционный анализ связи признаков	103
4.9 Факторный анализ связи структуры признаков и оценка лечебных эффектов.....	106
4.10 Детерминанты эффективности	114
4.11 Оценка эффективности медицинской реабилитации	116
4.12 Оценка безопасности медицинской реабилитации	117
ГЛАВА 5. КОНЕЧНОСТНО-ПОЯСНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ.....	119
5.1 Динамика клинико-функциональных показателей.....	119
5.2 Динамика антропометрических показателей	122
5.3 Динамика инструментальных показателей	122
5.3.1 Динамометрия	122
5.3.2 Функции внешнего дыхания.....	123
5.3.3 Электрокардиография, эхокардиография	124
5.3.4 Гониометрия	125
5.3.5 Количественная МРТ скелетных мышц	125
5.4 Динамика показателей качества жизни.....	130
5.5 Динамика психофизических показателей.....	131
5.6 Динамика лабораторных показателей	132
5.7 Сравнительный анализ потенциальных параметров-откликов	134
5.8 Корреляционный анализ связи признаков	135

5.9 Факторный анализ связи структуры признаков и оценка лечебных эффектов.....	138
5.10 Детерминанты эффективности	147
5.11 Оценка эффективности медицинской реабилитации	149
5.12 Оценка безопасности медицинской реабилитации	150
ГЛАВА 6. ВРОЖДЕННЫЕ МИОПАТИИ.....	152
6.1 Динамика клинико-функциональных показателей	152
6.2 Динамика антропометрических показателей.....	155
6.3 Динамика инструментальных показателей	155
6.3.1 Динамометрия	155
6.3.2 Функции внешнего дыхания.....	156
6.3.3 Электрокардиография, эхокардиография	157
6.3.4 Гониометрия	158
6.3.5 Количественная МРТ скелетных мышц	158
6.4 Динамика показателей качества жизни.....	163
6.5 Динамика психофизических показателей.....	164
6.6 Динамика лабораторных показателей	165
6.7 Сравнительный анализ потенциальных параметров-откликов	167
6.8 Корреляционный анализ связи признаков	168
6.9 Факторный анализ связи структуры признаков и оценка лечебных эффектов.....	171
6.10 Детерминанты эффективности	179
6.11 Оценка эффективности медицинской реабилитации	181
6.12 Оценка безопасности медицинской реабилитации.....	182
ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	185

ВЫВОДЫ	192
РЕКОМЕНДАЦИИ.....	194
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	196
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	197
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	201
Приложение А.....	242

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Наследственные миопатии (НМ) представлены группой наследственных генетических заболеваний, характеризующихся прогрессирующей слабостью, атрофией мышц и их замещением жировой и фиброзной тканью [117, 188, 141]. Клиническая манифестация данных заболеваний нередко приходится на детский возраст, при этом их течение ассоциировано с ранним формированием инвалидности [124, 205, 246]. В структуре НМ выделяют подгруппы прогрессирующих мышечных дистрофий (ПМД) и врожденных миопатий (ВМ).

Среди ПМД наиболее распространенной нозологической формой является мышечная дистрофия Дюшенна (МДД), частота которой варьирует от 16,6 до 23,6 случая на 100000 новорожденных мальчиков [144]. В основе патогенеза данной формы лежит мутация в гене DMD, что обуславливает нарушение синтеза белка дистрофина [99]. Этот белок играет ключевую структурную роль, связывая внутриклеточный актиновый цитоскелет мышечного волокна с внешним внеклеточным матриксом [270]. Его отсутствие делает сарколемму уязвимой к повреждениям при повторяющихся циклах сокращения и расслабления, что влечет за собой прогрессирующую фиброзно-жировую дегенерацию мышечных волокон [151, 270].

Конечноностно-поясные мышечные дистрофии (КПМД) характеризуются большой фенотипической и генотипической гетерогенностью, разным возрастом дебюта, скоростью прогрессирования и общей тяжестью заболевания [86, 117, 135, 358]. Распространенность характеризуется высокой вариацией и составляет от 0,13 до 8,29 случаев на 100000 населения, в зависимости от формы заболевания [326, 233]. Патогенетическую основу данных заболеваний составляет дефект синтеза отдельных белков дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса (ДАГ) или сарколеммальных белков. Это сопровождается снижением стабильности мембраны миоцитов и запуском каскада вторичных патологических процессов,

включающих воспалительную реакцию, апоптоз мышечных волокон и постепенное формирование фиброзно-жировой дегенерации мышечной ткани [256, 317].

Врожденные миопатии – большая группа нервно-мышечных заболеваний (НМЗ), в основе патогенеза которых лежат генетически детерминированные дефекты структурных и/или функциональных компонентов миоцитов. Их распространенность составляет около 1 на 100000 новорожденных [191]. Изменение структуры миоцитов приводит к нарушению их нормального гистогенеза и сократительной способности, что клинически манифестирует с рождения в виде генерализованной мышечной гипотонии, диффузной слабости, наиболее выраженной в проксимальных отделах конечностей и задержки моторного развития [22, 140].

Ключевым синдромом при всех наследственных миопатиях является прогрессирующая мышечная слабость, что влечет за собой повышенную утомляемость, гиподинамию, нарастающую атрофию мышечных волокон, снижение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы, а нарушение биомеханики движения и вынужденное положение конечностей обуславливают развитие множественных сопутствующих ортопедических осложнений [117, 135, 358, 355]. Данные симптомы значительно снижают ежедневную двигательную активность, социальную адаптацию и качество жизни пациентов [103, 149, 225].

В настоящее время активно разрабатываются методы патогенетической терапии МДД, включающие генотерапевтические подходы, применение аденоассоциированных вирусных векторов для доставки микродистрофина в миоциты и редактирование генома [179, 152, 319]. Для некоторых форм, в частности при МДД, применяются современные патогенетические препараты. Однако данные методы имеют большое количество ограничений, включая возраст начала терапии и необходимость наличия специфических мутаций в гене DMD [179]. Возможности для патогенетической терапии других форм наследственных миопатий отсутствуют, либо исследования находятся на доклинических или ранних стадиях клинических исследований [117, 147, 158, 318].

Отсутствие специфического лечения и низкая эффективность симптоматической терапии стимулируют поиск технологий, направленных на поддержание качества жизни, среди которых ведущую роль играют медицинские реабилитационные технологии (РТ). Для подавляющего большинства пациентов с наследственными миопатиями медицинская реабилитация (МР) является основным видом медицинской помощи [108, 240, 315].

Актуальные научно-практические работы сосредоточены на исследовании эффективности различных комбинаций методов МР у пациентов с МДД, однако по литературным данным отсутствуют убедительные доказательства эффективности и безопасности методов МР у пациентов с другими формами миопатий, по данным систематических обзоров описываются многочисленные несистематизированные методы коррекции нарушений двигательных функций [223, 337]. С позиции доказательной медицины, наибольшей убедительностью характеризуются различные методики лечебной физкультуры (ЛФК), включающие аэробную гимнастику, упражнения на растягивание мышечно-сухожильного аппарата и механокинезотерапию [304].

Персонализированная реабилитация относится к современным медицинским технологиям, развитие которых соответствует приоритетам научно-технологического прогресса, закрепленным в указе Президента РФ от 18.06.2024 № 529 [43]. Применение персонифицированного подхода в МР позволяет индивидуализировать выбор методов реабилитации с учетом клинических особенностей пациента, его функционального статуса и реабилитационного потенциала. Такой подход согласуется с основными положениями предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, отраженными в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.04.2018 № 186 [39].

Концепция персонализированной медицины активно развивается как в отечественном, так и в зарубежном научном сообществе и представлена во многих клинических специальностях – эндокринология [18, 290],

кардиология [20, 181], неврология [94, 115, 316], пульмонология [61, 72, 136], ревматология [68, 106], фармакология [33], онкология [20, 24] и другие.

Эффективность персонализированной МР была продемонстрирована в области различных неврологических [4, 203, 260, 268], пульмонологических [45, 72, 154, 354], онкологических [25, 26] и ревматологических заболеваний [46]. В связи с высокой фенотипической и генотипической гетерогенностью, пациентам с НМЗ показан персонализированный подход при назначении МР, однако данная проблема требует дальнейшего изучения [108, 271, 310, 332].

Применение немедикаментозных технологий в МР детей-инвалидов опирается на действующие документы стратегического и организационно-правового характера. В них определены основные направления развития отечественного здравоохранения, а также системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов, включая детей-инвалидов. К числу таких документов относится «Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения»», утвержденная постановлением Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 [38]. Правовое обоснование данного направления также представлено в «Концепции развития в РФ системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов, в том числе детей-инвалидов, на период до 2025 года», утвержденной распоряжением Правительства РФ от 18.12.2021 № 3711 [40]. Развитие данного направления также опирается на нормативные документы, определяющие необходимость расширения научных исследований, доказательного обоснования эффективности методов реабилитации и совершенствования медицинской науки. К ним относятся «План основных мероприятий, проводимых в рамках Десятилетия детства на период до 2027 года», утвержденный распоряжением Правительства РФ от 23.01.2021 № 122-р [41], указ Президента РФ от 07.05.2018 № 204 [37] и распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 № 2580-р [44].

Степень разработанности темы исследования

Научное обоснование и клиническое применение МР у пациентов с НМ представлено в работах как отечественных [49, 56, 63, 71], так и в большей степени зарубежных авторов [108, 178, 210, 223, 231, 337, 338].

По данным опубликованных работ, наибольшая эффективность таких технологий достигается при их комплексном использовании и включении в системно организованный реабилитационный процесс. Вместе с тем вопросы персонализированной медицинской реабилитации пациентов с НМ освещены недостаточно полно, что определяет необходимость дальнейшего научного обоснования данного направления.

Результаты применения комплексных методов реабилитации у пациентов с НМ наиболее полно представлены в зарубежных публикациях [108, 332, 337, 338]. В данных работах описаны актуальные подходы к проведению МР, показана значимость персонализации реабилитационных программ и обоснована необходимость дальнейшего изучения факторов, позволяющих прогнозировать эффективность МР у пациентов с НМЗ [271, 337].

В настоящее время научная разработка технологий МР сосредоточена на исследовании эффективности различных комбинаций методов МР у пациентов с МДД, однако по литературным данным отсутствуют убедительные доказательства эффективности и безопасности методов МР у пациентов с другими формами миопатий. По данным систематических обзоров описываются многочисленные несистематизированные методы коррекции нарушения двигательных функций [223, 337].

Существенной научной значимостью обладают исследования, направленные на изучение лечебных эффектов персонализированной реабилитации у пациентов с НМЗ, а также на оценку клинической эффективности современных методов медицинской реабилитации у пациентов с НМ [145, 150].

Наукометрический подход позволяет систематизировать данные о результативности реабилитационных технологий у пациентов с НМ и выделить детерминанты эффективности (ДЭ), связанные с достижением

клинически значимого результата. Учет синдромно-патогенетических и клинико-функциональных особенностей заболевания при выборе восстановительных технологий формирует методологическую основу для разработки персонализированной модели МР пациентов [131, 264].

Цель исследования

Разработка и научное обоснование концепции персонализированной медицинской реабилитации пациентов детского возраста с наследственными миопатиями.

Задачи исследования

1. Обосновать концепцию персонализированной медицинской реабилитации пациентов детского возраста с наследственными миопатиями.
2. Выполнить наукометрический анализ эффективности реабилитационных технологий у пациентов детского возраста с наследственными миопатиями.
3. Изучить динамику клинического статуса, локомоторных функций, стереотипа ходьбы, функциональных свойств опоры и передвижения и качества жизни у пациентов с наследственными миопатиями.
4. Определить ведущие лечебные эффекты реабилитационных технологий и механизмы их формирования у пациентов с наследственными миопатиями.
5. Определить прогноз и выявить детерминанты эффективности медицинской реабилитации пациентов детского возраста с наследственными миопатиями.
6. Оценить эффективность и безопасность медицинской реабилитации у пациентов с наследственными миопатиями.

Научная новизна

Сформирована концепция персонализированной медицинской реабилитации пациентов детского возраста с наследственными миопатиями, согласно которой результативность реабилитационных мероприятий определяется уровнем двигательной активности пациента и механическими свойствами пораженных скелетных мышц.

На основании наукометрического анализа отечественных и зарубежных публикаций определены реабилитационные методы, демонстрирующие

наибольшую результативность при различных формах наследственных миопатий. Наибольшая доказательная база сформирована в отношении лечебной физкультуры, включающей аэробные физические упражнения, механокинезотерапию и дыхательную гимнастику. В качестве дополнительных реабилитационных методов рассматриваются гидрокинезотерапия, упражнения, направленные на растяжение мышц и суставов, а также ортезирование.

Определено, что под воздействием разработанного комплекса медицинской реабилитации у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, конечностно-поясными мышечными дистрофиями и врожденными миопатиями выявлена значимая положительная динамика в показателях мышечной силы, тестов на время, выносливости, функции внешнего дыхания. Определено положительное влияние медицинской реабилитации на качество жизни пациентов, повышение показателей настроения, снижение чувства боли и дискомфорта, повышение приверженности к дальнейшим курсам реабилитации вне зависимости от тяжести нарушения двигательных функций пациентов.

Установлено, что основной лечебный эффект у детей с наследственными миопатиями достигается за счет адаптационно-компенсаторных механизмов при стойкой сохранности морфологических изменений скелетных мышц. Лечебный эффект реализуется через улучшение локомоторных функций, показателей мышечной силы, скорости и выносливости, что в дальнейшем приводит к повышению психофизических показателей и улучшению качества жизни пациентов. Структура ведущих эффектов различалась в зависимости от нозологической формы. При мышечной дистрофии Дюшенна наибольшее значение имели локомоторно-корректирующий и адаптационно-компенсаторный эффекты. Для пациентов с конечностно-поясными мышечными дистрофиями ведущими являлись локомоторно-корректирующий, анксиолитический и респираторно-корректирующий эффекты. У пациентов с врожденными миопатиями основными были локомоторно-корректирующий, тонизирующий и анальгезирующий эффекты.

Определены основные показатели, связанные с эффективностью проводимой медицинской реабилитации у детей с наследственными миопатиями. К значимым факторам относились клинические особенности пациентов и их антропометрические характеристики. У пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна к числу детерминант эффективности относились показатели силы разгибания в тазобедренном суставе и подошвенного сгибания в стопе, время подъема на 4 ступени, бега на дистанцию 10 метров и подъема с пола. У пациентов с конечностно-поясными мышечными дистрофиями детерминантами эффективности являлись время бега на дистанцию 10 метров, время подъема с пола и сила сгибания в коленном суставе. У пациентов с врожденными миопатиями детерминанты эффективности включали время спуска и подъема на 4 ступени, рост, массу тела и силу сгибания в коленном суставе.

Анализ результатов проведенного курса медицинской реабилитации показал, что ее эффективность составила 76,3% у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, 91,5% – у пациентов с конечностно-поясными мышечными дистрофиями и 84,4% – у пациентов с врожденными миопатиями. Наибольшая положительная динамика отмечалась у пациентов с легким снижением толерантности к субмаксимальной физической нагрузке, определяемой по результатам 6-минутного теста ходьбы.

На протяжении всего курса разработанный комплекс медицинской реабилитации характеризовался благоприятным профилем безопасности. Нежелательные явления были отмечены у 23,8% пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, у 23,4% пациентов с конечностно-поясными мышечными дистрофиями и у 12,5% пациентов с врожденными миопатиями.

Доля нежелательных явлений, характеризовавшихся 1 степенью тяжести по критериям оценки тяжести нежелательных явлений 6.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events 6.0), в группе пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна составляла 91,7%, в группе пациентов с конечностно-поясными мышечными дистрофиями – 100% и в группе пациентов с врожденными миопатиями – 100%. Зарегистрированные нежелательные явления не требовали

назначения сопутствующей терапии и не становились основанием для прекращения участия пациентов в программе медицинской реабилитации по решению самих пациентов или их законных представителей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Сформирована и научно обоснована концепция персонализированной медицинской реабилитации пациентов детского возраста с различными формами наследственных миопатий, в рамках которой была выявлена зависимость эффективности применяемых методов реабилитации от исходного клинико-функционального состояния пациента, выраженности нарушений локомоторных функций и антропометрических характеристик. Полученные данные расширяют существующие представления о закономерностях формирования реабилитационного ответа у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, конечностно-поясными мышечными дистрофиями и врожденными миопатиями и обосновывают необходимость дифференцированного назначения реабилитационных технологий с учетом нозологической формы заболевания и исходной тяжести двигательных нарушений.

Полученные данные свидетельствуют о комплексном лечебном действии реабилитационных технологий. Их применение сопровождалось положительными изменениями, затрагивающими состояние мышечной системы и психофизические показатели у пациентов с различными формами наследственных миопатий.

Такой характер выявленных эффектов обосновывает возможность использования данных технологий в составе комплексных программ медицинской реабилитации у пациентов с данными нозологическими формами.

Выделены основные и дополнительные методы медицинской реабилитации, имеющие научно доказанный реабилитационный эффект у пациентов с наследственными миопатиями, к которым относятся комбинации аэробных упражнений без отягощения, механокинезотерапия, гидрокинезотерапия, упражнения на растягивание мышечно-сухожильного аппарата и дыхательная гимнастика, позволяющие улучшить клинический статус, положительно повлиять на качество жизни и повысить приверженность к дальнейшей реабилитации

пациентов, что позволяет включить их в реабилитационные программы пациентов с наследственными миопатиями.

У пациентов с различными формами наследственных миопатий определены клинико-функциональные и антропометрические детерминанты эффективности, обладающие наибольшей информативностью в отношении эффективности медицинской реабилитации. Их оценка до начала реабилитационных мероприятий позволяет прогнозировать выраженность последующего реабилитационного эффекта и выделять пациентов с наиболее благоприятным ожидаемым ответом на проводимое лечение.

Проведена апробация персонализированного алгоритма назначения реабилитационных технологий пациентам, основанного на анализе клинико-функциональных и антропометрических показателей при высоком прогнозе эффективности предлагаемых реабилитационных мероприятий.

На основании клинических и нейровизуализационных критериев была подтверждена безопасность разработанного комплекса реабилитационных технологий у детей с различными формами наследственных миопатий, что позволяет рекомендовать данный комплекс для дальнейшего практического применения в реабилитационных программах.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в проспективном когортном открытом дизайне и было направлено на оценку применения методов МР у пациентов детского возраста с наследственными миопатиями. Для оценки на исходном уровне и при динамическом наблюдении использовали комплексную систему обследования. Она включала клинические, функциональные, лабораторные и инструментальные, в том числе нейровизуализационные методы, а также анкетирование пациентов. Последующая обработка полученных результатов проводилась с применением описательной статистики и сравнительного анализа, включая параметрические и непараметрические критерии. Использовался факторный анализ для оценки вклада факторов и выявления лечебного эффекта. Применялся дискриминантный анализ у пациентов с МДД и КПМД

и множественный регрессионный анализ у пациентов с ВМ для дальнейшего определения детерминант эффективности МР.

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно определены цель, задачи и дизайн исследования, выполнен набор пациентов. Также им обеспечены сбор, проверка и систематизация сведений, полученных из медицинской документации. Им лично проводились медицинский осмотр пациентов, магнитно-резонансная томография (МРТ), а также функциональное тестирование и анкетирование в соответствии с разработанной и апробированной информационной картой обследования. Также автор самостоятельно разработал и организовал проведение курсов МР на клинических базах. Лично проведен наукометрический анализ и оценка доказательств эффективности различных методов МР, применяемых у пациентов с наследственными миопатиями. Автором лично выполнены систематизация результатов исследования в электронной базе, статистический анализ полученных данных, их научное обобщение, что позволило сформулировать основные выводы и практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Концепция персонализированной медицинской реабилитации пациентов детского возраста с различными формами наследственных миопатий основана на оценке лечебных эффектов реабилитационных технологий с учетом детерминант эффективности, представленных клинико-функциональными, антропометрическими и инструментальными показателями.

2. Комплексное применение реабилитационных технологий, включающих лечебную физкультуру с аэробными упражнениями без отягощения, механокинезотерапию, дыхательную гимнастику, гидрокинезотерапию, упражнения на растяжение мышечно-сухожильного аппарата и ортезирование, обеспечивает у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, конечностно-поясными мышечными дистрофиями и врожденными миопатиями значимые лечебные эффекты, проявляющиеся улучшением локомоторных

функций, двигательных паттернов, мышечной силы, скорости, выносливости, функции внешнего дыхания, психофизического состояния и качества жизни.

3. Лечебное действие реабилитационных технологий у пациентов с наследственными миопатиями в наибольшей степени связано с реализацией адаптационно-компенсаторных механизмов. При мышечной дистрофии Дюшенна ведущую роль играют локомоторно-корректирующий и адаптационно-компенсаторный эффекты, при конечностно-поясных мышечных дистрофиях – локомоторно-корректирующий, анксиолитический и респираторно-корректирующий эффекты, при врожденных миопатиях – локомоторно-корректирующий, тонизирующий и анальгезирующий эффекты.

4. Применение персонализированных программ медицинской реабилитации демонстрирует эффективность у 76,3% пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, у 91,5% пациентов с конечностно-поясными мышечными дистрофиями и у 84,4% пациентов с врожденными миопатиями. Достижение реабилитационного эффекта определяется детерминантами эффективности – показателями мышечной силы, состоянием двигательных функций и антропометрическими показателями.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается соответствием объема исследуемой выборки задачам работы и эпидемиологическим особенностям наследственных миопатий, включая их орфанный характер.

Методологическую обоснованность исследования подтверждает использование стандартизированных количественных инструментов оценки, применяемых у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями, а также выбор надлежащих методов статистического анализа полученных данных. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации доказываются результатами проведенного исследования. Их обоснованность подтверждается согласованностью полученных клинических, функциональных, лабораторных и инструментальных данных.

Материалы исследования получили практическое применение в клинической, научной и образовательной деятельности клиники центра медицинской реабилитации, консультативно-диагностического центра и кафедры реабилитологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, кафедры физических методов лечения и спортивной медицины факультета послевузовского образования и кафедры неврологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры физической и реабилитационной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на Ежегодном международном конгрессе ACRM «Прогресс в реабилитационных исследованиях» (США, Атланта, 2020); X, XI, XII и XIII Балтийских конгрессах по детской неврологии, в том числе с международным участием (Санкт-Петербург, 2020, 2021, 2022, 2024); XXIII конгрессе педиатров России с международным участием (Москва, 2021); V Российском конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (Санкт-Петербург, 2021); 5-м Российском конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (Москва, 2021); Национальных конгрессах с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2021, 2022, 2023, 2026); XIX Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение» (Москва, 2021); II Всероссийской конференции с международным участием «Миодистрофия Дюшенна: диагностика, надлежащий клинический уход и лечение» (Москва, 2021); XI Междисциплинарной научно-практической конференции Приволжского

федерального округа с международным участием «Детская неврология и нейрореабилитация – Казань 2021» (Казань, 2021); XI Международной конференции для врачей «Школа миологии» (Санкт-Петербург, 2021); заседаниях Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (Санкт-Петербург, 2021, 2022, 2024); XX и XXI Северных школах – межрегиональных научно-практических конференциях неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ (Санкт-Петербург, 2022, 2023); 17-м Международном конгрессе по нервно-мышечным заболеваниям ICNMD 2022 (Бельгия, 2022); VI инновационном Санкт-Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2023); VII междисциплинарной конференции с международным участием «Неизвестные и редкие заболевания» (Санкт-Петербург, 2023); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация 2024» (Санкт-Петербург, 2024); Конгрессе с международным участием «Детская неврология и нейрореабилитация» (Казань, 2025); VIII национальном междисциплинарном конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации» (Москва, 2025); XV Санкт-Петербургской школе нервно-мышечных заболеваний с международным участием имени профессора В. М. Казакова (Санкт-Петербург, 2026).

По теме диссертационной работы опубликовано 19 печатных работ, из них 12 публикаций в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ, получено 2 патента на изобретения.

Объем и структура работы

Диссертация выполнена на 250 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, 4 главы, посвященные результатам исследования, заключение, выводы, рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и одно приложение. В работе представлены 49 рисунков и 73 таблицы. Список литературы состоит из 358 источников, из них 75 отечественных и 283 зарубежных.

ГЛАВА 1. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МИОПАТИИ: КЛИНИЧЕСКАЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Патогенетическая и клиническая характеристика наследственных миопатий

1.1.1 Мышечная дистрофия Дюшенна

Мышечная дистрофия Дюшенна – наследственное X-сцепленное рецессивное нервно-мышечное заболевание, являющееся одной из самых распространенных форм среди мышечных дистрофий детского возраста.

Развитие заболевания связано с мутациями в гене дистрофина (DMD), включающем 79 экзонов и локализованном в участке Хр21.2-p21.1 короткого плеча X-хромосомы. Для данного гена характерен широкий спектр мутационных вариантов, а также значительная доля спонтанно возникающих мутаций, что в существенной степени определяется его большой протяженностью [215].

В структуре мутаций гена DMD преобладают крупные делеции, затрагивающие один или несколько экзонов и выявляемые в 64-86% случаев. Дупликации регистрируются реже и составляют 5-13%. Приблизительно у одной пятой пациентов определяются малые мутации. В данной группе наибольшую долю составляют точечные варианты, частота которых достигает 52%. Малые делеции регистрируются реже и составляют 25-30% от общего числа малых мутаций. На малые инсерции приходится 14-18% наблюдений. Среди точечных мутаций выделяют нонсенс- и миссенс-варианты.

Первичным этапом молекулярно-генетической диагностики является поиск делеций и дупликаций методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA). В случае отрицательного результата проводится секвенирование нового поколения (NGS) с целью поиска малых и точечных мутаций, с дальнейшей верификацией диагноза по Сэнгеру [57, 87, 109, 289].

МДЦ развивается при возникновении сдвига рамки считывания или стоп-кодона в гене DMD. В случае сохранности рамки считывания, заболевание протекает в более легкой форме мышечной дистрофии Беккера [88, 234].

Мутации в гене DMD вызывают дисфункцию синтеза белка дистрофина. Дистрофин является структурным стержневым цитоплазматическим белком, входящим в дистрофин-ассоциированный гликопротеиновый комплекс (ДАГ-комплекс), соединяющий цитоскелет мышечных волокон с внеклеточным матриксом [110]. Дистрофин выполняет защитную функцию. При сокращении мышечного волокна длина молекулы белка изменяется, что позволяет снизить механическую нагрузку на мембраны миоцитов и структуры за их пределами – соединительные ткани и сухожилия [189]. При частичной или полной дисфункции синтеза дистрофина при сокращении мышечных волокон происходит избыточная нагрузка на мембраны миоцитов, что обуславливает их повреждение и постепенный некроз с дальнейшей прогрессирующей фиброзно-жировой дегенерацией. Тяжесть и скорость прогрессирования заболевания имеют сильную корреляцию с уровнем экспрессии белка дистрофина в скелетных мышцах [11, 170, 250].

Основными симптомами МДЦ являются прогрессирующая мышечная слабость и атрофия скелетных мышц, контрактуры суставов нижних и верхних конечностей, нарушение осанки, псевдогипертрофия икроножных мышц, кардиореспираторные осложнения [2, 12, 146, 151].

Клиническая динамика заболевания имеет прогрессирующий характер и начинается с досимптомной стадии, когда внешние признаки поражения скелетной мускулатуры еще не определяются. На этом этапе заболевание может быть заподозрено преимущественно по лабораторным биохимическим маркерам повреждения скелетных мышц [8, 10].

По мере перехода к раннему амбулаторному периоду появляются первые клинически значимые нарушения. У части пациентов еще в раннем возрасте обращает на себя внимание задержка моторных и психоречевых навыков, включая более позднее начало самостоятельной ходьбы [60]. В дальнейшем формируются

двигательные нарушения, проявляющиеся частыми падениями, неловкостью при ходьбе, сложностью самостоятельного подъема с пола с использованием приемов Говерса, а также ограничением при подъеме по лестнице. После физической нагрузки часто возникают жалобы на болезненность в икроножных мышцах и мышцах бедер. В клиническую картину также могут входить поведенческие нарушения. При осмотре типичным признаком является псевдогипертрофия икроножных, четырехглавых, ягодичных и дельтовидных мышц [242].

На позднем амбулаторном этапе на первый план выходит поражение проксимальных отделов нижних конечностей. Мышечная слабость в этот период приобретает более выраженный характер и продолжает нарастать. Максимальное снижение силы отмечается в ягодичных мышцах, мускулатуре бедер и мышцах брюшного пресса.

Это влечет нарушение биомеханики движений, способствует формированию миопатической походки и сопровождается компенсаторным увеличением поясничного лордоза. В этот же период присоединяются укорочение ахилловых сухожилий и крыловидная деформация лопаток, а контрактуры суставов нижних конечностей приобретают тенденцию к дальнейшему нарастанию [242, 314].

После утраты полноценной самостоятельной ходьбы заболевание переходит в ранний неамбулаторный период. Для него характерно дальнейшее распространение мышечной слабости на верхние конечности и мышцы спины. Вследствие этого усиливается риск прогрессирования сколиотической деформации позвоночника и снижения функций внешнего дыхания (ФВД). Несмотря на выраженное ограничение двигательных возможностей, на данной стадии пациент еще может самостоятельно сохранять вертикальное положение и пройти расстояние до 10 метров [5, 314].

Поздний неамбулаторный этап отражает наиболее тяжелую фазу двигательного дефицита. Пациент утрачивает возможность поддерживать вертикальное положение, нарастает выраженная атрофия мышц верхних и нижних конечностей, продолжается прогрессирование мышечной слабости в плечевом

поясе и дистальных отделах рук. На этом фоне клиническая картина осложняется сколиотической деформацией, прогрессированием кардиомиопатии и снижением функций внешнего дыхания [14, 169]. При оказании медицинской помощи в соответствии с установленными стандартами средняя продолжительность жизни данной категории пациентов достигает примерно 27-29 лет [5, 314].

Заболевание характеризуется значительным увеличением концентрации в крови мышечных ферментов. Активность креатинфосфокиназы (КФК) может варьировать от 2,5 до 40000 единиц на литр [313]. По мере прогрессирования заболевания, активность ферментов в крови снижается, что отражает отрицательную динамику и снижение объема сохранной мышечной массы [211].

1.1.2 Мышечная дистрофия Беккера

Мышечная дистрофия Беккера (МДБ) также возникает вследствие мутации в гене DMD, что обуславливает сходную с МДД клиническую симптоматику. Распространенность МДБ составляет 2,4 на 100000 новорожденных мальчиков [287]. Дебют заболевания происходит в детском или подростковом возрасте, возникают жалобы на прогрессирующую мышечную слабость в нижних конечностях, утомляемость, псевдогипертрофию икроножных мышц [138, 325]. В отличие от МДД, в данном случае характерна частичная сохранность синтеза дистрофина в скелетных мышцах, что обуславливает более легкое течение заболевания [208, 339]. Возраст утраты возможности самостоятельной ходьбы очень вариативен. Как правило, это происходит на 4-ой декаде жизни и имеет сильную корреляцию с возрастом дебюта мышечной слабости. Как правило, продолжительность жизни составляет от 40 до 60 лет, основной причиной летального исхода является сердечная недостаточность вследствие дилатационной кардиомиопатии [3, 161, 187].

При дистрофинопатиях МРТ скелетных мышц на T1-взвешенных изображениях (ВИ) и T2-ВИ характеризуется преимущественной фиброзно-жировой дегенерацией больших ягодичных и больших приводящих

мышц на ранних амбулаторных стадиях. По мере прогрессирования заболевания, характерно поражение четырехглавых, двуглавых, полусухожильных, полуперепончатых, длинных приводящих мышц бедра, вплоть до полного жировзамещения с относительной сохранностью портняжной и, в меньшей степени, тонкой мышцы [114, 122]. При визуализации мышц голени характерно раннее фиброзно-жировое замещение длинных малоберцовых, камбаловидных, икроножных мышц и, в меньшей степени, передних большеберцовых мышц, поражение которых происходит ближе к поздней амбулаторной стадии [162].

Также для заболевания характерно раннее неспецифическое воспаление скелетных мышц, выявляемое на Short Tau Inversion Recovery (STIR) изображениях и при применении количественных методик оценки, таких как T2 картирование трехэкспоненциальным с селективным разделением сигнала от воды, методики 3-х точек Диксона и др. [81, 282, 299]. Выявленные изменения в скелетных мышцах могут быть обусловлены как закономерным прогрессированием заболевания, так и воздействием чрезмерной физической нагрузки. В последнем случае их развитие связано с повышением повреждения мембран миоцитов, активацией процессов клеточного некроза и увеличением выраженности гидростатического отека [176, 321, 346].

1.1.3 Конечностно-поясные мышечные дистрофии

КПМД – наследственные аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные формы мышечных дистрофий, которые характеризуются преимущественным первичным поражением скелетных мышц проксимальных отделов верхних и нижних конечностей [86, 117].

Общей клинической характеристикой КПМД являются симметричная прогрессирующая мышечная слабость и атрофия преимущественно проксимальных и/или дистальных отделов верхних и нижних конечностей, что сопровождается прогрессирующими сгибательными контрактурами крупных суставов и сколиотической деформацией позвоночника, прогрессированием

сердечно-сосудистых и дыхательных осложнений. Возраст дебюта варьирует от раннего детского до позднего взрослого возраста [3, 70, 135].

Заболевания характеризуются большим фенотипическим и генотипическим разнообразием, возрастом дебюта заболевания, скоростью прогрессирования заболевания и общей тяжестью. В настоящий момент в группе КПМД описано более 10 аутосомно-доминантных и более 25 аутосомно-рецессивных форм. Распространенность данных заболеваний составляет от 1 до 7 случаев на 100000 населения [59, 228, 256, 259].

Патоморфологическая картина мышечных дистрофий характеризуется выраженной неоднородностью мышечных волокон по калибру и форме, утратой поперечной исчерченности, увеличением числа ядер и признаками гиперпластических изменений. В пораженной мышечной ткани также могут выявляться восковидное перерождение, вакуолизация и участки некроза. Данные изменения отражают повреждение мышечных волокон и в дальнейшем создают морфологическую основу для формирования жирового замещения [257, 301].

При мышечных дистрофиях биохимические изменения крови отражают неуклонное повреждение скелетной мускулатуры. Вследствие дегенерации мышечных волокон и нарушения их структурной целостности в сыворотке крови возрастает активность КФК, КФК-МВ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [27, 322].

Высокой чувствительностью, особенно на поздних стадиях заболевания и у пациентов во взрослом возрасте, обладает количественная МРТ скелетных мышц, позволяющая идентифицировать специфический паттерн поражения тех или иных мышечных групп [78, 112, 269, 323, 351].

Конечностно-поясные мышечные дистрофии с аутосомно-рецессивным типом наследования являются одной из самых больших и часто встречающихся форм детского возраста [205].

КПМД 2А (кальпаинопатия) является самой распространенной формой среди всех КПМД. Заболевание вызывается мутацией в гене *CAPN3*, который картируется на хромосоме 15q15.1-q21.1 и кодирует кальпаин-3, представляющий собой внутриклеточную кальций-модулированную нелизосомальную

цистеиновую протеазу. Его основной функцией является ремоделирование саркомера [6, 155, 166, 220]. Основными симптомами являются прогрессирующая мышечная слабость проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, с сохранностью мимической мускулатуры, мышц глаз и языка. По мере прогрессирования заболевания, развиваются выраженные крыловидные лопатки, сколиоз и контрактуры голеностопных и локтевых суставов. Возраст дебюта характерен в 1-2 декадах жизни. Утрата возможности ходить происходит через 10-30 лет после дебюта симптоматики [23, 54, 76, 230]. Лабораторные показатели характеризуются повышением активности КФК в 2-80 раз [13, 69, 166].

КПМД 2C, 2D, 2E, 2F (саркогликанопатии) возникают при мутациях в генах, кодирующих γ (тип 2C), α (тип 2D), β (тип 2E), δ (тип 2F) саркогликаны. Саркогликанопатии являются вторыми по распространенности, составляя от 17 до 39% всех случаев КПМД [82, 334]. Клиническая картина данных форм КПМД близка к дистрофинопатиям, характеризуясь преимущественной прогрессирующей слабостью и атрофией мышц тазового пояса и бедер, псевдогипертрофией икроножных мышц, ретракцией ахилловых сухожилий, контрактурами коленных и локтевых суставов и деформацией позвоночника. Возраст утраты возможности ходить и сопутствующие кардио-респираторные осложнения и прогноз соответствуют МДД [82].

КПМД 2I обуславливается мутацией в гене фукутин-связанного белка (FKRP), локализованном на хромосоме 19q13.3 и кодирующем белок гликозилтрансферазы, принимающим участие в гликозилировании α -дистрогликанов. Данная форма составляет около 6% всех случаев КПМД. Клиническая симптоматика варьирует от бессимптомного течения, сопровождающегося гиперферментемией, до тяжелых ранних форм мышечной дистрофии. Возраст дебюта заболевания составляет от 3 до 18 лет, в среднем в 11 лет [119, 252]. Для заболевания характерно сочетание прогрессирующей проксимальной мышечной слабости в верхних и нижних конечностях, псевдогипертрофии икроножных мышц, гипертрофии языка и раннее развитие кардиологической патологии, включающей аритмии и дилатационную

кардиомиопатию. Исследование лабораторных показателей характеризуется повышением активности КФК более чем в 10 раз [21, 55, 92, 119, 343].

КПМД 2В (дисферлинопатия) возникает при мутации в гене дисферлина (DYSF), локализованном на сегменте 2p13 хромосомы. Дисферлин является трансмембранным белком, находящимся на цитоплазматической мембране и на эндоплазматическом ретикулуме. Помимо скелетных мышц, данный белок экспрессируется в сердце, почках, плаценте и центральной нервной системе, где он отвечает за проницаемость капилляров и гематоэнцефалического барьера. Также белок играет важную роль в репарации сарколеммы, высвобождении аденозинтрифосфата (АТФ), внутриклеточной Ca^{+2} сигнализации и повышении фагоцитарной активности [272, 347].

Начало заболевания чаще приходится на подростковый возраст, тогда как дебют в детском возрасте наблюдается реже. Для дисферлинопатий характерна выраженная фенотипическая вариабельность. В литературе описаны клинические варианты с преимущественным вовлечением дистальных отделов верхних и нижних конечностей, проявляющиеся слабостью и атрофией мышц. При миопатии Миоши наиболее типичным считается поражение икроножных мышц, а также двуглавых мышц плеча. Проксимальная форма дисферлинопатии (КПМД 2В) является более редкой, для нее характерно преимущественное вовлечение мышц тазового пояса и бедер. Повышение активности КФК в крови варьирует от 800 до 5000 ед/л [148, 267, 331, 75].

Среди аутосомно-доминантных форм наиболее распространенной является КПМД 1В (ламинопатия). Заболевание возникает при мутации в гене ламина А/С, локализуемом на хромосоме 1q11-21. Дебют заболевания характерен в подростковом возрасте с медленно прогрессирующей слабостью и атрофией мышц плечевого пояса, контрактурами преимущественно локтевых суставов и ранней кардиологической симптоматикой, включающей развитие атриовентрикулярной блокады, обуславливающей у трети пациентов случаи внезапной сердечной смерти и дилатационной кардиомиопатии на поздних стадиях заболевания. Также описываются случаи изолированного поражения

сердца без мышечной слабости [30, 58]. Активность КФК в биохимическом анализе крови характеризуется легким или умеренным повышением [226, 281].

КПМД 1С (кавеолинопатия) возникает вследствие мутации в гене кавеолина-3 (CAV3). Кавеолин-3 является каркасным белком, локализующимся в цитоплазматической мембране и компонентом, играющим важную роль в передаче нервно-мышечного сигнала [165]. Заболевание характеризуется фенотипической гетерогенностью, наиболее часто возникает проксимальная и дистальная слабость мышц в сочетании с дистальной невропатией, сопровождающиеся жалобами на миалгии после физических нагрузок, псевдогипертрофией икроножных мышц и контрактурами голеностопных суставов, обуславливающими ходьбу на носках. Также описаны случаи бессимптомного повышения активности КФК и изолированного поражения сердца. Лабораторные показатели характеризуются 3-5 кратным повышением активности КФК [92, 266].

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) – группа первично-мышечных заболеваний, манифестирующих в грудном и раннем детском возрасте. Ключевым отличием от врожденных миопатий является прогрессирующий характер течения заболевания и повышение активности мышечных ферментов (КФК и ЛДГ) в крови. Распространенность ВМД варьирует от 0,65 до 2,5 случаев на 100000 новорожденных [65, 66, 74].

Для данной группы заболеваний наиболее типичным является аутосомно-рецессивный вариант наследования. В зависимости от молекулярного дефекта ВМД могут быть связаны с нарушением структуры белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), базальной мембраны и сарколеммы. При поражении генов, кодирующих компоненты ЭЦМ, выделяют ВМД с дефицитом мерозина, включая мерозин-негативную форму ВМД (MDC1A), а также болезнь Ульриха, ассоциированную с мутациями в генах COL6A1, COL6A2 и COL6A3. Отдельную подгруппу составляют формы ВМД, обусловленные дефектами белков базальной мембраны и сарколеммы, в том числе

варианты, связанные с патологией интегрина $\alpha 7$ (ITGA7), интегрина $\alpha 9$ (ITGA9) и мутациями гена дистрогликана (DAG1) [36, 180, 183, 238].

Мерозин-негативная форма является одной из самых часто встречающихся ВМД, она составляет 30-40% от всех диагностированных случаев. Заболевание возникает вследствие мутации в гене LAMA2, локализованном на 6q22 хромосоме [35, 66, 67, 105, 308]. Наиболее часто заболевание характеризуется тяжелым или средне-тяжелым клиническим течением с конечностно-поясным фенотипом, врожденной мышечной слабостью и гипотонией, контрактурами суставов верхних и нижних конечностей. Биохимический анализ крови характеризуется повышением активности КФК более чем в 5 раз [15, 28, 172, 196].

Врожденные миопатии Ульриха и Бетлема обуславливаются нарушением синтеза коллагена 6 типа вследствие мутации гена COL6. Коллаген 6 состоит из трех субъединиц, кодируемых генами COL6A1 (21q22.3), COL6A2 (22q23.3) и COL6A3 (2q37) [116, 141]. Он локализуется в гладкой и сердечной мускулатуре, в сосочковой дерме и базальной пластинке желез, волосяных фолликулах, кровеносных сосудах и периферических нервах, образуя микрофибрилярную сеть, связывающую миоциты с интерстициальной соединительной тканью и обеспечивающую взаимодействие с внеклеточным матриксом [107, 113, 168, 219, 285].

Для ВМД Ульриха характерны врожденная мышечная слабость, гипотония, гиперэкстензия голеностопных и лучезапястных суставов, пальцев кистей и стоп, вывих и дисплазия тазобедренного сустава и контрактуры коленных и локтевых суставов. Контрактуры являются основным клиническим симптомом, обуславливающим нарушение двигательной функции, нежели мышечная слабость. С возрастом характерно их прогрессирование, однако описаны случаи без отрицательной динамики или с небольшим улучшением [32, 254, 305]. Утрата возможности самостоятельно ходить, как правило, происходит в возрасте 10-11 лет, в дальнейшем происходит нарастание скелетных деформаций и, как следствие, дыхательной недостаточности, требующей

респираторной поддержки. При биохимическом анализе крови выявляется нормальная, либо умеренно повышенная активность КФК [123, 305].

Миопатия Бетлема 1-го типа ассоциирована с мутацией в гене COL6 и миопатия 2-го типа с мутацией в гене COL12A1. Клиническая картина соответствует миопатии Ульриха, однако характерно более доброкачественное течение. Утрата возможности ходить возможна на 3-4 декаде жизни [305].

Мутации в гене SEPN1 обуславливают один из редких вариантов ВМД, клинически ассоциированный с синдромом ригидного позвоночника. Указанный ген кодирует селенопротеин-1. Этот белок расположен в эндоплазматическом ретикулуме и обеспечивает участие в механизмах защиты миоцитов от повреждения, связанного с оксидативным стрессом [156, 283]. Дебют заболевания характерен в 1 декаде жизни, клиническая картина включает преимущественную слабость и гипотонию мышц туловища, спины и шеи, часто приводящую к задержке раннего моторного развития. Как правило, к возрасту 12 лет мышечная слабость приводит к ретракции мышц-разгибателей позвоночного столба, значительно ограничивая объем активных и пассивных движений, приводя к развитию поясничного гиперлордоза, латерального сколиоза, гипотрофии диафрагмальной мускулатуры и, как следствие, нарушению дыхательной функции [247, 286, 295]. Лабораторная диагностика характеризуется нормальными значениями или незначительным повышением КФК в крови. При проведении визуализации характерно выраженное поражение паравerteбральных и грудино-ключично-сосцевидных мышц [327].

1.1.4 Врожденные миопатии

ВМ являются большой гетерогенной группой наследственных первично-мышечных заболеваний. Основное разделение на подтипы происходит на основании гистопатологических данных [126, 153]. Частота встречаемости данных заболеваний оценивается приблизительно как 1 случай на 100000 новорожденных [22].

Клиническая картина данной группы заболеваний обычно формируется уже в грудном возрасте или в первые годы жизни ребенка. Наиболее типичными ее симптомами являются генерализованное снижение мышечного тонуса, уменьшение мышечной силы и постепенное развитие деформаций позвоночника. Вместе с тем в литературе описаны редкие варианты с более поздней манифестацией, при которых мышечная слабость впервые развивается во взрослом возрасте.

Лабораторная диагностика характеризуется нормальной или незначительно повышенной активностью КФК и ЛДГ в крови. Характерен первично-мышечный паттерн изменения потенциалов двигательных единиц по данным электромиографии, однако возможны нормальные показатели, что не исключает диагноз врожденной миопатии [22, 261].

Описано 20 генов, ассоциированных с возникновением врожденных миопатий. Мутации в пределах одного гена могут характеризоваться высокой фенотипической гетерогенностью. Также мутации в разных генах могут вызывать фенотипически схожие формы ВМ, что обуславливается схожей функцией вовлекаемых генов [140].

Немалиновая (нитевидная) миопатия ассоциируется с патологией белков α -тропомиозина (гены NEM1 и TPM3, локализованные 1q22-q23), небулина (ген NEM2, локализованный на 2q21.2-2q22), α -актина (ген ACTA1, локализованный на 1q42.1), β -тропомиозина и тропонина-1. Гистологическое исследование мышц демонстрирует скопление субсарколеммальных или саркоплазматических нитевидных (палочковидных) образований вдоль или перпендикулярно миофибриллам [294]. Наиболее характерно поражение мышечных волокон 1 типа, нитевидные образования представляют скопления α - и β -тропомиозина, небулина и альфа-актина. Распространенность заболевания составляет 1 случай на 50000 новорожденных [137].

Дебют заболевания характерен в грудном или раннем детском возрасте, тяжесть заболевания сильно варьирует от легких доброкачественных до очень тяжелых инфантильных форм, характеризующихся синдромом вялого ребенка.

Основная симптоматика проявляется выраженной мышечной гипотонией, слабостью мимической мускулатуры, мышц сгибателей шеи, тазового пояса, бедер (преимущественно задней группы мышц), мелких групп мышц кистей и стоп. Характерны костные деформации, сколиоз, килевидная деформация грудной клетки, снижение функции внешнего дыхания и кардиомиопатия [265, 294, 357].

Центронуклеарная миопатия обуславливается мутацией в гене MTM1, локализуемом на Xq28 хромосомы, что вызывает дисфункцию синтеза белка миотубуларина. Гистологически данная форма характеризуется центральным расположением ядер в мышечных волокнах [174]. Наиболее часто заболевание дебютирует в виде неонатальной формы, характеризующейся тяжелой диффузной мышечной гипотонией и слабостью, птозом, кардиореспираторными нарушениями, однако отмечаются и более мягкие формы заболевания [118, 206].

Миопатия центрального стержня возникает при мутации в гене рианодинового рецептора-1 кальциевых каналов (RYR1), локализованном на 19q13.1 хромосомы. Заболевание характеризуется нарушением активности фосфоорилазы и окислительных ферментов в центральной части миофибрилл, что обуславливает название болезни «центрального стержня». Дебют заболевания характерен в раннем детском возрасте, но варьирует от 4 до 60 лет [83].

Характерно диффузное снижение мышечного тонуса, задержка психомоторного развития с возрастом начала самостоятельного хождения в 2-4 года. Отмечается наибольшая слабость мышц тазового пояса, бедер, неловкость походки, трудности при подъеме с пола и беге. В голених отмечается наибольшее вовлечение икроножных, камбаловидных и малоберцовых мышц.

Также описаны случаи легкой слабости мышц плечевого пояса, сгибателей шеи и мимической мускулатуры. Характерны сгибательные контрактуры коленных суставов, сколиотическая и кифотическая деформация позвоночника. Течение заболевания медленно прогрессирующее или не прогрессирующее. На поздних стадиях заболевания возможно развитие аритмии и кардиомиопатии [262, 279, 291, 309].

Многостержневая миопатия может развиваться при мутации в гене рианодинового рецептора кальциевых каналов (RYR1), локализованном на хромосоме 19q13, либо гена селенопротеина-1 (SEPN1) на 1p36 [173, 207]. Вариант заболевания, связанный с мутацией в гене RYR1, характеризуется тяжелой клинической симптоматикой, развивающейся в первые месяцы жизни новорожденного.

Характерно развитие диффузной мышечной слабости и гипотонии, тяжелые скелетные деформации и кардио-респираторные нарушения [125, 277]. При мутации в гене SEPN1 дебют заболевания характерен в возрасте от 2 до 15 лет. Характерны выраженная слабость мышц шеи и плечевого пояса, туловищной и проксимальной мускулатуры, прогрессирующее нарушение осанки, снижение дыхательной функции и кардиомиопатия [91, 336].

1.2 Клинические методы оценки динамики течения нервно-мышечных заболеваний

Выбор эффективных и корректных методов оценки состояния двигательных функций является краеугольным камнем в оценке динамики лечения и реабилитации пациентов с НМЗ [104, 258].

Оценка двигательных функций пациентов с НМ осуществляется в соответствии со стандартизированными методами. Для пациентов с МДД наиболее распространенными методами являются шкала амбулаторной оценки Северная звезда (North Star Ambulatory Assessment, NSAA), шкала оценки двигательных функций верхних конечностей (Performance Upper Limb, PUL) [241, 245, 278]. Дополнительная объективизация функционального статуса у пациентов с НМЗ проводится с использованием 6-минутного теста ходьбы, а также функциональных проб, основанных на фиксации времени выполнения задания. К таким показателям относят функциональные тесты на время на подъем с пола и время преодоления дистанции 10 метров бегом и шагом, при условии, что пациент не может бежать, а также время преодоления 4 ступеней вверх и вниз.

Изменение результатов указанных тестов позволяет выявлять динамику двигательных возможностей, поэтому они используются как информативные критерии при оценке результативности лечебных и реабилитационных вмешательств [245].

6-минутный тест ходьбы (6MTX) – функциональный тест, применяемый для количественной оценки толерантности к физической нагрузке, оценивающий максимальную дистанцию, преодолеваемую тестируемым за 6 минут [77, 253]. Данный тест широко применяется у пациентов неврологического, кардиологического и пульмонологического профиля, его результаты отражают интегральное функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной и нервно-мышечной систем [76].

Для количественной характеристики двигательных возможностей при НМЗ применяется шкала Motor Function Measure (MFM), представляющая собой специализированный инструмент клинико-функциональной оценки. Существенным основанием для ее использования является международная валидизация у пациентов детского и взрослого возраста с основными вариантами нервно-мышечной патологии, включая МДД, МДБ, лице-лопаточно-плечевую мышечную дистрофию (ЛЛПМД), КПМД, ВМ, ВМД и спинальную мышечную атрофию (СМА). Оценочная система MFM построена на разделении двигательной активности на три функциональных домена. Домен D1 отражает возможности, связанные с вертикализацией и ходьбой, домен D2 используется для характеристики проксимальных функций рук и ног, домен D3 направлен на оценку дистальной мелкой моторики. Такое построение шкалы позволяет применять ее при разной степени двигательных нарушений и на различных этапах течения НМЗ, включая неамбулаторных пациентов [222, 330, 329, 341, 342].

В опубликованных исследованиях продемонстрировано, что результаты данных шкал согласуются с другими функциональными и морфологическими изменениями. Их значения демонстрируют заметные и сильные корреляционные связи с количественной динамометрией, функциональными двигательными тестами, дистанцией 6-минутного теста ходьбы, а также показателями

количественной МРТ скелетных мышц, отражающими выраженность фиброзно-жирового замещения [160, 199, 300, 312, 352]. Помимо исходной тяжести заболевания, на результаты тестирования могут влиять стресс, физическое переутомление, возраст, сопутствующие поведенческие и когнитивные нарушения, сопутствующая медикаментозная терапия, что обуславливает необходимость проведения динамического тестирования в одинаковых по сравнению с исходной оценкой условиях [101, 167, 217, 249].

Проведение комбинированной оценки с применением различных методов, включая 6МТХ, шкалы оценки двигательных функций, тесты на время и динамометрию, позволяет получить надежные результаты, характеризующиеся сильной корреляцией с данными визуализации скелетных мышц [302].

1.3 Клинические, лабораторные и нейровизуализационные маркеры повреждения скелетных мышц

При НМ физические нагрузки требуют осторожного дозирования объема и интенсивности упражнений. Нарушение режима дозирования может приводить к повреждению мышечных волокон, особенно при чрезмерной или неправильно рассчитанной нагрузке. Наиболее типичным вариантом такого осложнения является рабдомиолиз. Его развитие сопровождается миоглобинурией и повышением в плазме крови КФК и ЛДГ, а также миоглобина. Указанные лабораторные изменения обычно регистрируются в течение 24 часов после выполнения физической нагрузки. Клинически осложнения могут проявляться болью и ощущением скованности в мышцах, преимущественно в нижних конечностях. Также в более редких случаях возможно усиление мышечной слабости.

По данным Lott D.J. et al. [232] повышение активности КФК более чем на 7000 ед/л у пациентов с МДД при выполнении упражнений может являться критерием избыточности физической нагрузки. Тем не менее, данные являются противоречивыми, так как активность КФК в плазме крови характеризуется высоким коэффициентом вариации до 35%, что делает его применение в качестве

маркера безопасности ненадежным при отсутствии более точных инструментальных методов. Повышение активности КФК в плазме крови в 2-4 раза от исходных значений на вторые и третьи сутки описывается как физиологическая реакция в ответ на физическую нагрузку у здоровых добровольцев, выполнявших упражнения на велоэргометре и силовые упражнения [100, 197, 214, 328].

Повышение активности КФК коррелирует с возрастом пациентов с МДД в долгосрочной перспективе, ее понижение обуславливается дистрофическим процессом, фиброзно-жировой дегенерацией и снижением объема сократительной ткани мышцы [182].

МРТ является высокочувствительным, неинвазивным и безопасным методом оценки. Одной из основных целей проведения МРТ скелетных мышц является оценка фиброзно-жировых, трофических изменений и площади поперечного сечения мышц, что наиболее важно при динамическом наблюдении прогрессирования заболевания [9, 122, 282]. Для оценки фиброзно-жировой дегенерации наиболее часто применяются T1-ВИ и T2-ВИ, позволяющие визуализировать в мышцах гиперинтенсивный сигнал [73, 157].

Второй важной целью МРТ является оценка текущего активного воспалительного процесса и локального отека в скелетных мышцах, который может возникать как вследствие естественного течения заболевания, предшествуя дальнейшей фиброзно-жировой дегенерации [164, 201], так и вторично при повреждении скелетных мышц при травмах или избыточных физических нагрузках. В рутинной клинической практике наиболее распространено применение STIR-последовательностей или T2 с методиками жироподавления, использующиеся как качественный биомаркер выраженности отека и воспалительных изменений [79, 159].

Наибольшей чувствительностью и достоверностью при динамическом наблюдении характеризуются количественные протоколы МР-оценки скелетных мышц. Наиболее предпочтительными являются методики, позволяющие дифференцировать сигнал от воды и жировой ткани, например, применение множественных спин-эхо сигналов в режиме Dixon [81, 237].

Еще одним эффективным вариантом является селективное разделение сигнала от жировой ткани и воды, основанный на получении мультисрезовой многоэховой последовательности (MSME) T2 изображений, характеризующимся высокой чувствительностью и достоверностью при динамическом мониторинге прогрессирования фиброзно-жировой дегенерации и нарастании отека в скелетных мышцах в ответ на физические упражнения.

В основе метода лежит трехэкспоненциальный анализ серии T2 изображений, выполненных с различным временем эхо (TE) на различных срезах. Общий сигнал T2 характеризуется чувствительностью только к медленным и долгосрочным изменениям в мышцах, что обуславливается объединением сигнала от жировой ткани и воды. Показатель T2-сигнала от воды используется для оценки активности заболевания и выраженности отечных изменений в мышечной ткани, поскольку позволяет анализировать водный компонент без учета вклада жировой ткани. Методика была описана Azzabou N. et al. в 2014 г. [93], после чего ее диагностическая и мониторинговая значимость была подтверждена при динамическом наблюдении пациентов с различными формами мышечных дистрофий [127, 128, 239, 248]. Физиологические изменения при физических нагрузках высокой интенсивности характеризуются повышением интенсивности сигнала на T2-ВИ в результате накопления воды в миоцитах. Этот процесс характеризуется кратковременностью и проходит в течение нескольких часов после окончания нагрузки.

В случае с наследственными миопатиями порог допустимой физической нагрузки снижается, а выраженность патологического гиперинтенсивного сигнала на T2 и STIR изображениях возрастает [127, 190]. На интенсивность сигнала T2 от воды влияют не только физические упражнения и естественное течение заболевания, но и сопутствующая медикаментозная терапия.

Так, у пациентов с МДД применение глюкокортикостероидной терапии позволяет значительно снизить интенсивность данного сигнала [212, 237]. Вопросы нейровизуализационного контроля безопасности физических нагрузок при НМ остаются недостаточно изученными. Имеющиеся публикации

подтверждают значимость этого направления, однако их доказательная база ограничена небольшими группами пациентов с МДД и изучением отдельных мышц нижних конечностей.

1.4 Медицинская реабилитация пациентов с наследственными миопатиями

Ведение пациентов с НМЗ требует мультидисциплинарной организации, в которой МР занимает одно из ключевых мест. Значимость данного направления определяется, в том числе, необходимостью поддержания двигательной активности, поскольку, согласно рекомендациям всемирной организации здравоохранения, для ребенка нормальный уровень ежедневной физической нагрузки средней или высокой интенсивности должен составлять не менее 60 минут в сутки [134]. Многие неврологические болезни, в том числе НМ, которые сопровождаются выраженным снижением моторных функций, характеризуются недостаточной двигательной активностью, не соответствующей нормативам [119, 232]. Указанные изменения сопровождаются выраженным ухудшением физического и эмоционального состояния пациентов, ускорением прогрессирования заболевания, формированием и нарастанием контрактур, а также развитием скелетных деформаций позвоночника. В совокупности это приводит к снижению качества жизни не только самих пациентов, но и членов их семей [129, 255, 333].

В международных рекомендациях по ведению пациентов с НМЗ подчеркивается необходимость регулярного выполнения ЛФК, включающей в себя аэробные упражнения без отягощения, а также упражнений, направленных на растяжение суставов и предупреждение формирования контрактур [108].

Выполнение физических упражнений на регулярной основе приводит к физиологическому изменению гомеостаза в организме, приводящему к адаптационной перестройке. Это позволяет повысить резистентность к внешнему адаптирующему фактору, снизить расход энергии и повысить

эффективность работы систем [213, 235]. Выделяют большое количество классификаций физических упражнений.

По биомеханическому характеру двигательной активности упражнения подразделяются на циклические и ациклические. По относительной мощности физические упражнения подразделяются на максимальные, субмаксимальные, большие и умеренные. По видам локомоции упражнения делятся на выполняемые с помощью рук, ног и комбинированные [47].

Циклические (аэробные) упражнения характеризуются непрерывным ритмическим характером тренировки и позволяют повысить максимальное поглощение кислорода и увеличить сердечный выброс за счет ударного объема. Энергия при данном виде тренировки берется при гидролизе АТФ с первичным потреблением углеводов и дальнейшим переходом на окисление жиров. При аэробном типе окисления происходит синтез большого количества молекул АТФ с конечным образованием воды и углекислого газа. При данном типе тренировки характерна преимущественная работа красных медленных окислительных волокон (I тип), характеризующихся небольшой силой сокращения и диаметром, хорошим капиллярным кровоснабжением и высоким содержанием миоглобина и митохондрий. К наиболее распространенным аэробным упражнениям относят бег, быструю ходьбу, подъем по лестнице, занятия на велоэргометре или беговой дорожке, гидрокинезотерапию. Оптимальный эффект аэробной тренировки достигается при длительном выполнении циклических движений не менее 30 минут [31, 53].

Согласно международным рекомендациям, наиболее оптимальным и безопасным режимом упражнений для пациентов с НМЗ являются аэробные нагрузки без отягощения [108]. В рандомизированном исследовании Bulut N. et al. [121] у пациентов с МДД за период 12 недель была продемонстрирована положительная динамика (средний возраст 7,9 лет) при регулярных аэробных упражнениях, по сравнению с контрольной группой (средний возраст 8,6 лет), самостоятельно выполнявшей программу упражнений на дому. По результатам наблюдения было зарегистрировано повышение общего

показателя шкалы MFM с 83,2% до 86,9% ($p<0,01$), а также увеличение дистанции 6MTX с 395,3 до 413,0 м. В контрольной группе, напротив, отмечалось уменьшение дистанции 6MTX с 421,7 до 393,8 м ($p<0,01$). По данным ультразвукового исследования скелетных мышц нижних конечностей в данном исследовании не было выявлено статистически значимых изменений в архитектурных параметрах.

Рандомизированное исследование Jansen M.K. et al. [200] также продемонстрировало эффективность регулярных аэробных упражнений с применением ручного и ножного велоэргометра. В исследование было включено 30 пациентов с МДД в возрасте $10,5\pm 2,6$ лет, из них 18 пациентов находились на амбулаторных и 12 пациентов на неамбулаторных стадиях. Через 24 недели регулярных упражнений было продемонстрировано отсутствие отрицательной динамики по данным шкалы MFM в исследуемой группе и значительное снижение показателей в контрольной группе ($\Delta 4,9$, 95% ДИ от 2,2 до 7,6).

В работе Sveen M.L. et al. [316] изучалось влияние 12-недельной программы регулярных аэробных тренировок на велоэргометре. В исследование были включены 11 пациентов с МДБ в возрасте 32 ± 4 лет и 7 здоровых добровольцев в возрасте 36 ± 5 лет. Занятия проводились 3 раза в неделю, продолжительность каждой тренировки составляла 50 минут. По итогам программы авторы зарегистрировали увеличение силы мышц, отводящих бедро, на $22\pm 7\%$ и сгибателей стопы на $20\pm 4\%$ ($p<0,05$), и улучшение показателей максимального потребления кислорода (VO_{2max}) на $47\pm 11\%$ и максимальной рабочей нагрузки на $80\pm 19\%$ ($p<0,005$).

В исследовании Sherief A.E. et al. [297] проводилась оценка влияния упражнений на велоэргометре и беговой дорожке на двигательные возможности и постуральный контроль у 30 пациентов с МДД в возрасте от 6 до 10 лет, разделенных на две группы. Длительность упражнений составляла 20 минут, частота 3 раза в неделю, курс 3 месяца. По результатам исследования в группах, выполнявших упражнения на велоэргометре и беговой дорожке было выявлено увеличение дистанции теста на 6 минутную ходьбу на $67\pm 30,8$ ($p=0,001$)

и $108 \pm 22,94$ ($p=0,04$) метров, соответственно. Группа пациентов, выполнявшая упражнения на беговой дорожке, также продемонстрировала улучшение баланса и паттерна походки за счет укрепления мышц-стабилизаторов туловища.

Проводились также исследования терапевтического эффекта аэробных упражнений и у пациентов взрослого возраста. Эффективность аэробных упражнений при митохондриальных миопатиях у взрослых была продемонстрирована Sejudo P. et al. [132]. Через 12 недель регулярных упражнений группа из 9 взрослых пациентов с различными формами митохондриальной миопатии с проксимальной мышечной слабостью (средний возраст 47,7 лет) продемонстрировала улучшение дистанции 6МТХ на 95 метров, VO_{2max} на 28%, силы мышц на 32-36%. Контрольная группа (9 пациентов, средний возраст 42,9 лет) характеризовалась отсутствием положительной динамики.

Эффективность аэробных упражнений была также отмечена Bankole L.C. et al. [96]. В указанной работе была проанализирована группа из 16 взрослых пациентов с ЛЛПМД, проходивших 24-недельную программу аэробной физической нагрузки с включением интервальных компонентов. Тренировочный режим предусматривал занятия на велоэргометре по 30 минут 3 раза в неделю. По результатам исследования, было отмечено статистически значимое увеличение пикового потребления кислорода (VO_{2p}) на 19%, улучшилась дистанция 6МТХ.

Положительная динамика при выполнении аэробных упражнений наблюдалась у Andersen G. et al. в 2017 г. [85]. В исследование было включено 13 пациентов с ЛЛПМД взрослого возраста, выполнявших интервальные упражнения на велоэргометре 10 минут по 3 подхода 3 раза в неделю в течение 8 недель. По результатам исследования при таком режиме упражнений было отмечено улучшение пикового потребления кислорода на 3,3 мл O_2 /мин/кг ($p<0,01$), однако не было выявлено изменений в дистанции 6МТХ и мышечной силе. Не было зарегистрировано нежелательных явлений, статистически значимого отклонения КФК в плазме крови до и после тренировки.

По данным Voet N. et al. [338], аэробные упражнения и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) позволяют снизить хроническую усталость у пациентов с ЛЛПМД. В исследовании приняли участие 57 взрослых пациентов, на протяжении 16 недель 20 человек выполняли регулярные упражнения на велоэргометре, 13 получали КПТ и 24 входили в группу контроля, получавшую стандартный уход. По результатам исследования оба метода позволили снизить выраженность хронической усталости, улучшить качество жизни, общую физическую активность и качество сна. В группе, выполнявшей упражнения на велоэргометре, было отмечено увеличение дистанции 6МТХ на 67 м к концу исследования.

В исследовании Kierkegaard M. et al. [210] с участием 35 взрослых пациентов с миотонической дистрофией (МД) 1 типа проводилась оценка эффективности 60-минутного комплекса групповых аэробных упражнений с частотой 2 раза в неделю в течение 14 недель. Был отмечен положительный субъективный эффект по данным опросников и небольшое улучшение в показателях 6МТХ (527 ± 103 м в начале и 536 ± 16 м в конце курса), теста на подъем с пола ($7,9 \pm 2,2$ с в начале и $7,4 \pm 2,2$ с в конце курса).

Для анаэробных (ациклических) упражнений характерен кратковременный интенсивный характер нагрузки с максимальным напряжением мышц. Для данного типа метаболизма характерна преимущественная работа гликолитических белых мышечных волокон (тип IIb) с синтезом АТФ и молочной кислоты в процессе сокращения. Данные волокна характеризуются высоким содержанием гликогена, большим диаметром, скоростью и силой сокращения, но имеют низкую выносливость. Данные упражнения делятся на силовые, скоростно-силовые и прицельные [31, 53, 288].

В исследовании Alemdaroğlu I. et al. в 2015 г. [80] оценивалась эффективность упражнений, направленных на улучшение показателей силы и выносливости верхних конечностей за период 8 недель. В исследование включено 24 пациента с МДД в возрасте от 8 до 12 лет, из них 12 пациентов в группе исследования, выполнявших упражнения на ручном велоэргометре

с физическим терапевтом и 12 пациентов из контрольной группы, выполнявшей упражнения на верхние конечности самостоятельно дома.

По результатам исследования сила мышц кисти не продемонстрировала статистически значимых результатов до и после упражнений ($p > 0,05$), была отмечена положительная динамика по количеству сгибаний и разгибаний в локтевом суставе за 1 минуту в исследуемой группе за период 8 недель ($p < 0,05$). Шкала двигательных функций Северной звезды (NSAA) продемонстрировала высокую статистически достоверную корреляцию со шкалой оценки функции верхних конечностей (The Arm Elevation Assessment) ($p < 0,05$).

Эффективность силовых упражнений при МДЦ была подтверждена Lateur B.J. et al. в 1979 г. [221]. В данном исследовании проводилась тренировка только одной ноги и дальнейшее сравнение силы четырехглавых мышц бедра с двух сторон при регулярных упражнениях в субмаксимальном режиме за период 12, 18 и 24 месяца. По результатам данного исследования была выявлена небольшая положительная динамика и подтверждена безопасность субмаксимального режима упражнений. Однако, в дальнейшем была подтверждена неэффективность метода сравнения тренируемых и нетренируемых конечностей у одного пациента, что обуславливается опосредованным тренирующим эффектом на мышцы с двух сторон.

В рандомизированном исследовании Lindeman E. et al. [227] оценивалась эффективность силовых упражнений с отягощением у 33 взрослых пациентов с миотонической дистрофией. Через 24 недели не было выявлено нежелательных явлений и отклонений в показателях миоглобина в крови после упражнений. По результатам исследования не было выявлено статистически значимой положительной динамики при оценке силы мышц бедер.

В исследовании Lott D.J. et al. в 2021 г. [231] была проведена оценка 12-недельной программы изометрических силовых упражнений у 10 пациентов с МДЦ в возрасте 7–10,5 лет. Авторы анализировали не только эффективность, но и безопасность данного вида тренировочного воздействия. В качестве критериев результативности использовали показатели динамометрии сгибателей

и разгибателей бедра, а также время выполнения теста подъема и спуска на 4 ступени. По завершении курса отмечено повышение силы сгибателей бедра на 14,3%, разгибателей бедра – на 20,6%. Функциональная динамика также имела положительный характер: продолжительность подъема на 4 ступени уменьшилась на 13,5%, а спуска – на 22,7%.

Безопасность курса оценивали с использованием количественной МРТ. Проводилось обследование групп мышц-сгибателей и мышц-разгибателей бедра. Применяли протокол T2-картирования без селективного анализа сигнала жирового и водного компонентов. По результатам исследования признаков значимого нарастания интенсивности сигнала выявлено не было. В группе мышц-разгибателей бедра изменение составило $2,3 \pm 3,6$ мс, в группе мышц-сгибателей бедра – $0,4 \pm 4,6$ мс. Также у 6 пациентов оценивалась активность КФК в плазме крови до и после упражнений. В качестве критерия было принято повышение КФК более 7000 ед/л, по сравнению с исходным уровнем. На основании данного критерия не было выявлено нежелательных явлений ни при однократном выполнении упражнений, ни в течение курса.

Упражнения в бассейне характеризуются сочетанным влиянием, оказывающим как аэробный, так и анаэробный тренирующий эффект [275]. За счет гидродинамических и гидростатических характеристик водной среды происходит повышение артериального и поверхностного плеврального давления, что приводит к сжатию грудной клетки и подъему диафрагмальной мускулатуры, увеличивая частоту и силу дыхания. Упражнения с задержкой дыхания при погружении позволяют увеличить силу и выносливость дыхательной мускулатуры, толерантность к физической нагрузке, повысить жизненную емкость легких при двигательной активности [193, 275].

Важным преимуществом упражнений в воде перед другими видами ЛФК является высокая приверженность пациентов детского возраста и возможность выполнения ЛФК у пациентов, утративших возможность к самостоятельному передвижению [108, 120, 194].

Помимо тренирующего эффекта, регулярные упражнения в воде позволяют снизить уровень тревожности и улучшить общее психоэмоциональное состояние пациентов [274]. В исследовании Marta Huguet-Rodríguez M. et al. [193] проводилась оценка влияния упражнений в бассейне у пациентов с НМЗ на дыхательную функцию, двигательные возможности и качество жизни. В исследование было включено 2 пациента с МДД, 1 пациент с врожденной миопатией, 1 пациент с миотонической мышечной дистрофией, 4 пациента со СМА и 2 пациента с наследственной моторно-сенсорной полинейропатией Шарко-Мари-Тута в возрасте старше 4 и младше 18 лет. Курс упражнений составлял 10 недель с частотой 3 раза в неделю, длительностью 45–60 минут. По результатам исследования было выявлено клинически значимое улучшение пиковой скорости кашля с $156,36 \pm 63,45$ до $174,55 \pm 76,07$ л/мин ($p > 0,05$), максимального давления на выдохе (MEP) с $-27,18 \pm 16,28$ до $-35,82 \pm 19,67$ и на вдохе с $33,91 \pm 17,64$ до $37,82 \pm 19,66$ см вод.ст. ($p > 0,05$). Было отмечено небольшое улучшение качества жизни по данным опросника PedsQL в модуле, заполняемом родителями, но не детьми.

Эффективность аква-терапии была продемонстрирована Hind D. et al. [186], в течение 6 месяцев группа пациентов с МДД ($n=8$) в возрасте от 7 до 16 лет выполняла упражнения в бассейне. В исследуемой группе отмечалась менее выраженная отрицательная динамика по шкале амбулаторной оценки Северной звезды, что указывало на замедление прогрессирования заболевания.

Среднее изменение показателя составило $-2,8 \pm 4,1$ балла, тогда как в контрольной группе из 6 пациентов снижение было более выраженным и достигало $-5,5 \pm 7,8$ балла. В ходе исследования было зарегистрировано 2 случая мышечного растяжения и 1 случай возникновения болевого синдрома после упражнений.

Неуклонное прогрессирование суставных контрактур является одним из наиболее частых и серьезных осложнений НМЗ, значительно усугубляющее мышечную слабость, влияющее на паттерн походки и снижающее возраст утраты возможности самостоятельно передвигаться [306].

Упражнения на растягивание мышц и суставов являются одними из наиболее распространенных методов медицинской реабилитации при нервно-мышечных заболеваниях. По данным ряда исследований, выполнение регулярных упражнений на растягивание мышц не реже 4-6 дней в неделю, в сочетании с ношением ортезов на голеностопные суставы (AFO) в ночное время, позволяет достичь видимого положительного эффекта, улучшить подвижность сустава и снизить скорость прогрессирования контрактур у пациентов с миопатиями [90, 108, 204, 243]. Важным аспектом является обучение и регулярная мотивация как самого пациента, так и его законных представителей к самостоятельному выполнению упражнений [143, 236, 306].

Вместе с тем эффективность растяжек при уже сформированных контрактурах остается ограниченной. В мета-анализе 35 исследований, опубликованном в 2010 г. и включавшем данные 1391 пациента с различными поражениями центральной и периферической нервной системы, не было подтверждено статистически значимого улучшения суставной подвижности на фоне применения данного вида упражнений [209].

Отдельное место в структуре реабилитационных программ занимает дыхательная гимнастика, направленная на оптимизацию функции сердечно-сосудистой системы, тренировку дыхательной мускулатуры, увеличение легочных объемов и повышение устойчивости тканей к гипоксии [280, 350].

У пациентов с НМЗ такие упражнения рассматриваются как значимый компонент МР как на амбулаторных, так и на неамбулаторных стадиях заболевания [276]. Так, согласно результатам мета-анализа исследований, включавших пациентов с НМЗ за период с 1986 по 2021 гг., ежедневное выполнение дыхательной гимнастики несколько раз в день позволяет улучшить форсированную жизненную ёмкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) на 6-8%, а также давление максимального вдоха и выдоха, по сравнению с контрольной группой [304, 344, 350]. Однако, данные исследования характеризуются высокой вариабельностью данных, высокой неоднородностью по формам заболевания и возрастным

группам, а также неоднозначными результатами относительно качества жизни и улучшения общей работоспособности пациента, что требует дополнительных углубленных исследований.

1.5 Концепция персонализированной реабилитации

Принципы персонализированного подхода к лечению известны и применялись врачами с древних времен. Цитата: «гораздо важнее знать то, какой человек болен, чем-то, чем он болен» принадлежит Гиппократу. Данный подход широко применялся и российскими врачами, основополагающим принципом лечения Сергея Петровича Боткина был «Врач должен лечить не болезнь, а больного» [7].

Впервые термин «персонализированная медицина» был описан в монографии К. Jain в 1988 году [198]. Сейчас под данным термином подразумевается индивидуализированный терапевтический подход к особенностям каждого пациента, предусматривающий в дальнейшем их выделение в отдельные группы, склонные к определенным заболеваниям, осложнениям или исходам лечения и реабилитации.

Персонализированный подход позволяет улучшить алгоритмы назначения медицинской помощи пациентам с различными заболеваниями и индивидуальными особенностями.

Персонализированный подход предполагает, что выбор медицинской тактики основывается на совокупной оценке индивидуальных признаков, имеющих клиническое значение. Основа персонализированного подхода заключается в выборе для конкретного пациента такой тактики профилактики, лечения и реабилитации, при которой достигается наиболее благоприятное соотношение эффективности и безопасности. Для этого учитывается широкий комплекс индивидуальных характеристик.

К ним относятся молекулярно-генетические особенности, клинический фенотип заболевания и результаты инструментального обследования, включая нейровизуализационные методы. Также важное значение имеют сведения об образе жизни пациента, комплаентности соблюдения врачебных назначений

и других факторах, способных воздействовать на результат медицинского вмешательства [133].

Персонализированная медицина на сегодняшний день является основой концепции «4П» – предсказательной, профилактической, персонализированной, партнерской медицины. Данная концепция позволяет врачу не только применять персонифицированный подход в лечении пациента, но и сформировать с ним партнерские взаимоотношения, значительно влияя на приверженность к лечению [111, 307].

Особое значение персонализированный подход приобретает при ведении пациентов с моногенными наследственными заболеваниями. В группе НМЗ применение молекулярно-генетической диагностики обеспечивает возможность подтвердить наличие патогенного варианта в конкретном гене, связанном с развитием заболевания, а также охарактеризовать тип выявленного генетического изменения и его протяженность.

В случае с МДД или СМА это позволило разработать методы патогенетической терапии, подходящие пациентам с индивидуальными генетическими особенностями, а также выявить противопоказания к назначению таких методов [98, 179, 216, 224].

Важную роль молекулярно-генетическое тестирование играет и в вопросах прогнозирования течения заболевания и осложнений, что обуславливается высокой фенотипической гетерогенностью различных форм миопатий [102, 117, 188, 345].

Концепция персонализированной (прецизионной) реабилитации основывается на переходе от унифицированных программ к выбору оптимального вмешательства, его дозировки, времени начала и условий проведения для конкретного пациента на основе прогнозируемого ответа на медицинское вмешательство и индивидуальной траектории восстановления.

В отличие от традиционных подходов, в центре такой модели находится не только нозологический диагноз, а уровень и структура функционирования человека как интегральный результат взаимодействия физического, когнитивного

и психосоциального доменов, включая контекстные факторы, барьеры и ресурсы среды. Поэтому ключевым условием является применение высокоточных и стандартизированных методов исследования, позволяющих выделять среди пациентов и нозологических форм клинически значимые подгруппы по функциональным профилям и по типам адаптационно-компенсаторных стратегий [142, 163].

Методологически персонализированная реабилитация основана на сочетании различных дизайнов исследований и работе с гетерогенными популяциями, формировании крупных репрезентативных баз данных, применении предиктивной аналитики для выявления детерминант эффективности медицинской реабилитации [273, 324].

Данная концепция активно развивается и демонстрирует свою эффективность как в отечественном, так и в зарубежном научном сообществе, включая такие клинические специальности, как эндокринология [16, 290], кардиология [29, 181], неврология [1, 94, 95, 115, 316], пульмонология [61, 136], ревматология [68], медицинская реабилитация [46, 72, 268, 354], фармакология [33], онкология [20, 24] и другие области медицины.

Разработка и дальнейшее внедрение технологии персонифицированной медицины регламентируется стратегией научно-технического развития Российской Федерации, согласно указу Президента Российской Федерации от 18.06.2024 №529.

1.6 Резюме

На основании проведенного анализа литературных данных можно сделать вывод, что основные механизмы патогенеза первичных мышечных дистрофий основаны на дистрофических процессах, обусловленных нарушением синтеза и функции различных белков, обеспечивающих механическую устойчивость мышечных волокон и их связь с внеклеточным матриксом, что приводит к повышенной уязвимости сарколеммы при сокращении, каскаду альтеративных, регенеративных и некротических процессов и последующей

фиброзно-жировой дегенерации. Большая генетическая гетерогенность и влияние других экзогенных и эндогенных факторов обуславливают уникальную клиническую картину, течение заболевания и прогнозы.

Анализ международных и отечественных научных публикаций, посвященных методам реабилитации пациентов с НМ, позволил сделать вывод о наибольшей эффективности физических средств реабилитации, таких как ЛФК, упражнения на растягивание мышечно-сухожильного аппарата, механокинезотерапия и гидрокинезотерапия. Однако большинство клинических исследований (КИ) характеризуются низким качеством, большим риском систематических ошибок и малыми выборками, что обуславливается орфанным статусом большинства наследственных миопатий и трудностями в формировании репрезентативных когорт.

Исходя из литературных данных зарубежных и отечественных источников, концепция персонализированной МР у пациентов с НМЗ исследована недостаточно, представлена единичными исследованиями и сосредоточена вокруг лечения и в меньшей степени реабилитации пациентов с МДД, в то время как к пациентам с другими формами ПМД и ВМ применяется преимущественно унифицированный подход.

В связи с высокой клинико-генотипической гетерогенностью различных форм ПМД и ВМ, разработка и научное обоснование концепции персонализированной МР имеет высокую научную и практическую актуальность. Решению этой проблемы посвящена данная работа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

В исследование были включены 159 пациентов с НМ, подтвержденными по результатам генетического обследования. Нозологическая структура выборки включала прогрессирующие мышечные дистрофии, соответствующие коду G71.0 по МКБ-10, и врожденные формы миопатий, относящиеся к коду G71.2 по МКБ-10.

В соответствии с патогенетическими и клинико-фенотипическими характеристиками пациенты были разделены на 3 группы:

1. Пациенты с мышечной дистрофией Дюшенна.
2. Пациенты с конечностно-поясными формами мышечных дистрофий.
3. Пациенты с врожденными (конгенитальными) миопатиями.

В группу 1 включено 80 пациентов с МДД с генетически подтвержденными мутациями в гене DMD с помощью метода мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA) и секвенирования генома нового поколения (NGS) с последующей верификацией методом секвенирования по Сэнгеру. Возраст пациентов в среднем составил $6,9 \pm 1,8$ года. На рисунке 2.1 представлена структура вариантов в гене DMD, выявленных у пациентов с дистрофинопатиями. В диаграмму включены случаи МДД и МДБ.

В группу 2 включено 47 пациентов с КПМД. Их средний возраст составлял $12,1 \pm 3,6$ лет. Полная нозологическая и генетическая характеристика пациентов с ПМД представлена в таблице 2.1.

В группу 3 включено 32 пациента с генетически подтвержденными формами врожденных миопатий, находящихся на амбулаторной стадии и характеризующихся поясно-конечным фенотипом. Средний возраст пациентов составлял $10,0 \pm 3,8$ лет.

Полная нозологическая и генетическая характеристика пациентов с ВМ представлена в таблице 2.2. Сравнительная характеристика сформированных групп по основным демографическим, антропометрическим и клиническим параметрам приведена в таблицах 2.3 и 2.4.

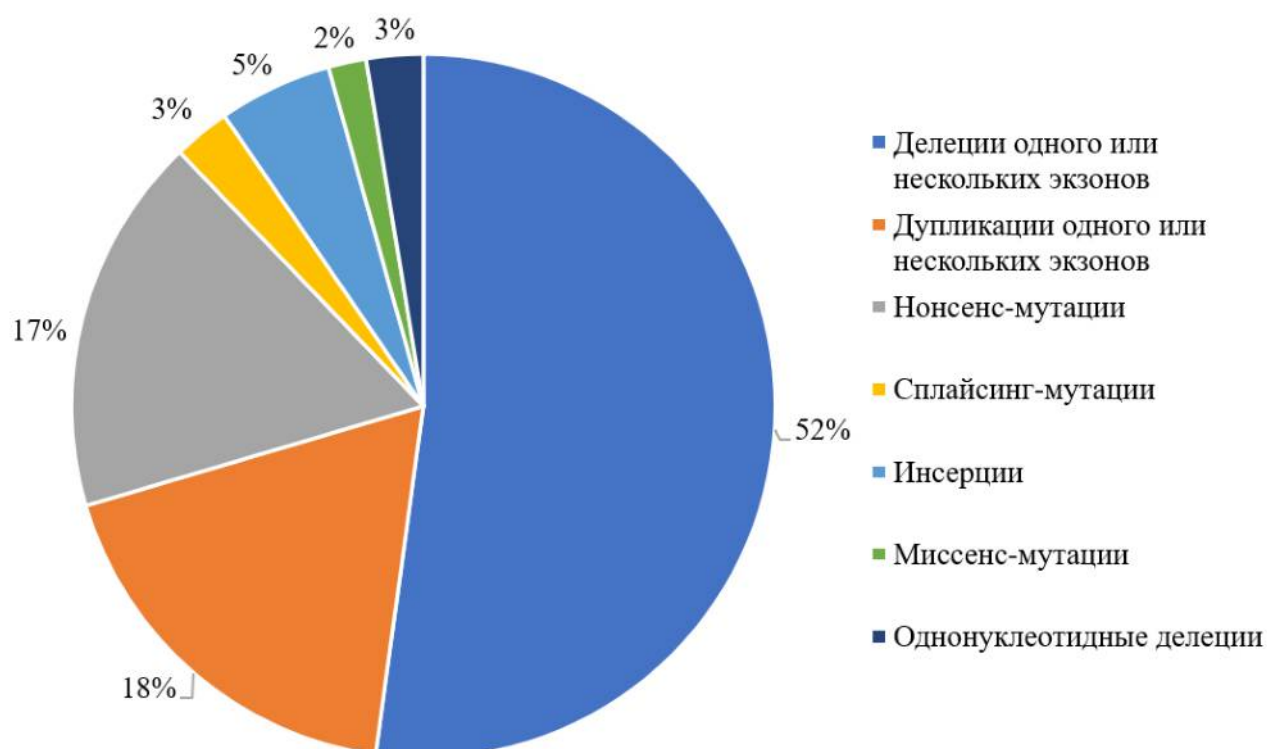


Рисунок 2.1 – Распределение мутаций в гене дистрофина

Таблица 2.1 – Нозологическая и генетическая характеристика пациентов с ПМД

Нозологическая форма	Ген	Количество пациентов
МДБ	DMD	29
КПМД 1В	LMNA	1
КПМД 1D	DNAJB6	1
КПМД 2В	DYSF	2
КПМД 2А	CAPN3	8
КПМД 2I	FKRP	1
МД Эмири-Дрейфусса (ЭДМД)	EMD, SYNE2	2
ЛЛПМД с конечностно-поясным фенотипом	D4Z4	3

Таблица 2.2 – Нозологическая и генетическая характеристика пациентов с ВМ

Нозологическая форма	Гены	Количество пациентов
Немалиновая миопатия	ACTA1, NEB, KBTBD13, TPM3	7
Коллагенопатия	COL6A3, COL6A2, COL6A1	16
Центроядерная миопатия	SPEG, ATP2A1, SEPN1	5
Миозинопатия	MYH7	1
Миопатия центрального стержня	RYR1	3

Таблица 2.3 – Исходные демографические и антропометрические показатели пациентов с НМ в исследуемых группах

Показатель		Группа 1 (n=80)	Группа 2 (n=47)	Группа 3 (n=32)
Пол: мужской	Абс. (%)	80 (100)	41 (87,2)	13 (40,6)
Пол: женский	Абс. (%)	0 (0)	6 (12,8)	19 (59,4)
Масса тела (кг) (среднее значение $\pm$ CO)		24,7 $\pm$ 5,9	40,8 $\pm$ 15,9	35,4 $\pm$ 16,0
Рост (см) (среднее значение $\pm$ CO)		116,5 $\pm$ 9,2	147,4 $\pm$ 19,4	137,2 $\pm$ 21,0
Индекс массы тела (ИМТ) (среднее значение $\pm$ CO)		17,9 $\pm$ 2,2	18,1 $\pm$ 3,7	17,7 $\pm$ 3,0

Таблица 2.4 – Клиническая характеристика групп пациентов при включении в исследование

Клиническая характеристика	Группа 1 (n=80)	Группа 2 (n=47)	Группа 3 (n=32)
Использование приемов Говерса при подъеме с пола	79 (98,8%)	38 (80,9%)	28 (87,5%)
Снижение мышечного тонуса в нижних конечностях	79 (98,8%)	47 (100%)	32 (100%)
Снижение мышечного тонуса в верхних конечностях	62 (77,5%)	23 (48,9%)	25 (78,1%)
Снижение глубоких сухожильных рефлексов в нижних конечностях	40 (50,0%)	33 (70,2%)	15 (46,9%)
Отсутствие глубоких сухожильных рефлексов в нижних конечностях	40 (50,0%)	7 (14,9%)	16 (50,0%)
Сгибательные контрактуры голеностопных суставов	52 (65,0%)	29 (61,7%)	16 (50,0%)
Сгибательные контрактуры коленных суставов	35 (43,8%)	15 (31,9%)	12 (37,5%)
Сгибательные контрактуры локтевых суставов	27 (33,8%)	6 (12,8%)	6 (18,8%)
Сгибательные контрактуры лучезапястных суставов	5 (6,3%)	1 (2,1%)	2 (6,3%)
Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника	63 (78,8%)	25 (53,2%)	14 (43,8%)
Крыловидные лопатки	72 (90%)	29 (61,7%)	25 (78,1%)

2.2 Дизайн исследования

В основе методологии данного исследования лежала концепция персонализированной МР. Алгоритм формирования модели оценки эффективности и безопасности МР представлен на рисунке 2.2.

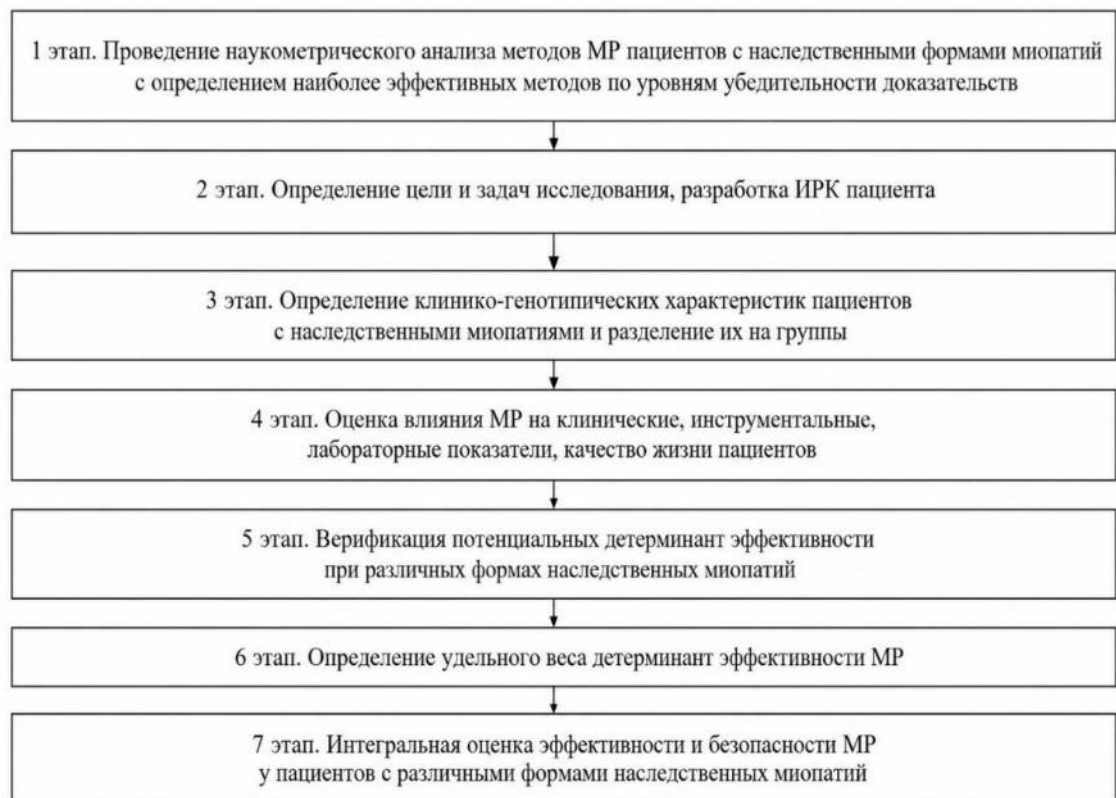


Рисунок 2.2 – Алгоритм формирования модели оценки эффективности и безопасности МР детей с наследственными миопатиями

На первом этапе был проведен наукометрический анализ основных методов МР у пациентов с НМ для определения наиболее эффективных методов МР с учетом уровней убедительности доказательств.

На втором этапе проводилось определение цели и задач исследования, выбор методов клинической, инструментальной, функциональной и лабораторной оценки состояния пациентов, разработка индивидуальной регистрационной карты (ИРК) пациента с учетом клинических особенностей пациентов с миопатиями.

На третьем этапе проводилось определение основных клинико-генотипических характеристик пациентов с различными формами наследственных миопатий с дальнейшим распределением их на группы.

Четвертый этап был направлен на определение влияния МР на клинические, инструментальные, функциональные и лабораторные показатели и качество жизни пациентов. Также оценивалась безопасность применяемого комплекса РТ при помощи клинических методов оценки, путем регистрации частоты НЯ, а также по данным нейровизуализационного контроля и динамической оценки биохимических показателей.

На пятом этапе определялись возможные ДЭ МР детей с наследственными миопатиями при помощи дискриминантного анализа или метода множественной линейной регрессии.

На шестом этапе проводилось определение удельного веса выявленных ДЭ при помощи факторного анализа, оценивались механизмы ведущих лечебных эффектов.

На седьмом этапе проводилась интегральная оценка эффективности и безопасности курса МР у пациентов с разными формами НМ.

Исследование было выполнено как проспективное открытое когортное наблюдение, направленное на оценку методов МР у пациентов детского возраста с наследственными миопатиями.

Критериям включения соответствовали пациенты детского возраста от 4 лет до 17 лет 11 месяцев с генетически подтвержденными МДД, КПМД или ВМ. Обязательным условием являлось сохранение самостоятельной ходьбы без использования внешней поддержки и наличие добровольного согласия пациента и его законных представителей на систематическое посещение центра для прохождения курсов МР и выполнения предусмотренных протоколом плановых обследований.

В исследование не включали пациентов, утративших возможность самостоятельного передвижения без дополнительной поддержки. Критерием исключения также являлась ходьба, осуществляемая только с использованием

технических средств реабилитации. К ним относились опорные трости, костыли, ходунки, ортезы и другие средства, обеспечивающие поддержку при передвижении. Также основанием для невключения служило наличие когнитивных или поведенческих нарушений, затруднявших проведение диагностических процедур и выполнение программы МР. Также критерием невключения являлось наличие сопутствующих заболеваний или состояний, которые, по заключению врача-исследователя, могли препятствовать участию пациента в исследовании.

Пациент подлежал исключению из исследования при возникновении нежелательных или серьезных нежелательных явлений в ходе проведения МР, если их характер или выраженность не позволяли продолжить реабилитационный курс. Кроме того, участие в исследовании прекращали в случае отказа пациента либо его законных представителей от дальнейшего выполнения исследовательского протокола.

2.3 Базы исследования

Обследование, динамическое наблюдение и проведение МР осуществлялись в ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Клиническая оценка пациентов выполнялась на кафедре реабилитологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования и в консультативно-диагностическом центре (КДЦ) ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Функциональное обследование и реабилитационные процедуры проводились в КДЦ, а количественное МРТ-исследование выполнялось в отделении лучевой диагностики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

2.4 Методы исследования

У всех пациентов в исследовании проводилась динамическая оценка двигательных функций с применением тестов и шкал, которые выполнялись в соответствии с валидизированными пользовательскими руководствами.

Оценку проводил специалист, имеющий длительный опыт работы и специализированную подготовку. Тесты проводились в спокойной для детей обстановке, в комфортной легкой одежде и обуви, не стесняющих движения. По просьбе пациента, а также при возникновении признаков утомления, между тестами делался перерыв продолжительностью 5-10 минут.

2.4.1 Клинические методы исследования

Для количественной оценки двигательных функций применяли шкалу MFM, предназначенную для стандартизированной клинической характеристики двигательных функций у пациентов детского и взрослого возраста с НМЗ. Выбор версии шкалы определялся возрастом пациента. При обследовании детей в возрасте 7 лет и старше применяли расширенный формат MFM-32, предусматривающий выполнение 32 тестовых заданий. У пациентов младшей возрастной группы, не достигших 7 лет, двигательные функции оценивали с использованием укороченного варианта шкалы MFM-20.

Результат по каждому тестовому заданию определяли по четырехуровневой балльной шкале от 0 до 3 баллов, с соблюдением правил оценки, представленных в официальном пользовательском мануале. 0 баллов присваивали при невозможности принять исходное положение или приступить к выполнению задания. Оценка 1 балл соответствовала частичному выполнению задания. При выполнении движения с использованием компенсаторных механизмов выставляли 2 балла. Максимальная оценка 3 балла отражала полное выполнение задания без компенсаторных движений.

Анализ включал показатели раздела D1, характеризующего подъем и передвижение, раздела D2, отражающего аксиальные и проксимальные функции, раздела D3, соответствующего дистальным функциям, а также общий счет шкалы. После завершения тестирования рассчитывали процент сохранности двигательных функций с использованием формул, приведенных в пользовательском руководстве.

Проводилась оценка тестов на время, при которых пациенту необходимо по команде исследователя из исходного положения наиболее быстро достичь поставленной задачи.

Тесты включали в себя:

1. Тест на подъем с пола из положения лежа
2. Бег на дистанцию 10 метров
3. Подъем и спуск на 4 ступени

При проведении тестов на время также оценивался функциональный класс (ФК) выполнения задания от 1 до 6 баллов, исходя из паттерна движений пациента.

6МТХ проводился в пустом коридоре длиной более 30 метров с нанесенными разметками в начале и в конце. За отведенные 6 минут пациент должен пройти наибольшее расстояние в темпе быстрой ходьбы. Все пациенты были проинструктированы не останавливаться и не переходить на бег в процессе тестирования.

В оценочный лист исследователем заносилось время преодоления дистанции 25 метров (1 круг), в конце исследования суммировалось общее количество кругов и оставшиеся пройденные метры от последней отметки.

В конце тестирования пациент субъективно оценивал свою утомляемость в ходе проведения теста по модифицированной шкале Борга от 0 до 10 баллов [177, 296].

ИРК, включающая проводимые функциональные тесты и шкалы, представлена в приложении А.

2.4.2 Антропометрические показатели

Всем пациентам проводили оценку антропометрических показателей – массы тела, роста, ИМТ. Измерения проводились в легкой одежде и без обуви. ИМТ рассчитывали по формуле 2.1:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)} \quad [2.1]$$

2.4.3 Оценка качества жизни

Опросники Paediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI) и European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) для возрастной группы от 2 до 10 лет заполнялись законным представителем пациента, для возрастной группы от 11 до 18 лет заполнялись пациентом самостоятельно [171, 251, 293, 335, 349].

Опросник PODCI, предназначенный для оценки исходов детей и подростков, включает 86 вопросов и используется для оценки возможности перемещения и мобильности, участия в спортивных мероприятиях, общего физического функционирования, функций верхних конечностей, а также психоэмоционального состояния и ожидания пациентов от реабилитации.

Опросник EQ-5D состоит из 5 вопросов, позволяющих оценить по баллам подвижность, уход за собой, повседневную деятельность, наличие боли и тревоги, а также шкалы здоровья от 0 до 100 баллов.

2.4.4 Психофизиологические методы

Опросник «самочувствие, активность, настроение» (САН) состоит из 3 разделов, в каждом из которых представлено 10 пар противоположных утверждений. В каждом пункте пациенту необходимо выбрать между двумя полярными характеристиками в положительную или отрицательную сторону и оценить по баллам выраженность утверждения от 0 до 3 баллов.

Опросник заполняли родители или законные представители в возрастной группе пациентов от 4 до 11 лет. Пациенты в возрастной группе от 11 до 18 лет заполняли опросник самостоятельно [19, 76, 311].

2.4.5 Инструментальные и функциональные методы

2.4.5.1 Магнитно-резонансная томография

МРТ-исследование выполняли на томографе Philips Ingenia 1,5 Тесла, зарегистрированном как медицинское изделие ФСЗ 2011/10276. Для получения изображений использовали наружную нателную катушку. МР-протокол строился на применении последовательности MSME, обеспечивавшей получение серии срезов при разном времени эха (TE). Исследование выполняли при диапазоне TE от 10 до 200 мс и времени релаксации (TR) 3500 мс. Угол наклона составлял 90°, угол перефокусирующего импульса – 180°. Регистрация включала 7 срезов толщиной 10 мм с расстоянием между соседними срезами 15 мм.

Последующую разметку скелетных мышц выполняли в программе ITK-SNAP v.4.2.2. В таблице 2.5 представлены сегментируемые мышцы. Анализ проводился билатерально.

Таблица 2.5 – Сегментируемые мышцы при проведении количественной МРТ

Исследуемые области	Скелетные мышцы
1	2
Плечевой пояс	Дельтовидные мышцы
	Двуглавые мышцы плеча
	Трехглавые мышцы плеча
	Подостные мышцы
	Надостные мышцы
Тазовый пояс	Подлопаточные мышцы
	Большие ягодичные мышцы
	Средние ягодичные мышцы
	Малые ягодичные мышцы
	Мышцы, напрягающие широкую фасцию
	Подвздошно-поясничные мышцы

Продолжение таблицы 2.5

1	2
Тазовый пояс	Наружные запирающие мышцы
	Внутренние запирающие мышцы
Бедра	Большие приводящие мышцы
	Длинные приводящие мышцы
	Короткие приводящие мышцы
	Прямые мышцы бедра
	Латеральные широкие мышцы бедра
	Медиальные широкие мышцы бедра
	Промежуточные широкие мышцы бедра
	Двуглавые мышцы бедра
	Полусухожильные мышцы
	Полуперепончатые мышцы
	Тонкие мышцы
	Портняжные мышцы
Голени	Икроножные мышцы
	Камбаловидные мышцы
	Длинные малоберцовые мышцы
	Передние большеберцовые мышцы
	Задние большеберцовые мышцы

Разметку мышечных брюшек выполняли на 5-7 срезах. При выделении областей интереса из анализа исключали фасциальные структуры, сосудисто-нервные пучки и другие немусечные элементы. Если на отдельном срезе определялись выраженные двигательные артефакты, сегментацию соответствующей области не выполняли.

Для количественной оценки водного компонента T2-сигнала применяли трехэкспоненциальный алгоритм расчета [93], представленный в формуле 2.2:

$$S(TE) = A_f \left[c_l \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_{2fl}}\right) + c_s \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_{2fs}}\right) \right] + A_m \left[\exp\left(-\frac{TE}{T_{2m}}\right) \right] \quad [2.2]$$

В представленной формуле $S(TE)$ рассматривается как интенсивность сигнала, регистрируемого при конкретном значении TE. Параметр TE обозначает время эха. T_{2fl} и T_{2fs} характеризуют соответственно длительную и короткую составляющие времени релаксации жировой ткани, T_{2m} – характеризует релаксационные свойства водного компонента мышечной ткани. Величина

A_f отражает долю жирового компонента в общем МР-сигнале, тогда как A_m характеризует вклад водного компонента. Показатели c_l и c_s характеризуют длинную и короткую составляющие сигнала жирового компонента. Для формирования данной модели в области скелетных мышц дополнительно проводилась сегментация подкожной жировой клетчатки.

Для стандартизации условий оценки первое обследование выполняли в покое. В течение 4 дней до исследования пациентам и их родителям рекомендовано исключить ребенку интенсивные физические нагрузки, упражнения ЛФК и длительную ходьбу. Вторую оценку проводили спустя 3 часа после завершения комплекса упражнений по разработанной программе. Такой дизайн позволил сопоставить исходное состояние скелетных мышц с их постнагрузочными изменениями. Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения Python v.2.7.15. В качестве порогового значения постнагрузочной динамики использовалось увеличение интенсивности сигнала $T_2 \geq 3,7$ мс, соответствующее верхней границе минимально клинически значимого изменения, позволяющего выявлять случаи потенциально значимого повышения МР-сигнала [348].

2.4.5.2 Функциональная диагностика

Электрокардиографию (ЭКГ) выполняли на электрокардиографе ELI150с (регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2013/279) в 12 стандартных отведениях с оценкой частоты сердечных сокращений (ЧСС), интервалов RR, PQ, QRS, QT и QTc. QTc рассчитывался по формулам Bazett или Framingham, в зависимости от ЧСС.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на эхокардиографе Mindray Resona 7 (регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2018/7909). По стандартным протоколам оценивались следующие показатели: фракция выброса (ФВ), фракция укорочения (ФУ), систолический размер левого желудочка (СРЛЖ), диастолический размер левого желудочка (ДРЛЖ), толщина

межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), наличие и выраженность регургитации.

Спирометрию выполняли на спирометре MicroLab MK8 (регистрационное удостоверение на медицинское изделие ФСЗ 2010/08106). Оценивались показатели ФЖЕЛ, ОФВ1, пиковой скорости выдоха (ПСВ). Сила дыхательной мускулатуры на вдохе (MIP) и на выдохе (MEP) оценивалась на спирометре Micro RPM (регистрационное удостоверение на медицинское изделие ФСЗ 2010/08107).

Количественную оценку статической мышечной силы проводили с использованием аппарата Con-Trex (регистрационный номер ФСЗ 2008/03232) с регистрацией пикового момента силы, выраженного в Н·м, при выполнении стандартизированных движений в исследуемых суставах согласно инструкции к прибору.

Величина тестирующего усилия определялась при расположении датчика в области голеностопных или лучезапястных суставов с максимальным произвольным изометрическим сокращением исследуемых мышечных групп пациентом.

В дальнейшем рассчитывали эквивалентную внешнюю силу по формуле 2.3:

$$F = M/r, \quad [2.3]$$

где M – зарегистрированный момент силы, r – расстояние от оси вращения исследуемого сустава до точки приложения усилия.

Полученный показатель отражал расчетную эквивалентную силу в Н, создаваемую исследуемой мышечной группой при выполнении заданного движения. Оценивались обе конечности, в анализ включалась доминантная сторона. При исследовании верхних конечностей анализировали силовые показатели мышц, обеспечивающих сгибание и разгибание предплечья в локтевом суставе. В нижних конечностях оценка включала силу движений в тазобедренном суставе, в том числе разгибания, приведения и сгибания бедра, силу сгибания и разгибания голени в коленном суставе, а также силу подошвенного сгибания стопы.

Для количественной характеристики сгибательных контрактур суставов нижних конечностей применяли гониометрическое исследование с использованием универсального медицинского угломера (ФСР 2010/07248). Оценку выполняли билатерально, определяя углы пассивного разгибания в коленных и голеностопных суставах.

2.4.6 Лабораторные методы

Биохимическое исследование крови выполнялось с использованием биохимического анализатора, имеющего регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2020/9855. Первичный забор крови проводился на исходном уровне после исключения физических нагрузок в течение 4 дней до обследования. Повторное исследование выполнялось на следующий день после проведения упражнений по разработанной программе. В сыворотке крови определяли активность КФК (референтный диапазон от 30 до 200 ед/л) и ЛДГ (референтный диапазон от 125 до 220 ед/л).

2.4.7 Оценка частоты и тяжести нежелательных явлений

Безопасность курса МР оценивали в течение всего периода наблюдения. Для этого проводили регистрацию нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) с определением их частоты и степени тяжести. Оценка степени тяжести НЯ проводилась по общим терминологическим критериям нежелательных явлений (СТСАЕ) v.6.0.

Для каждого зарегистрированного НЯ дополнительно анализировали возможную связь с проводимой МР. В анализ включали все жалобы, которые возникали у пациентов непосредственно при выполнении упражнений ЛФК или в течение последующих 24 часов.

2.4.8 Методы оценки эффективности

Оценка эффективности МР осуществлялась путем сравнения начальных и конечных показателей дистанции 6МТХ. Количественная оценка эффективности осуществлялась путем определения доли пациентов, у которых Δ 6МТХ после курса превысила минимальную клинически значимую разницу (MCID), составляющую от 28,5 до 31,7 м, в среднем 30 м [245].

2.5 Наукометрический анализ методов МР при наследственных миопатиях

При выполнении наукометрического анализа использовались качественные и количественные подходы. Поиск научных публикаций проводился в электронных базах PubMed, eLIBRARY и PEDro.

Для идентификации работ по соответствующим нозологическим формам применялись дескрипторы, представленные в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Дескрипторы нозологических форм

Дескрипторы на русском языке	Дескрипторы на английском языке
Врожденная (структурная, конгенитальная) миопатия (ВМ)	Congenital myopathy (CM)
Врожденная мышечная дистрофия (ВМД)	Congenital muscular dystrophy (CMD)
Конечностно-поясная мышечная дистрофия (КПМД)	Limb-girdle muscular dystrophy (LGMD)
Мышечная дистрофия Беккера (МДБ)	Becker muscular dystrophy (BMD)
Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД)	Duchenne muscular dystrophy (DMD)
Наследственная миопатия (НМ)	Hereditary myopathy (HM)

Для поиска публикаций, посвященных методам МР, использовались дескрипторы, отражающие основные направления реабилитационного воздействия, представленные в таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Дескрипторы основных методов реабилитации

Дескрипторы на русском языке	Дескрипторы на английском языке
лечебная физкультура	physical therapy
гимнастика	exercise
аэробная гимнастика	aerobic exercise
велотренажер	exercise bike
VELOЭРГОМЕТР	bicycle ergometer
беговая дорожка	treadmill
лечебное плавание	therapeutic swimming
гидрокинезотерапия	hydrokinesis therapy, pool exercises
растягивание мышц	stretching
физиотерапия	physiotherapy
дыхательная гимнастика	breathing exercises
ортезы	orthoses
массаж	massage
мануальная терапия	manual therapy
рефлексотерапия	acupuncture
кинезиотейпирование	kinesio taping
озокеритовые и парафиновые аппликации	ozokerite and paraffin wax applications

Структурный наукометрический анализ проводился с целью определения частоты применения различных методик МР у пациентов с наследственными миопатиями.

2.6 Методы медицинской реабилитации

Для каждого пациента формировали комплекс ЛФК, при подборе которого учитывали возраст, исходный функциональный статус и переносимость физической нагрузки. Программа включала следующие элементы:

1. Динамические аэробные упражнения, ориентированные на укрепление мышц туловища, плечевого и тазового пояса, а также проксимальных и дистальных отделов нижних конечностей.

2. Механокинезотерапию с использованием велоэргометра.

3. Двигательные упражнения, направленные на совершенствование контроля позы в положениях сидя и стоя, тренировку опорной функции стоп, повышение силовых показателей мышц-стабилизаторов корпуса и укрепление мускулатуры нижних конечностей.

4. Упражнения для повышения силовых показателей поперечной мышцы живота, мышц брюшной стенки и глубоких ротаторов позвоночного столба.

5. Упражнения для коррекции статического стереотипа, обеспечивающие формирование и удержание физиологически правильного положения тела при сидении и стоянии.

6. Дыхательную гимнастику, направленную на увеличение экскурсии грудной клетки, расширение подвижности межреберных промежутков и улучшение функционального состояния реберно-позвоночных и реберно-грудинных сочленений.

В качестве дополнительного метода применяли ортезирование голеностопных суставов на время ночного сна на протяжении всего курса. Курс МР был рассчитан на 4 месяца и предусматривал последовательное прохождение двух этапов – подготовительного и тренирующего. Выполнение упражнений проводилось под наблюдением врача или инструктора ЛФК. Интенсивность физической нагрузки подбирали персонализированно, с учетом возраста пациента и значений ЧСС, рассчитываемых по формуле 2.4.

$$\text{ИФРС} = 190 - (\text{возраст в годах}) , \quad [2.4]$$

где ИФРС – индивидуальный функциональный резерв сердца.

Дозирование физической нагрузки различалось в зависимости от этапа курса МР. В подготовительный период упражнения выполняли при интенсивности 51-60% от ИФРС, с объемом 6-8 повторений для каждого задания. При переходе к тренирующему этапу нагрузочный режим усиливали до 61-70% от ИФРС, одновременно увеличивая количество повторений до 10-12. Занятия проводились 3 раза в неделю, продолжительность одного занятия составляла 60 минут.

Программа гидрокинезотерапии была рассчитана на 4 месяца и выполнялась поэтапно с последовательным переходом от подготовительного периода к тренирующему. Все занятия проводились при непосредственном контроле врача или инструктора ЛФК. Дозирование нагрузки осуществляли персонализированно, ориентируясь на возраст пациента и показатели ЧСС, рассчитанные по формуле 2.4.

Комплекс гидрокинезотерапии включал следующие разделы упражнений:

1. Динамические аэробные упражнения, которые выполнялись при положении пациента лежа на спине в воде и были направлены на реализацию движений туловищем в трех плоскостях.
2. Упражнения с использованием специального спортивного инвентаря. Для создания дополнительного сопротивления и расширения двигательной нагрузки применялись аква-гантели и аква-палки.
3. Упражнения на поддержание равновесия и постурального контроля, которые выполнялись у стенки бассейна, а также с использованием поручней в качестве опоры.
4. Упражнения на растягивание мышц и суставов, выполняемые при положении пациента лежа на спине в воде.
5. Дыхательная гимнастика при вертикальном и горизонтальном положении тела при погружении.

Глубина бассейна составляла 130 см, температура воды +32 °С и pH 7,2. Обеззараживание воды осуществлялось с применением активного кислорода и ультрафиолетового (УФ) облучения.

2.7 Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23 и Statistica v.13. Решение о применении параметрических или непараметрических методов анализа принималось на основании проверки данных на нормальное распределение по критерию Шапиро-Уилка. Для описания характеристик групп пациентов рассчитывали средние значения и стандартные отклонения.

Динамику клинических, инструментальных и лабораторных показателей оценивали с использованием t-критерия Стьюдента для связанных выборок при нормальном распределении данных и парного критерия Уилкоксона

при отсутствии нормального распределения. Проводилась оценка исходных данных и результатов через 4 и 8 месяцев.

Выбор параметра-отклика для последующего дискриминантного анализа проводился поэтапно. На первом этапе был сформирован перечень кандидатных функциональных показателей на основании анализа литературных данных, отражающих применение стандартизированных методов количественной оценки двигательных функций у пациентов с НМЗ [52,340,353]. На втором этапе осуществляли их сравнительную статистическую оценку с учетом выраженности изменений после курса МР и величины эффекта.

Для количественного обоснования выбора параметра-отклика рассчитывали достигнутый уровень значимости различий между исходными и конечными значениями каждого функционального показателя. Уровень доверия β определяли как величину, дополнительную к достигнутому уровню значимости по формуле 2.5:

$$\beta = 1 - p, \quad [2.5]$$

где β – уровень доверия, p – уровень значимости.

При $p < 0,05$ уровень доверия принимали как $\beta > 0,95$, при $p < 0,01$ – как $\beta > 0,99$, при $p < 0,001$ – как $\beta > 0,999$. Данный подход использовали для сопоставления вероятных параметров-откликов и выбора показателя с наиболее высокой статистической надежностью изменений после курса МР.

Также для основных тестов проводилась количественная оценка размера эффекта Коэна [139, 218] по формуле 2.6:

$$d = M_{diff} / SD_{diff}, \quad [2.6]$$

где M_{diff} – среднее значение разностей между парами измерений, SD_{diff} – стандартное отклонение разностей между парами измерений.

Для оценки взаимосвязей между количественными признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона. При анализе полуколичественных переменных, а также показателей, распределение которых отличалось от нормального, применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена. По каждой анализируемой паре признаков определяли значение коэффициента корреляции (r) и уровень статистической значимости (p).

Корреляционный анализ был направлен на выявление исходных переменных, имеющих наиболее сильную корреляцию с конечным функциональным результатом. Показатели, демонстрировавшие высокие по абсолютной величине значения коэффициента корреляции, рассматривали как потенциально значимые признаки, которые могли быть отнесены к числу кандидатов на роль ДЭ МР.

На следующем этапе выполняли факторный анализ с последующим вращением варимакс, что позволяло оценить вклад выделенных факторов в суммарную дисперсию изучаемых признаков. Предварительно определяли пригодность исходного массива данных для применения факторного анализа. Для этого рассчитывали индекс адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина и проводили тест сферичности Бартлетта.

Детерминанты эффективности МР определяли при помощи дискриминантного анализа для групп пациентов с МДД и КПМД. На основании совокупности отобранных признаков-кандидатов формировали линейные дискриминантные функции, обеспечивавшие классификацию пациентов по группам с прогнозируемо более благоприятным либо менее выраженным восстановительным результатом. Классификационную точность определяли по удельной доле корректно классифицированных наблюдений, то есть по проценту случаев, в которых пациент был отнесен к группе, соответствующей фактически достигнутому реабилитационному исходу. Указанный подход применяли для количественной идентификации ДЭ. Далее ДЭ рассматривали как исходные клинико-функциональные и инструментальные показатели, значимо связанные с конечным результатом МР. Наличие такой связи позволяло относить данные параметры к числу потенциальных ДЭ для персонификации программы реабилитационных мероприятий. В группе пациентов с ВМ построение модели выполняли с учетом небольшой численности исследовательской выборки, поэтому основным методом был выбран регрессионный анализ с пошаговым отбором наиболее информативных предикторов.

ГЛАВА 3. НАУКОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ МИОПАТИЯМИ

3.1 Количественный анализ

Наукометрический этап исследования был направлен на оценку публикационной активности по изучаемому направлению за 2000-2025 гг. В качестве информационного источника использовали базу данных (БД) PubMed. Поиск выполняли с применением дескрипторов «миопатия» и «myopathy», что позволило сформировать общий массив научных работ по данной тематике.

Суммарное число найденных публикаций составило 174748. При последующей детализации структуры публикационного массива установлено, что 8104 работы были отнесены к КИ, 1854 публикации представляли собой мета-анализы, 5767 соответствовали рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ), а 3615 – систематическим обзорам (рисунок 3.1).

Однако при проведении качественного анализа было выявлено преобладание публикаций, посвященных приобретенным формам миопатий (воспалительные, глюкокортикостероидо-индуцированные, статин-индуцированные и др.), а также локальным воспалительным и болевым синдромам, выявляемым при данном запросе.

В дальнейшем был проведен углубленный анализ наследственных форм миопатий с разделением на нозологические единицы. Наибольшая публикационная активность представлена по группе мышечных дистрофий. В анализируемый период отмечалась устойчивая тенденция к увеличению количества публикаций (рисунок 3.2). За весь период наблюдения было выявлено 30805 публикаций, из них 560 КИ, 80 мета-анализов, 283 рандомизированных контролируемых исследований и 243 систематических обзоров.

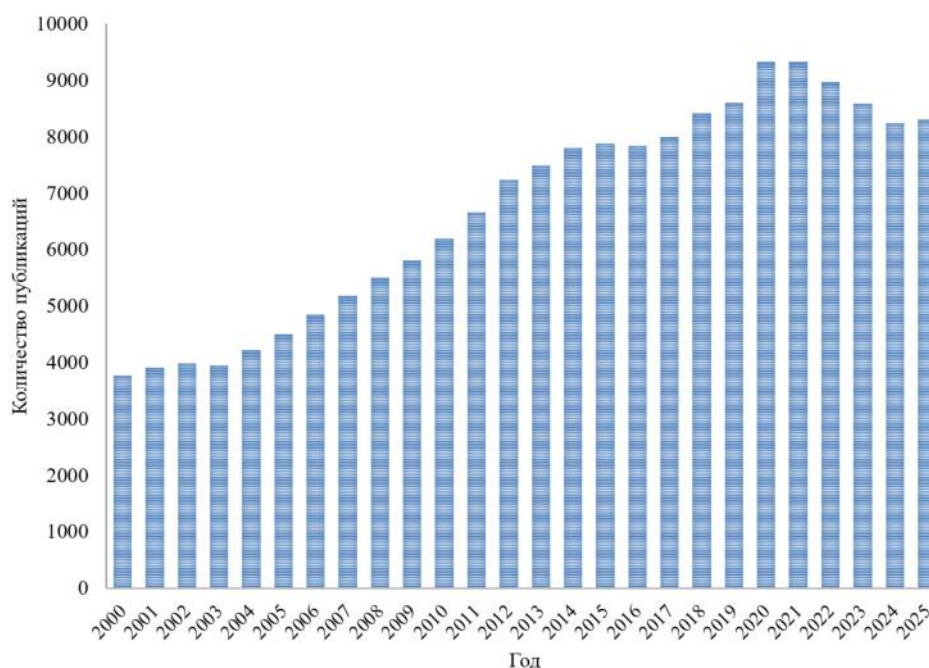


Рисунок 3.1 – Динамика публикационной активности по ключевому слову «thyropathy» в БД PubMed (по состоянию на 20.12.2025)

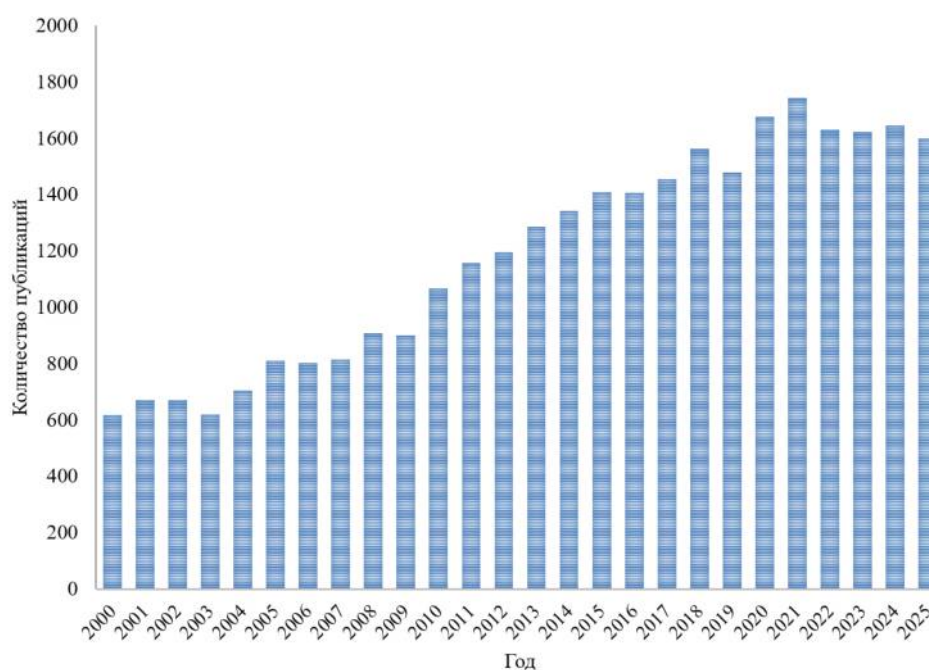


Рисунок 3.2 – Динамика публикационной активности по ключевому слову «muscular dystrophy» в БД PubMed (по состоянию на 20.12.2025)

При разделении на нозологические группы обращает на себя внимание значительное преобладание количества публикаций, посвященных МДД, что может обуславливаться ее наибольшей распространенностью среди мышечных дистрофий детского возраста, а также разработкой перспективных направлений патогенетической терапии. Группа врожденных миопатий, несмотря на низкую распространенность, также характеризовалась положительной динамикой в публикационной активности. Публикации, посвященные КПМД, демонстрировали наименьший удельный вес и динамику за весь период анализа (рисунок 3.3). В таблице 3.1 приведен сравнительный анализ по БД PubMed и Elibrary по основным дескрипторам, соответствующим различным формам миопатий.

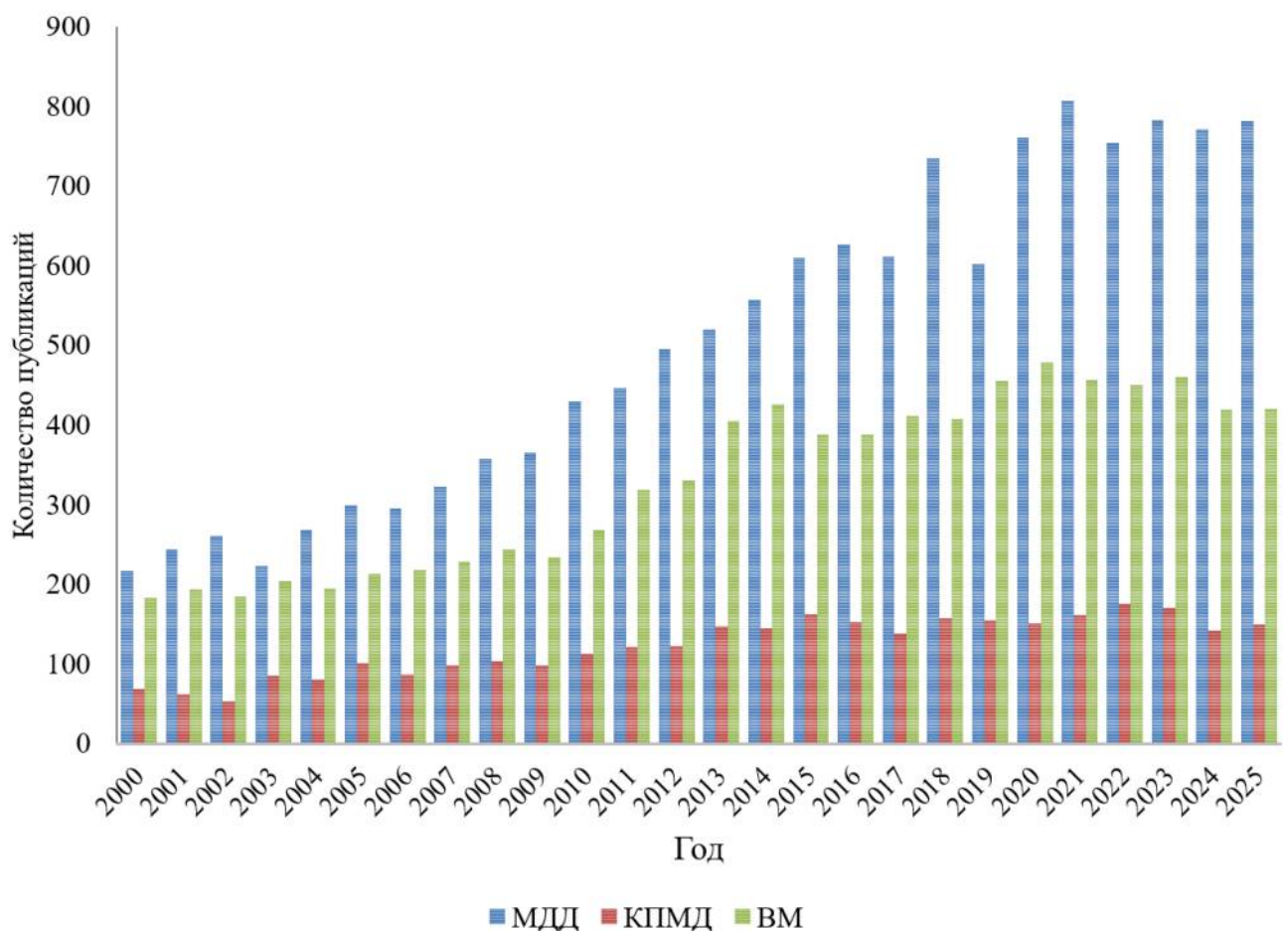


Рисунок 3.3 – Динамика научных публикаций в БД PubMed, разделенная по основным нозологическим единицам

Таблица 3.1 – Публикации в БД PubMed и Elibrary по основным применяемым дескрипторам за период с 2000 по 2025 гг.

Заболевание	PubMed	Elibrary	Всего
Миопатия	174748	3591	178339
МД	30805	3597	34402
МДД	13153	775	13928
КПМД	3192	71	3263
ВМ	8567	456	9023

3.2 Качественный анализ

По результатам качественного анализа было выявлено явное преобладание методов ЛФК (exercise therapy) (64%, 1765 публикаций) в реабилитации пациентов детского возраста с наследственными миопатиями независимо от формы и патогенеза заболевания. Примечательно, что в большинстве КИ применялось включение различных нозологических форм наследственных миопатий в исследование, таких как различные формы КПМД и врожденных миопатий, за исключением МДД, демонстрирующих гомогенные выборки при проведении исследований.

Также большую долю исследований и публикаций составляют упражнения на велотренажере / велоэргометре (exercise bike, bicycle) (10%, 269 публикаций), упражнения на растягивание мышечно-сухожильного аппарата (stretching) (9%, 250 публикаций), занятия на беговой дорожке (treadmill) (5%, 135 публикаций), ортезирование (orthosis, AFO, KAFO) (4%, 102 публикации), дыхательная гимнастика (breathing exercises) (4%, 104 публикации) и гидрокинезотерапия (therapeutic swimming, pool exercises, hydrokinesis therapy) (3%, 84 публикации).

Меньше всего в публикационной активности были представлены другие методы реабилитации, включавшие теплолечение (ozokerite, paraffin wax) (0,7%), массаж (massage) (0,5%), рефлексотерапию (acupuncture) (0,4%) и кинезиотейпирование (kinesio taping) (0,04%) (рисунок 3.4).



Рисунок 3.4 – Качественный анализ методов МР у пациентов с наследственными миопатиями

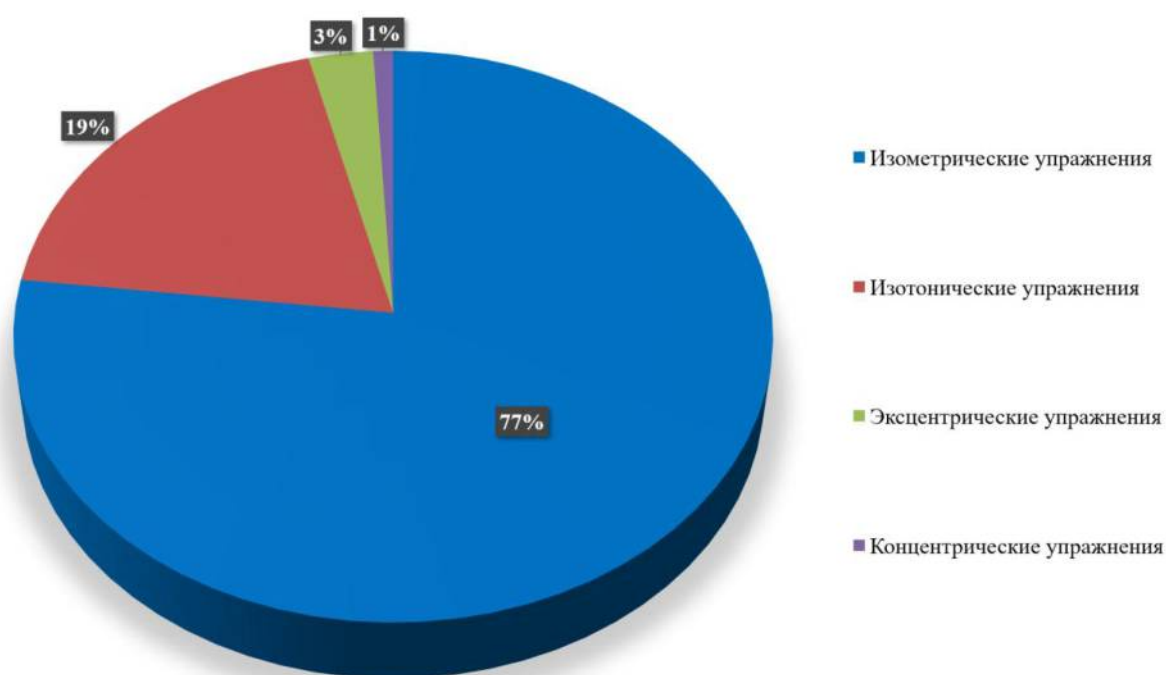


Рисунок 3.5 – Качественный анализ упражнений ЛФК, применяемых при наследственных миопатиях

Качественный анализ методик ЛФК, применяемых при наследственных миопатиях, выявил преобладание изометрических упражнений (76,9%, 1679 публикаций) и, в меньшей степени, изотонических упражнений (19,2%, 420 публикаций), над эксцентрическими (3,0%, 65 публикаций) и концентрическими (0,9%, 20 публикаций) силовыми упражнениями (рисунок 3.5).

При анализе публикаций в БД PEDro была выявлена 51 публикация, из них 32 клинических исследования, 17 систематических обзоров и 2 практических руководства. Динамика публикационной активности доказательных исследований представлена на рисунке 3.6. Примечательно, что большинство работ было посвящено реабилитации пациентов с МДД – 28 публикаций, также было выявлено 16 клинических исследований и обзоров, посвященных анализу эффективности реабилитации у смешанных групп пациентов, включающих различные формы КПМД и врожденных миопатий. Также было найдено 7 КИ, посвященных МР взрослых пациентов с ЛЛПМД.

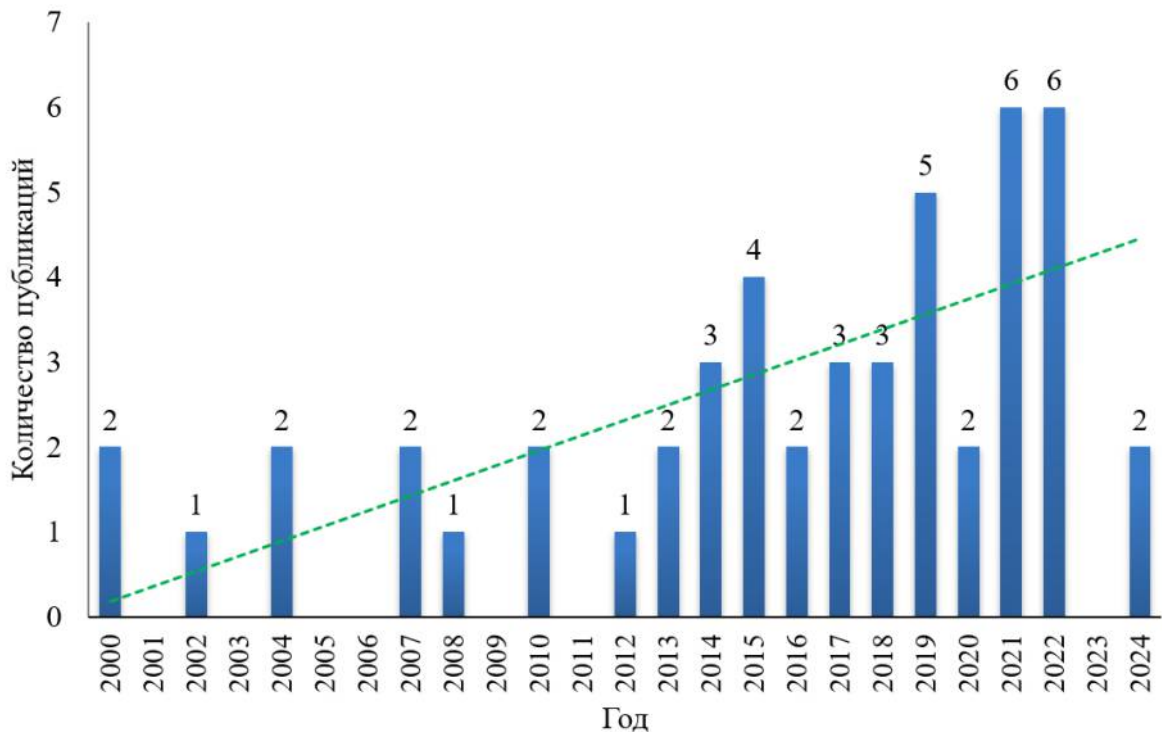


Рисунок 3.6 – Динамика публикационной активности доказательных исследований за период с 2000 по 2024 гг. в БД PEDro

Анализ шкалы PEDro, оценивающий уровень доказательности исследований, продемонстрировал, что большинство КИ оценивалось на 4-7 баллов ($n=28$, 87,5%). Наивысшая оценка по шкале составляла 8 баллов у 2 РКИ, одно из них [84] посвящено эффективности аэробных упражнений у пациентов с ЛЛПМД взрослого возраста и включало плацебо-контроль протеиново-углеводных пищевых добавок. По результатам исследования было выявлено улучшение физической формы, ходьбы и состояния здоровья, однако применение подобных добавок после упражнений не повышало эффективности упражнений у данной категории пациентов.

Вторая публикация [186] была посвящена параллельно-групповому, слепому, рандомизированному исследованию выполнения различных реабилитационных программ с применением гидрокинезотерапии у пациентов с МДД на амбулаторных стадиях в возрасте от 7 до 16 лет в условиях нервно-мышечных центров в Великобритании с расчетом финансовой нагрузки на систему здравоохранения. По результатам данного исследования был сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения и разработки программ персонифицированной реабилитации пациентов с МДД, в связи с разной степенью тяжести и переносимости физических нагрузок.

В категорию N/A (не применимо) было отнесено 17 систематических обзоров и 2 практических руководства, для которых оценка по шкале PEDro невозможна. Распределение публикаций по балльной оценке представлено на рисунке 3.7.

С 2013 года отмечается значительное увеличение количества публикаций по изучению эффективности МР у пациентов с наследственными миопатиями, что обуславливается развитием и более углубленным изучением области нервно-мышечных заболеваний, однако наблюдается тенденция к снижению средней балльной оценки методологического качества исследований с 5,8 до 5,2 баллов (рисунок 3.8). Преобладание низких баллов в данных исследованиях может обуславливаться невозможностью выполнения плацебо-контроля при выполнении упражнений ЛФК в большинстве КИ.

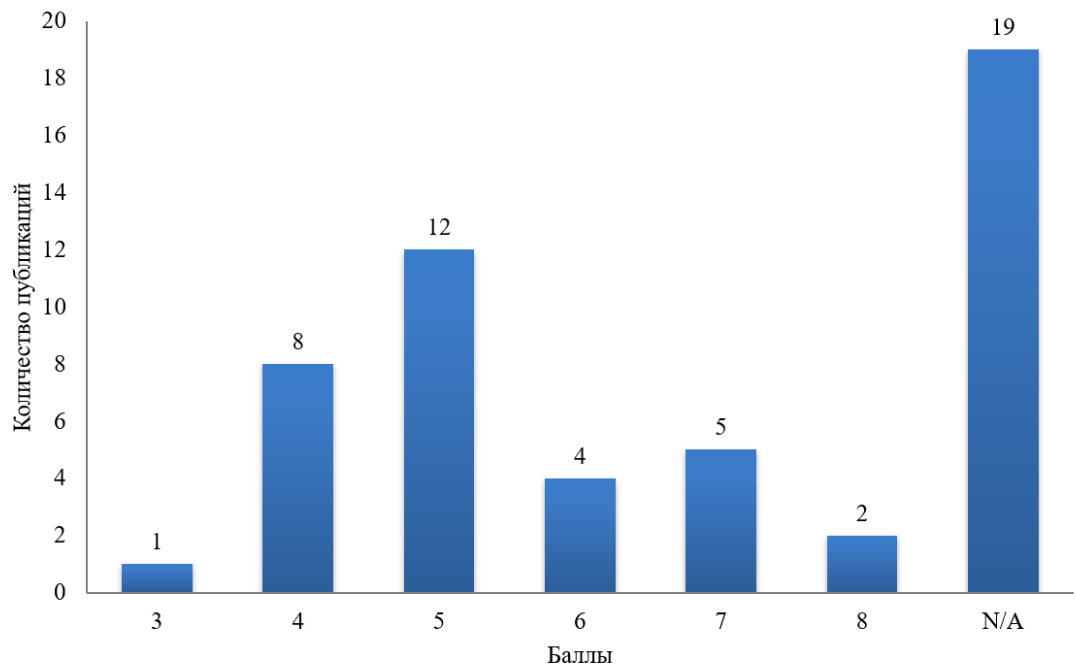


Рисунок 3.7 – Распределение по баллам по шкале PEDro публикаций, посвященных МР пациентов с наследственными миопатиями

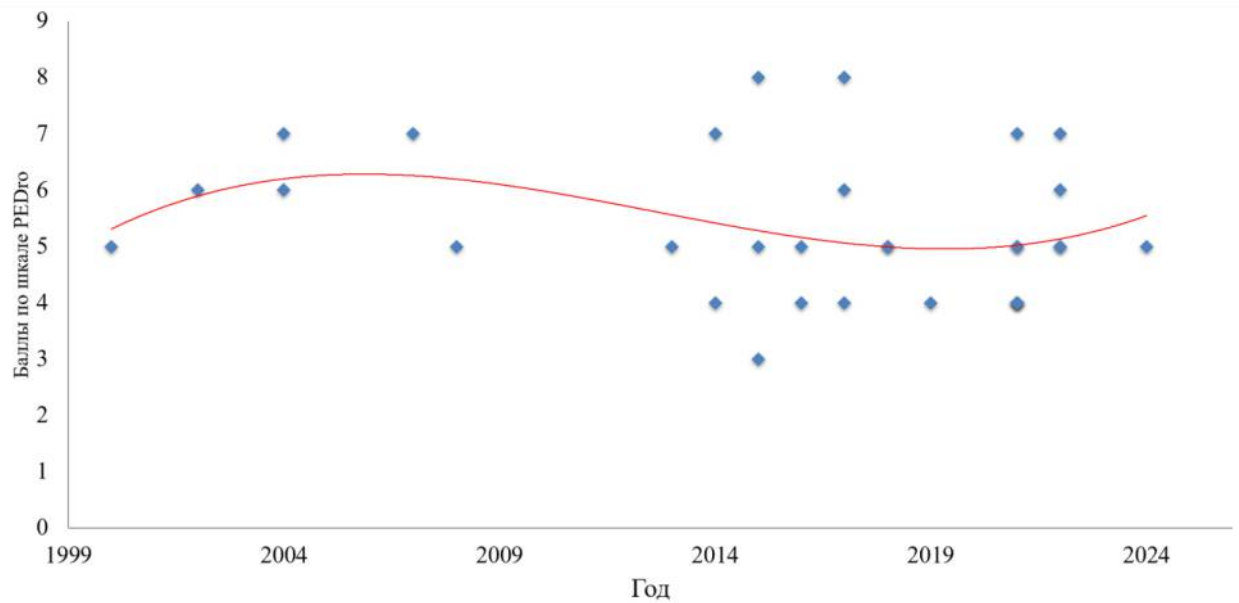


Рисунок 3.8 – Публикационная активность исследований с распределением по годам публикации и баллам по шкале PEDro

В мета-анализе, опубликованном в 2022 году, эффективность физических упражнений при МДД оценивалась на основании данных 12 РКИ.

Для включенных исследований был выполнен качественный анализ за период с 1966 по 2018 год. Мета-анализ исследований, посвященных оценке динамики показателей мышечной силы на фоне выполнения ЛФК, включал 6 публикаций и 126 пациентов с МДД. Было выявлено достоверное увеличение показателей (разность средних (РС) 0,92, 95% ДИ от 0,21 до 1,63), более выраженные различия динамики были выявлены при сравнении групп пациентов, выполнявших и не выполнявших упражнения (РС 1,39, 95% ДИ от 0,7 до 2,08).

Был проведен анализ 5 исследований с 89 пациентами, у которых оценивалась динамика показателей выносливости на фоне проводимой ЛФК. Показатели выносливости у пациентов с МДД характеризовались положительной динамикой (РС 0,64, 95% ДИ от 0,21 до 1,08). Сравнительный анализ с плацебо (имитацией физических упражнений) продемонстрировал значительные различия в пользу упражнений (РС 1,29, 95% ДИ от 0,19 до 2,40), равно как и при сравнении с группой, не выполнявшей упражнения (РС 0,52, 95% ДИ от 0,05 до 1,00).

По заключению данного мета-анализа было выявлено позитивное влияние физических упражнений на мышечную силу и выносливость, однако на основании данных исследований было невозможно определить влияние на качество жизни и общие функциональные возможности пациентов с МДД.

Также в рамках данного исследования не удалось достоверно определить безопасность упражнений. Необходимы дополнительные исследования, направленные как на оценку эффективности и влияния на качество жизни пациентов, так и на оценку безопасности выполняемых упражнений.

Мета-анализ от 2024 года [223] включал 39 полнотекстовых обзоров публикаций, посвященных изучению эффективности методов МР при различных формах мышечных дистрофий.

В общий анализ было включено 957 участников со следующими нозологическими формами – МДД (13 исследований), МД 1-го типа

(11 исследований), ЛЛПМД (8 исследований). В 26 из 39 исследований участники были взрослого возраста. Подавляющее большинство КИ, посвященных исследованию эффективности у детей, включало преимущественно пациентов с МДД (12 из 13).

Лечебная физкультура.

В общей сложности было проанализировано 27 КИ, включая 14 РКИ. Исследования включали аэробные и силовые упражнения, тренировку равновесия и гидрокинезотерапию. Большинство КИ характеризовались низким качеством, 13 КИ имели высокие риски систематических ошибок. 14 РКИ характеризовались умеренным или высоким риском систематических ошибок.

В КИ, направленных на изучение аэробных упражнений ЛФК, суммарно был включен 101 пациент с различными формами МД. Данные исследования характеризовались низким качеством из-за высоких рисков систематических ошибок и малых выборок [337]. В РКИ [200] приняли участие 23 пациента с МДД, было выявлено улучшение количества оборотов при проведении 6-минутной велоэргометрии при тестировании ног (РС 14,0, 95% ДИ от -89,0 до -117,0) и рук (РС 34,8, 95% ДИ от -68,2 до -137,8), и улучшении показателей мышечной силы нижних и верхних конечностей (РС 1,7, 95% ДИ от -1,9 до -5,3).

По результатам КИ [338] у 38 пациентов с ЛЛПМД при выполнении упражнений на велоэргометре было отмечено улучшение показателей аэробной выносливости (РС 1,1 л/мин, 95% ДИ от 0,4 до 1,8) и у 52 пациентов было выявлено небольшое улучшение показателей силы четырехглавых мышц бедра (РС 0,1 кг, 95% ДИ от -0,7 до -0,9).

В РКИ [121], опубликованном в 2022 г., оценивали влияние регулярных аэробных упражнений у пациентов с МДД, сохранявших способность к самостоятельному передвижению.

В группе вмешательства (n=12) по сравнению с контрольной группой (n=11) было установлено улучшение общего счета по шкале MFM с 83,2 до 86,9% (p=0,006), а также увеличение дистанции 6MTX

с 395,3 до 413,0 м ($p < 0,01$). У пациентов контрольной группы, которым занятия ЛФК не проводились, напротив, отмечалось уменьшение дистанции 6МТХ с 421,7 до 393,8 м.

В обзор КИ [263] было включено 28 публикаций, посвященных оценке эффективности гидрокинезотерапии при различных НМЗ, из них 17 статей посвящено реабилитации пациентов с миопатиями, из которых 11 посвящено МДД, 3 – КПМД, 1 – ВМД и 2 – с неуточненной формой МД, общее количество пациентов составило 131 человек. 12 публикаций являлись описанием клинических случаев, также было проведено 1 кросс-секционное и 3 квазиэкспериментальных исследования, а также 1 РКИ. В РКИ с участием 12 пациентов с МДД после 6-месячного курса гидрокинезотерапии было выявлено среднее изменение баллов по шкале NSAA -2,8 (СО 4,1) в исследуемой группе и -5,5 (СО 7,8) в контрольной группе. Исследование характеризовалось низким качеством и малой выборкой.

Исследования, посвященные изучению силовых упражнений, включали 276 пациентов с разными формами МД. Всего было проведено 12 КИ, из них 7 РКИ. Данные исследования также характеризовались высоким риском ошибок. Было выявлено улучшение функций и мелкой моторики кистей по шкале PUL у пациентов с МДД после 8 недель упражнений (СО 0,87, 95% ДИ от 0,04 до 1,69). Также у них было выявлено улучшение показателей баланса (СО 1,76, 95% ДИ от 0,82 до 2,71) и равновесия (СО 2,29, 95% ДИ от 0,37 до 4,22). У взрослых пациентов с ЛЛПМД, КПМД и МДБ после 12 недель выполнения физических упражнений также наблюдалось улучшение оцениваемых показателей теста на время на подъем со стула (СО 0,83, 95% ДИ от 0,08 до 1,58), также у них повысились показатели самооценки физического состояния (СО 1,00, 95% ДИ от 0,17 до 1,82).

Ортезы и гипсование.

По результатам анализа трех исследований низкого качества с участием в общей сложности 33 пациентов ни гипсование, ни ношение ортезов не продемонстрировали статистически значимых улучшений. Размер эффекта

варьировал от 0,09 (интенсивность боли по шкале ВАШ после ортезирования) до 2,73 (пассивный диапазон движений тыльного сгибания стопы после гипсования) [89, 175, 320].

Упражнения на растягивание мышц и суставов.

Несмотря на то, что упражнения на растягивание мышечно-сухожильного аппарата часто включаются в комплекс упражнений ЛФК в ранее описанных КИ [337], где был продемонстрирован положительный эффект, их эффективность вне данных комплексов описывается лишь в единичных исследованиях на малых выборках.

Проведено одно рандомизированное КИ с участием 27 пациентов с МДД длительностью 30 месяцев, в котором пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 выполняла регулярные упражнения на растягивание голеностопного сустава, группа 2 также выполняла эти упражнения и проводилось ортезирование голеностопных суставов (AFO) на время ночного сна. В исследовании было показано, что прогнозируемое годовое увеличение выраженности контрактур, измеряемой в градусах, в группе 2 оказалось на 23% меньше по сравнению с группой 1 ($p < 0,01$) [195].

Массаж.

Эффективность массажа области голеней у пациентов с МДД оценивалась в одном перекрестном исследовании. По его результатам статистически значимого влияния вмешательства на длину мышц установлено не было. Величина эффекта для показателей разгибания коленного сустава и тыльного сгибания стопы находилась в диапазоне от -0,52 до -0,62 [130].

Наиболее частым НЯ, регистрируемым при выполнении упражнений ЛФК, была боль в пояснице и нижних конечностях, которая регистрировалась в 35% исследований.

Также регистрировались крампи, мышечные судороги, нарастание мышечной слабости, падения, перелом костей стопы, физический дискомфорт, гиперемия и раздражение кожи. В единичных случаях пациенты прекращали

участие в исследовании из-за НЯ, связанных с выполнением ЛФК, в связи с развившимся хроническим болевым синдромом в спине.

Таким образом, по результатам данного мета-анализа большинство консервативных нефармакологических вмешательств у пациентов с различными формами ПМД не демонстрировали статистически значимых терапевтических эффектов. Необходимо дальнейшее изучение эффективности данных методов и их безопасности.

Дыхательная гимнастика.

Доказательная база по применению дыхательной гимнастики у пациентов с МДД, способных самостоятельно ходить, включает два плацебо-контролируемых РКИ, в которых результаты активного вмешательства сопоставлялись с имитацией дыхательных упражнений. По данным одного из исследований, за 6 недель выполнения упражнений было выявлено повышение общего объема легких (РС 0,45 л, 95% ДИ от -0,24 до -1,14) у 16 пациентов. В другом исследовании не было четкой разницы в данном показателе после проведения курса упражнений в течение 18 дней (РС 0,16 л, 95% ДИ от -0,31 до -0,63) у 20 пациентов [304, 350].

Результаты наукометрического анализа методов МР у пациентов с миопатиями свидетельствуют о наличии большого количества КИ среднего либо низкого качества. Это также подтверждается мета-анализами РКИ, по заключению которых сделаны выводы о недостаточной изученности данной проблемы. Перспективным направлением является проведение исследований с большим объемом выборки, позволяющих более объективно оценить клиническую эффективность и безопасность отдельных методов МР.

Другие методы МР.

Отдельные направления реабилитационного воздействия, включая теплолечение с использованием парафиновых аппликаций [298], рефлексотерапию [229], мануальную терапию и кинезиотейпирование [292], были представлены в БД крайне ограниченным числом работ. Доказательная значимость этих публикаций была низкой, так как они преимущественно имели формат

описания отдельных клинических наблюдений или исследований с небольшим числом пациентов. В указанных работах отсутствовали рандомизация и плацебо-контроль, что существенно ограничивало возможность интерпретации их результатов.

3.3 Профиль реабилитационных технологий

На основании анализа доказательных исследований по БД PubMed, eLIBRARY и PEDro с использованием ранговой системы оценки качества доказательств [42], посвященных реабилитации пациентов с наследственными миопатиями, были выделены основные и дополнительные методы реабилитации (таблица 3.2). Проведенная систематизация позволила определить структуру реабилитационного комплекса и выделить методы, имеющие основное значение в реабилитации пациентов с наследственными миопатиями, а также дополнительные методы, применяемые в составе комплексной программы МР. Таким образом, к основным методам относятся упражнения ЛФК, механокинезотерапия и дыхательная гимнастика. Дополнительными методами являются гидрокинезотерапия, упражнения на растягивание мышц и суставов, а также ортезирование.

Таблица 3.2 – Методы медицинской реабилитации у пациентов с наследственными миопатиями

Основные методы (уровни достоверности доказательств I или II, уровни убедительности A или B)	Дополнительные методы (уровень достоверности доказательств III, уровень убедительности C)	Эффективность не доказана (уровни достоверности доказательств IV или V, уровень убедительности D)
Упражнения ЛФК (II, B)	Упражнения на растягивание мышц и суставов (III, C)	Массаж (IV, D)
Механокинезотерапия (II, B)	Ортезирование (III, C)	Теплотерапия (V, D)
Дыхательная гимнастика (II, B)	Гидрокинезотерапия (III, C)	Рефлексотерапия (V, D)
		Кинезиотейпирование (V, D)

ГЛАВА 4. МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА

4.1 Динамика клинико-функциональных показателей

Динамику клинико-функциональных тестов оценивали через 4 месяца и в конце 8-месячного курса МР. Динамика двигательных функций при прохождении полного курса реабилитации характеризовалась следующими показателями. Динамика показателей 6МТХ у пациентов с МДД представлена на рисунке 4.1.

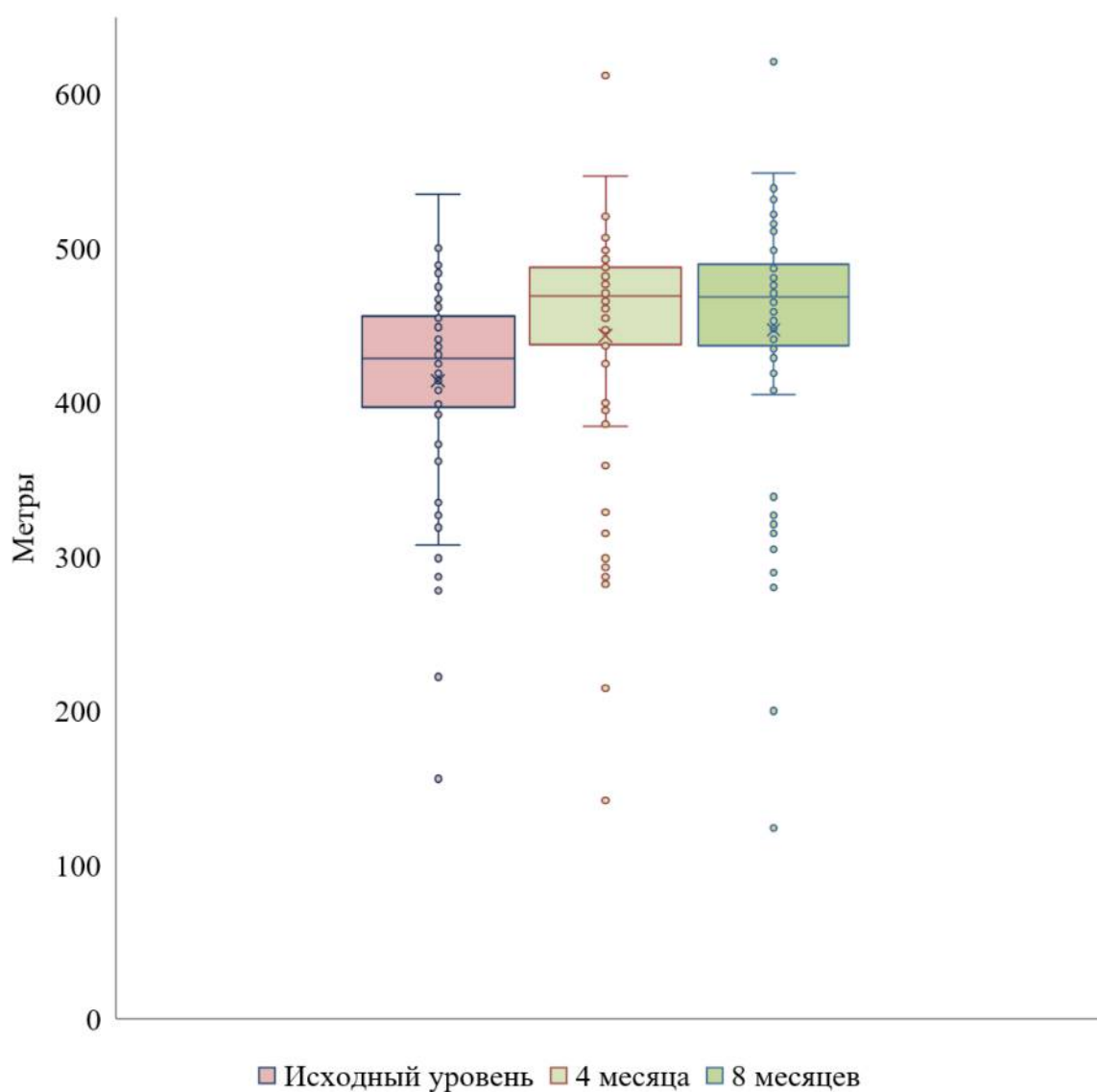


Рисунок 4.1 – Динамика показателей 6МТХ у пациентов с МДД

Дистанция 6МТХ у пациентов с МДД на исходном уровне составляла $414,1 \pm 66,9$ м, через 4 месяца $443,5 \pm 77,8$ м ($p < 0,01$) и через 8 месяцев $447,4 \pm 82,7$ м ($p < 0,01$). Было отмечено снижение утомляемости по модифицированной шкале Борга с $4,1 \pm 2,7$ до $2,7 \pm 2,5$ балла ($p < 0,01$) через 4 месяца и до $2,3 \pm 2,5$ балла ($p < 0,01$) через 8 месяцев.

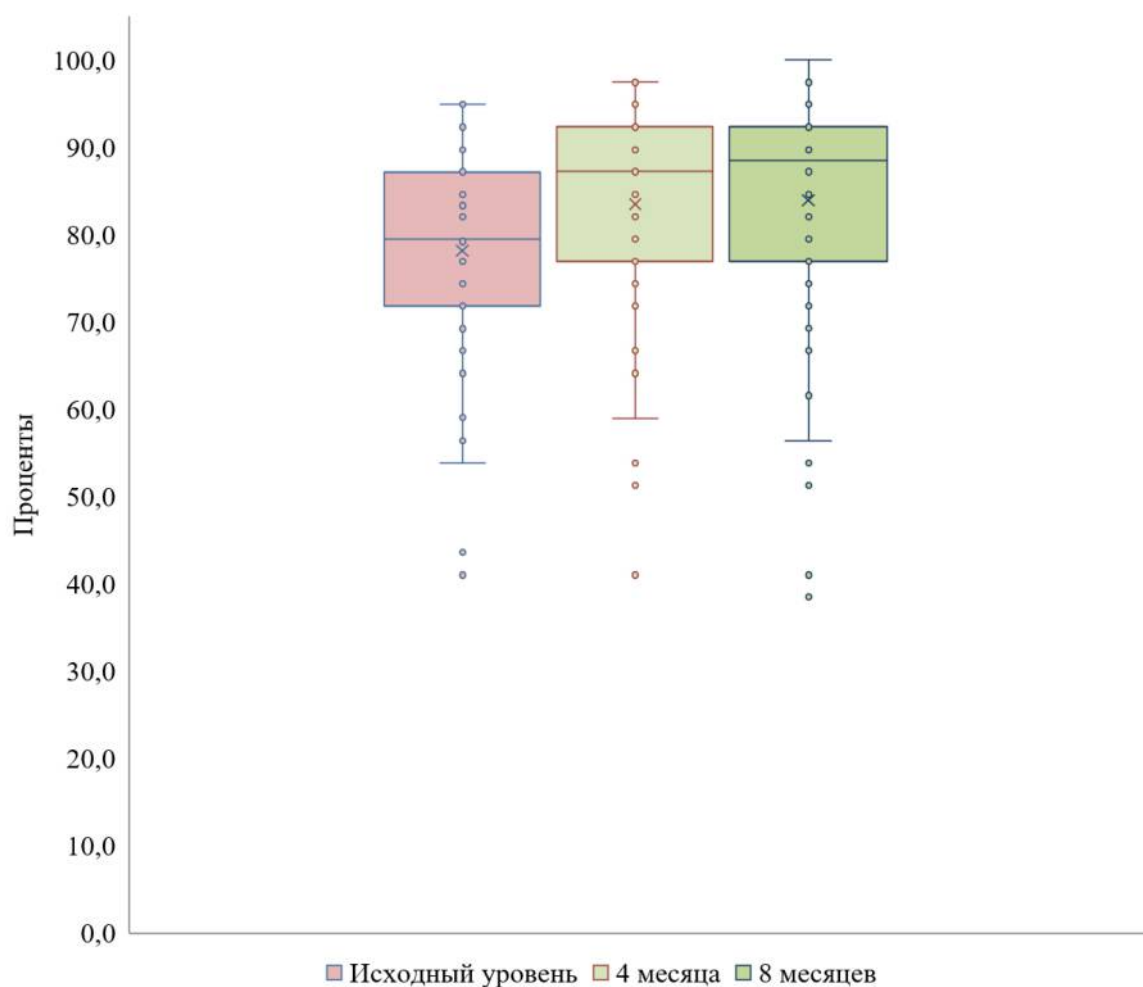


Рисунок 4.2 – Динамика показателей раздела D1 шкалы MFM у пациентов с МДД

Показатели раздела D1 шкалы MFM на исходном уровне составили $78,1 \pm 11,2\%$, через 4 месяца $83,5 \pm 12,4\%$ ($p < 0,01$) и через 8 месяцев $83,9 \pm 13,5\%$ ($p < 0,01$). Также положительная динамика была выявлена в разделах D2 и D3 шкалы MFM, где показатели улучшились с $95,6 \pm 3,9\%$ до $97,5 \pm 3,3\%$ ($p < 0,01$) и с $93,8 \pm 4,0\%$ до $95,8 \pm 3,6\%$ ($p < 0,01$).

соответственно, а также по общему баллу шкалы MFM, демонстрирующему улучшение с $86,1 \pm 8,5\%$ до $89,3 \pm 9,6\%$ ($p < 0,01$).

Через 8 месяцев после начала курса у пациентов отмечено статистически значимое улучшение результатов тестов на время. Положительная динамика была зарегистрирована во времени подъема с пола, времени выполнения бега на 10 метров, а также при оценке времени подъема и спуска с 4 ступеней. Исходные и итоговые значения всех временных функциональных проб приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Динамика изменения показателей функциональных тестов у пациентов с МДД (n=80)

Тесты двигательных функций	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Подъем с пола (с)	$4,5 \pm 1,6$	$4,1 \pm 1,6^*$	$4,0 \pm 1,6^*$
Подъем с пола (ФК)	$4,0 \pm 0,9$	$4,5 \pm 1,0^*$	$4,5 \pm 1,0^*$
Бег 10 метров (с)	$4,9 \pm 1,3$	$4,4 \pm 1,3^*$	$4,4 \pm 1,5^*$
Бег 10 метров (ФК)	$5,0 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,7^*$	$5,3 \pm 0,8^*$
Подъем на 4 ступени (с)	$4,4 \pm 2,0$	$3,9 \pm 1,9^*$	$3,8 \pm 1,9^*$
Подъем на 4 ступени (ФК)	$4,1 \pm 1,2$	$4,5 \pm 1,3^*$	$4,8 \pm 1,4^*$
Спуск на 4 ступени (с)	$4,2 \pm 1,8$	$3,8 \pm 1,8^*$	$3,6 \pm 1,7^*$
Спуск на 4 ступени (ФК)	$3,9 \pm 1,3$	$4,6 \pm 1,4^*$	$4,7 \pm 1,4^*$

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p < 0,01$.

К концу курса МР в данной группе пациентов было установлено значимое улучшение выносливости и двигательных функций. Это подтверждалось увеличением дистанции 6МТХ и общего количества баллов по шкале MFM, а также уменьшением времени выполнения функциональных проб.

4.2 Динамика антропометрических показателей

К окончанию курса МР у пациентов с МДД отмечалось статистически значимое увеличение массы тела и роста с $24,7 \pm 5,9$ до $27,5 \pm 6,3$ кг ($p < 0,01$) и с $116,5 \pm 9,2$ до $120,0 \pm 8,5$ см ($p < 0,01$), соответственно. ИМТ на исходном уровне составлял $17,9 \pm 2,2$ и в конце курса $18,8 \pm 2,4$ кг/м² ($p < 0,01$).

Таким образом, при прохождении всего курса МР пациенты с МДД характеризовались значимыми изменениями в росто-весовых показателях, характерных для данной возрастной группы детей.

4.3 Динамика инструментальных показателей

4.3.1 Динамометрия

Пациенты с МДД характеризовались положительной динамикой при исследовании мышц как верхних, так и нижних конечностей к концу курса МР. Динамика оценки силы мышц верхних и нижних конечностей у пациентов с МДД представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Динамика показателей силы (Н) у пациентов с МДД (n=80)

Сила (Н)	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Сгибание в локтевом суставе	37,6±7,8	41,3±8,0*	46,2±8,3*
Разгибание в локтевом суставе	26,9±7,4	31,1±7,6*	33,4±7,3*
Разгибание в тазобедренном суставе	34,0±8,7	38,7±10,2*	42,2±11,0*
Сгибание в тазобедренном суставе	47,6±13,5	52,1±15,7*	57,3±17,8*
Приведение в тазобедренном суставе	46,9±13,0	52,6±15,2*	57,2±17,7*
Сгибание в коленном суставе	40,5±11,6	44,5±12,6*	48,0±13,6*
Разгибание в коленном суставе	49,0±17,7	57,7±19,2*	58,2±20,3*
Подошвенное сгибание в голеностопном суставе	131,6±23,0	146,6±26,9*	157,7±29,2*

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p<0,01$.

Наибольшая положительная динамика силы мышц к 8-му месяцу наблюдалась при подошвенном сгибании в голеностопном суставе – с 131,6±23,0 до 157,7±29,2 Н ($p<0,01$). Среди остальных показателей наиболее выраженное увеличение было выявлено при приведении в тазобедренном суставе – с 46,9±13,0 до 57,2±17,7 Н ($p<0,01$), при сгибании в тазобедренном суставе – с 47,6±13,5 до 57,3±17,8 Н ($p<0,01$), а также при разгибании в коленном суставе – с 49,0±17,7 до 58,2±20,3 Н ($p<0,01$).

Таким образом, у пациентов с МДД курс МР сопровождался статистически значимыми изменениями силы мышц с наибольшим увеличением показателей в нижних конечностях.

4.3.2 Функции внешнего дыхания

В группе пациентов с МДД показатели спирометрии и силы дыхательной мускулатуры характеризовались значимой положительной динамикой в течение всего периода наблюдения (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Динамическая оценка показателей ФВД у пациентов с МДД (n=54)

Спирометрия	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
ФЖЕЛ (л)	1,51±0,23	1,66±0,23*	1,74±0,22*
ОФВ1 (л)	1,47±0,20	1,66±0,22*	1,74±0,20*
ПСВ (л/мин)	172,0±25,8	187,5±26,9*	199,9±27,8*
МЕР (см вод.ст.)	49,1±12,6	58,0±15,3*	61,2±13,0*
МІР (см вод.ст.)	44,3±12,3	53,0±13,3*	57,9±11,1*

Примечание: различия между данными до курса МР и данными при оценке через 4 и 8 месяцев значимы (* – $p<0,01$).

По данным спирометрии отмечалось статистически значимое увеличение ФЖЕЛ, ОФВ1 и ПСВ через 4 месяца наблюдения и в конце курса МР ($p<0,01$). Также было выявлено повышение максимального экспираторного и инспираторного давления (МЕР и МІР) ($p<0,01$).

Таким образом, по итогам 8-месячного курса МР у пациентов с МДД выявлено значимое улучшение показателей ФВД и функционального состояния дыхательной мускулатуры, что проявлялось увеличением ФЖЕЛ, ОФВ1 и ПСВ, а также ростом показателей максимального экспираторного и инспираторного давления.

4.3.3 Электрокардиография, эхокардиография

На исходном уровне и в конце курса МР пациентам с МДД выполняли исследования ЭКГ и ЭхоКГ, результаты представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Динамическая оценка показателей ЭКГ и ЭхоКГ у пациентов с МДД (n=73)

Показатель	Исходный уровень	8 месяцев	P
Электрокардиография			
ЧСС (уд/мин)	98,8±15,0	97,2±11,0	0,08
PQ (мс)	116,1±13,5	117,1±12,2	0,108
QRS (мс)	81,2±5,1	81,5±5,5	0,254
QTс (мс)	393,0±28,7	396,0±32,7	0,07
Эхокардиография			
ФВ (%)	62,6±4,0	62,8±4,1	0,503
ФУ (%)	32,0±2,8	31,0±2,1	0,667
ЗСЛЖ (мм)	5,8±1,2	5,8±1,2	0,433
МЖП (мм)	5,5±1,0	5,3±0,7	0,131
СРЛЖ (мм)	23,6±3,2	23,8±3,1	0,162
ДРЛЖ (мм)	34,3±4,4	34,5±4,5	0,207

Таким образом, через 8 месяцев наблюдения у пациентов с МДД не было выявлено статистически значимых изменений в функциональных показателях, что свидетельствует об отсутствии прогрессирования характерных для ПМД вторичных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) в ходе прохождения курса МР.

4.3.4 Гониометрия

Показатели гониометрии при разгибании голеностопных суставов составили $13,7 \pm 8,7^\circ$ на исходном уровне и увеличились до $13,9 \pm 9,1^\circ$ через 4 месяца ($p=0,770$) и до $13,9 \pm 9,4^\circ$ через 8 месяцев ($p=0,991$). Разгибание в коленных суставах на исходном уровне составляло $7,8 \pm 6,3^\circ$, через 4 месяца – $8,0 \pm 6,4^\circ$ ($p=0,758$) и через 8 месяцев $8,0 \pm 6,4^\circ$ ($p=0,962$).

Результаты гониометрии характеризовались тенденцией к положительной динамике в показателях разгибания коленных и голеностопных суставов, которые не продемонстрировали статистически значимых изменений.

4.3.5 Количественная МРТ скелетных мышц

У пациентов с МДД показатель T2-релаксации воды (wT2) использовали как количественную характеристику неспецифической воспалительной активности в скелетных мышцах. Значения данного параметра определяли перед началом ЛФК и после завершения нагрузки.

В группе пациентов с МДД оценивали неспецифическую воспалительную активность в скелетной мускулатуре до и после выполнения ЛФК – в ягодичных мышцах ее значения составили $36,5 \pm 2,7$ мс и $36,9 \pm 3,6$ мс соответственно ($p=0,435$), в четырехглавых мышцах бедра – $37,1 \pm 2,4$ мс и $37,3 \pm 2,0$ мс ($p=0,399$), в задней группе мышц бедра – $36,7 \pm 3,0$ мс и $36,9 \pm 2,2$ мс ($p \leq 0,05$), в приводящих мышцах – $34,8 \pm 3,3$ мс и $35,1 \pm 2,0$ мс ($p=0,695$). В передней группе мышц голени показатель составлял $35,7 \pm 2,1$ мс до нагрузки и $35,6 \pm 1,5$ мс после ее выполнения ($p=0,638$), в задней группе мышц голени – $37,3 \pm 2,1$ мс и $36,8 \pm 1,6$ мс ($p \leq 0,05$). В мышцах плечевого пояса значения wT2 составили $35,7 \pm 1,2$ мс и $35,9 \pm 1,8$ мс в двуглавых мышцах плеча ($p=0,966$), $37,8 \pm 0,9$ мс и $37,2 \pm 1,2$ мс в трехглавых мышцах плеча ($p=0,593$), $35,7 \pm 1,8$ мс и $35,7 \pm 1,9$ мс в дельтовидных мышцах ($p=0,610$).

В группе пациентов с МДД, проходивших курс гидрокинезотерапии, оценивали неспецифическую воспалительную активность в скелетной мускулатуре до и после выполнения упражнений. Значения показателя wT2 в отдельных мышцах до и после упражнений демонстрировали следующую динамику: в ягодичных мышцах значения составили $36,7 \pm 5,0$ мс и $36,1 \pm 2,5$ мс соответственно ($p \leq 0,05$), в четырехглавых мышцах бедра – $35,3 \pm 2,0$ мс и $34,6 \pm 1,3$ мс ($p \leq 0,05$), в задней группе мышц бедра – $36,5 \pm 2,5$ мс и $36,2 \pm 1,1$ мс ($p \leq 0,05$), в приводящих мышцах – $34,1 \pm 3,3$ мс

и $34,0 \pm 1,5$ мс ($p \leq 0,05$). В передней группе мышц голени показатель wT2 составлял $35,0 \pm 1,8$ мс до нагрузки и $34,7 \pm 0,6$ мс после ее выполнения ($p=0,345$), в задней группе мышц голени – $36,5 \pm 2,2$ мс и $35,4 \pm 1,2$ мс ($p \leq 0,05$). В мышцах плечевого пояса значения wT2 составили $35,4 \pm 0,6$ мс и $35,0 \pm 1,2$ мс в двуглавых мышцах плеча ($p=0,988$), $37,1 \pm 1,1$ мс и $36,4 \pm 2,7$ мс в трехглавых мышцах плеча ($p=0,245$), $32,8 \pm 0,5$ мс и $31,8 \pm 0,9$ мс в дельтовидных мышцах ($p=0,109$).

Динамика интенсивности сигнала до и после выполнения упражнений ЛФК и гидрокинезотерапии отражена на рисунках 4.3 и 4.4.

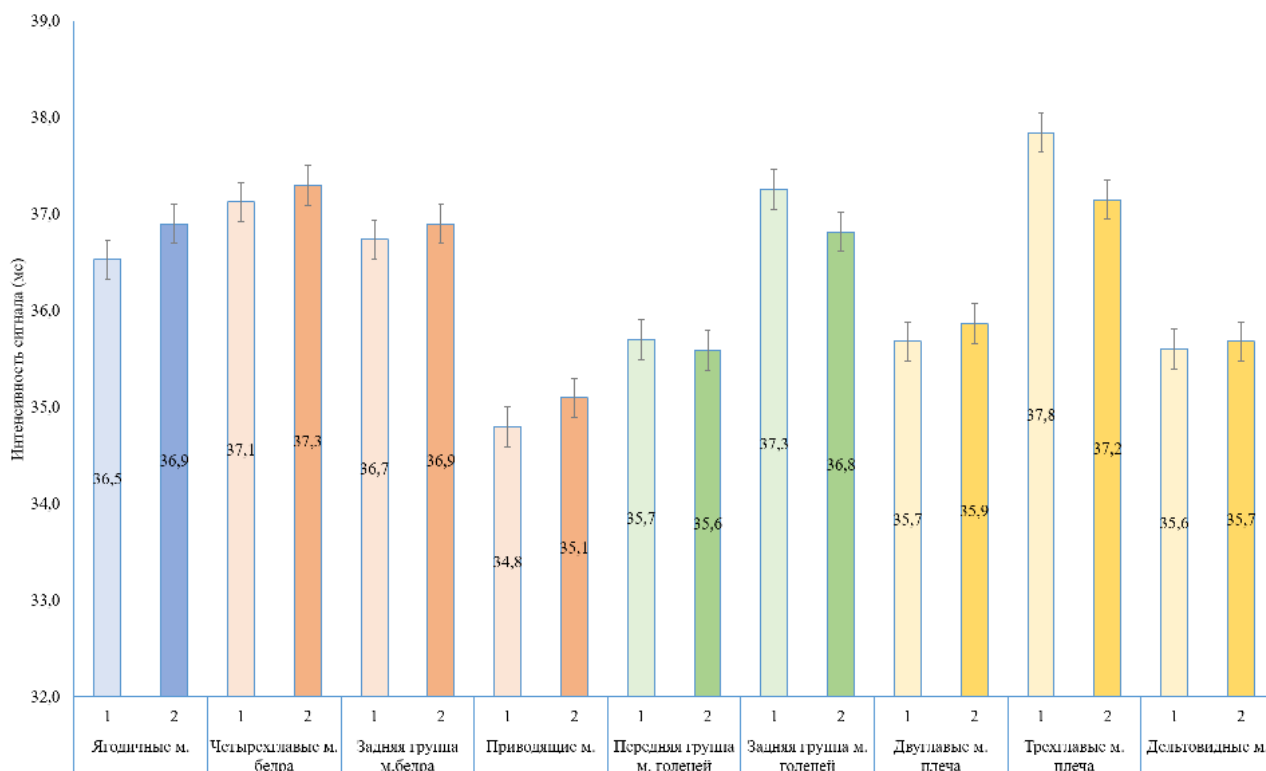


Рисунок 4.3 – Значения wT2 (мс) в мышцах верхних и нижних конечностей у пациентов с МДД перед проведением ЛФК и после ее выполнения. Ось абсцисс: 1 – перед ЛФК, 2 – после ЛФК

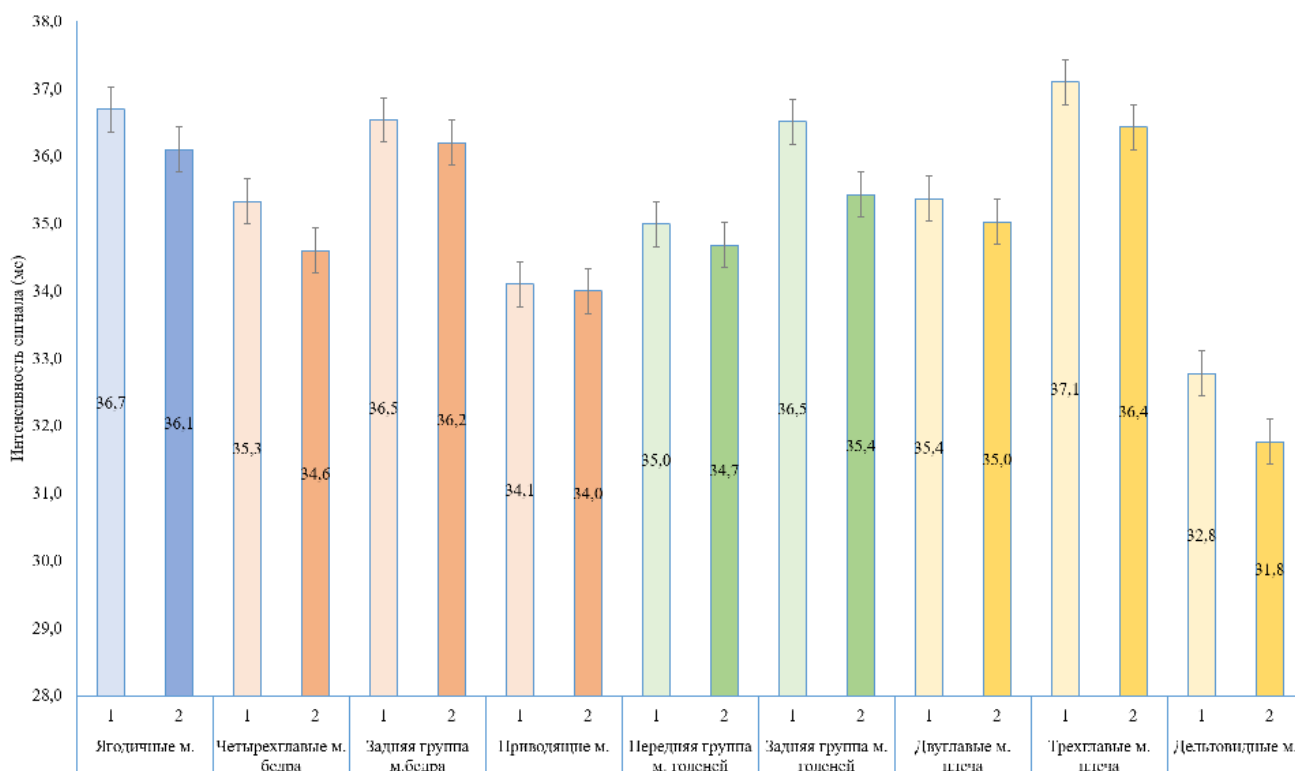


Рисунок 4.4 – Значения $wT2$ (мс) в мышцах верхних и нижних конечностей у пациентов с МДД перед проведением гидрокинезотерапии и после ее выполнения. Ось абсцисс: 1 – до гидрокинезотерапии, 2 – после гидрокинезотерапии

Таким образом, в группе пациентов, выполнявших упражнения ЛФК, была выявлена статистически значимая динамика в задних мышечных группах бедер и голени, однако $\Delta wT2$ составила всего $0,4 \pm 0,3$ мс. Группа пациентов, проходившая курс гидрокинезотерапии, демонстрировала статистически значимые изменения в большинстве исследуемых мышечных групп, однако они характеризовались понижением интенсивности сигнала – среднее изменение $wT2$ составило $-0,6 \pm 0,3$ мс. Визуализация картирования скелетных мышц нижних и верхних конечностей до и после выполнения упражнений представлена на рисунках 4.5 и 4.6.

Таким образом, выполняемый курс МР не сопровождался признаками травматизации мышечных волокон и нарастания воспалительной активности по данным количественной МРТ.

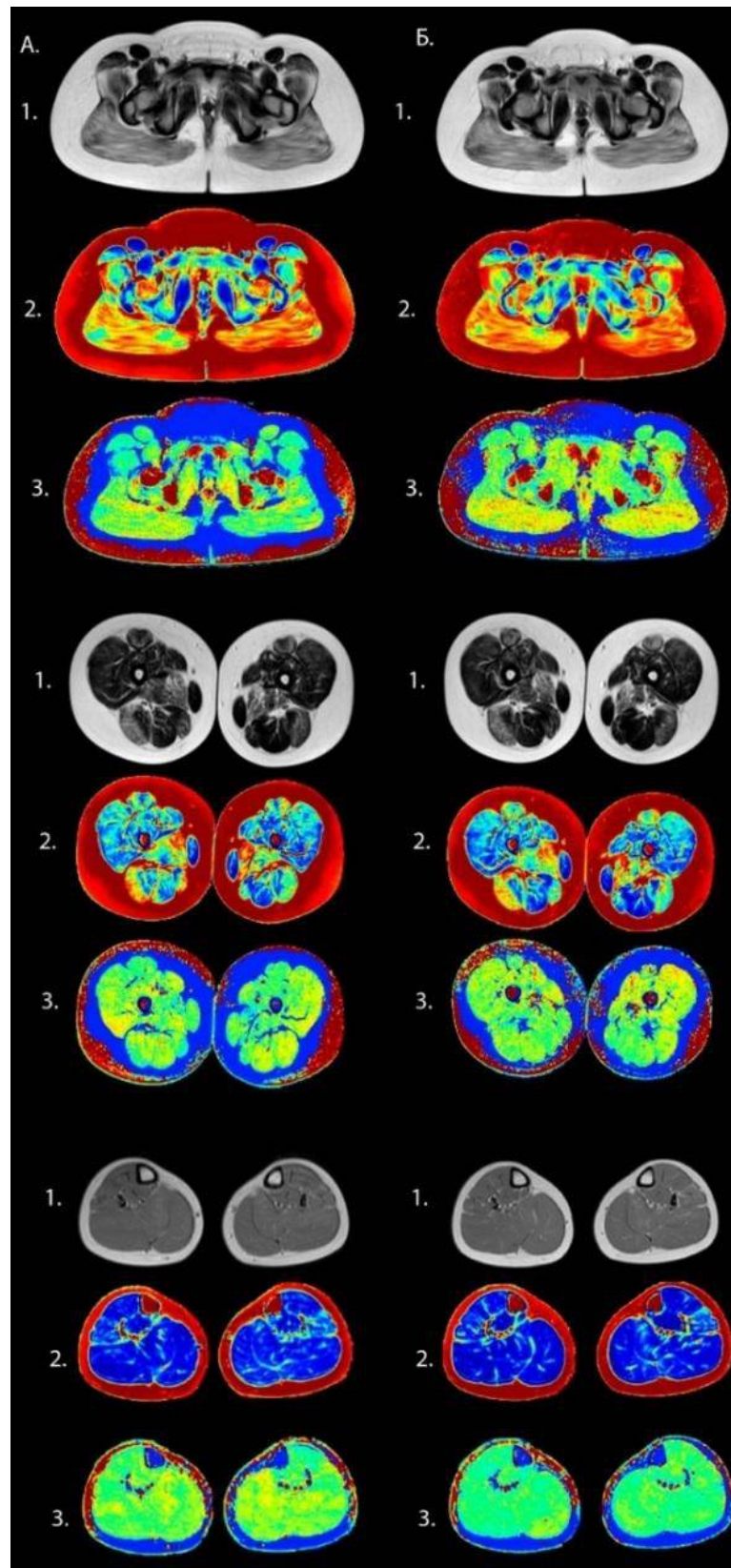


Рисунок 4.5 – MSME-изображения мышц нижних конечностей у пациента 11 лет с МДД до ЛФК (А) и после ЛФК (Б): 1 – исходные изображения, 2 – карта жировой фракции, 3 – карта неспецифической воспалительной активности

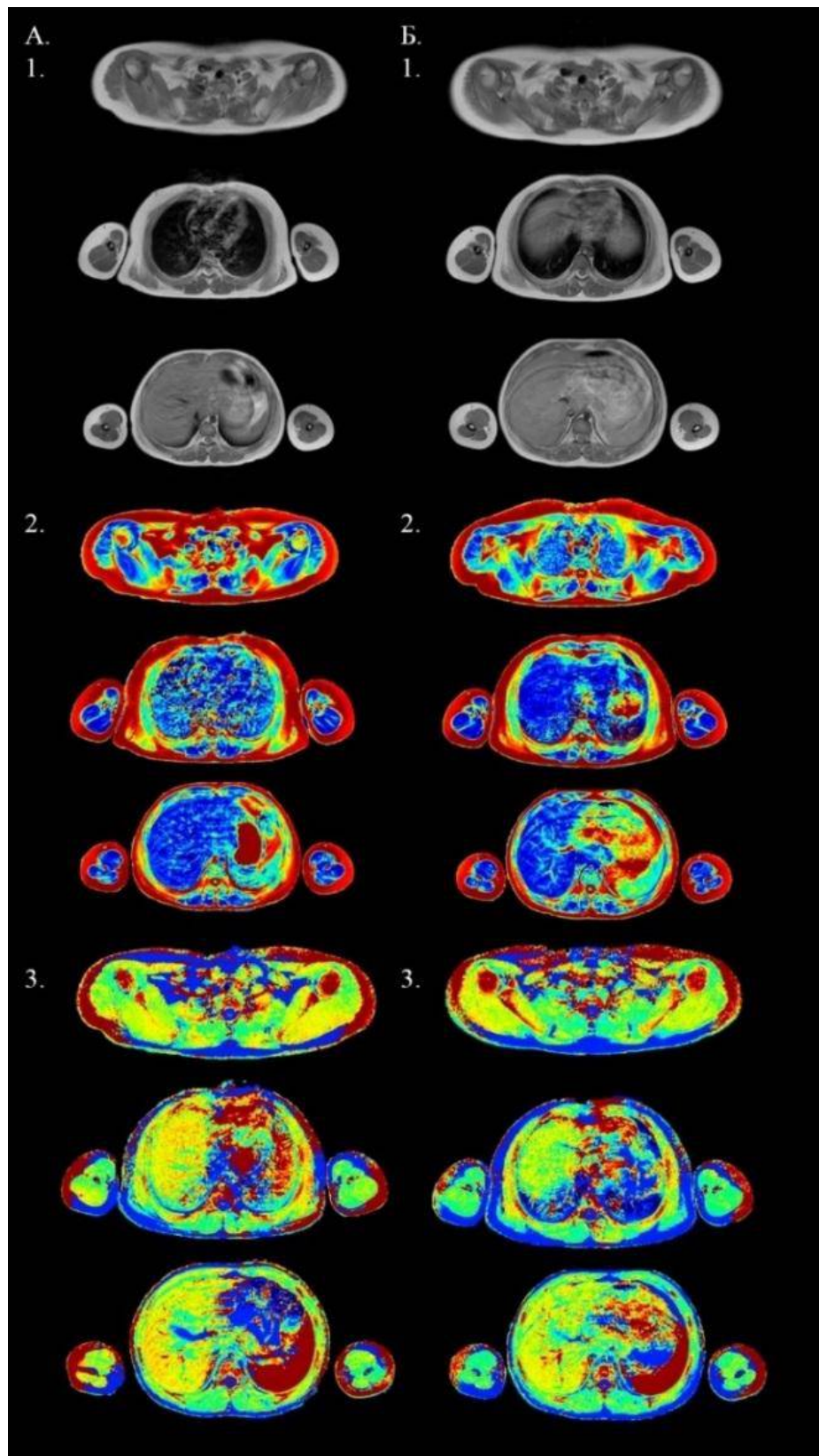


Рисунок 4.6 – MSME-изображения мышц верхних конечностей у пациента 11 лет с МДД до ЛФК (А) и после ЛФК (Б): 1 – исходные изображения, 2 – карта жировой фракции, 3 – карта неспецифической воспалительной активности

4.4 Динамика показателей качества жизни

Данные PODCI после завершения курса МР у пациентов с МДД свидетельствовали об улучшении по всем разделам опросника. Положительная динамика была статистически значимой. Она выражалась в уменьшении балльной оценки дисфункции, представленной в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Динамика показателей опросника PODCI (баллы) у пациентов с МДД (n=80)

Показатель	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Функции верхних конечностей	13,1±2,0	11,6±2,3*	11,0±1,8*
Перемещение и мобильность	25,9±4,5	23,6±5,0*	22,8±5,8*
Спорт и физическое функционирование	8,8±2,6	7,3±2,7*	7,1±3,0*
Боль, дискомфорт	5,1±2,1	4,0±1,4*	3,8±1,2*
Счастье	18,2±4,5	17,3±4,7*	16,5±4,5*
Ожидания от реабилитации	20,7±5,2	17,7±5,1*	16,9±4,7*
Общее функционирование	47,8±6,9	42,5±7,9*	40,9±8,7*

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p<0,01$.

К 8-му месяцу наблюдения наибольшее улучшение по опроснику PODCI было зарегистрировано в разделе общего функционирования. Значение данного показателя снизилось с 47,8±6,9 до 40,9±8,7 балла ($p<0,01$). В других разделах наиболее выраженное изменение отмечалось в показателе ожиданий от реабилитации, было выявлено снижение его показателей с 20,7±5,2 до 16,9±4,7 балла ($p<0,01$), а также в разделе перемещения и мобильности – с 25,9±4,5 до 22,8±5,8 балла ($p<0,01$).

У пациентов с МДД после завершения курса МР по данным опросника EQ-5D зарегистрированы статистически значимые изменения по всем оцениваемым доменам. Полученная динамика отражала уменьшение трудностей при ходьбе, самообслуживании и выполнении повседневной деятельности, а также снижение выраженности боли и дискомфорта (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Динамика показателей опросника EQ-5D (баллы) у пациентов с МДД (n=80)

Показатель	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Трудности при ходьбе	1,5±0,9	0,7±0,7*	0,7±0,7*
Трудности с мытьем и одеванием	1,0±0,7	0,5±0,5*	0,5±0,5*
Повседневная деятельность	1,0±0,8	0,5±0,5*	0,4±0,4*
Боль и дискомфорт	0,9±0,9	0,4±0,4*	0,3±0,3*
Тревога и депрессия	0,6±0,6	0,2±0,2*	0,3±0,3*
Шкала оценки состояния здоровья	72,9±10,1	78,4±12,5*	82,4±11,4*

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p < 0,01$.

Наиболее выраженная положительная динамика среди отдельных показателей опросника EQ-5D к 8-му месяцу наблюдалась в домене трудностей при ходьбе – с 1,5±0,9 до 0,7±0,7 балла ($p < 0,01$). Среди остальных доменов наиболее заметное улучшение было зарегистрировано по доменам повседневной деятельности – с 1,0±0,8 до 0,4±0,4 балла ($p < 0,01$) и боли и дискомфорта – с 0,9±0,9 до 0,3±0,3 балла ($p < 0,01$).

Таким образом, по данным опросников PODCI и EQ-5D у пациентов с МДД на фоне проведенной реабилитации была отмечена положительная динамика в функциональных показателях. Наряду с этим наблюдалось улучшение самооценки состояния здоровья и уменьшение ограничений в выполнении бытовой деятельности, что в совокупности отражает комплексный положительный эффект реабилитационных мероприятий на физическое состояние, уровень активности и качество жизни пациентов.

4.5 Динамика психофизических показателей

После окончания курса МР у пациентов с МДД по данным опросника САН была отмечена положительная динамика во всех разделах, что отражено в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Динамика разделов опросника САН в баллах у пациентов с МДД (n=80) по результатам курса МР

Показатель	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Самочувствие	5,5±0,9	5,8±1,0*	6,0±1,0*
Активность	5,2±1,0	5,6±1,0*	5,8±1,0*
Настроение	6,0±1,0	6,2±0,7*	6,3±0,6*

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p<0,01$.

Наиболее выраженное улучшение было отмечено в разделе активности – с 5,2±1,0 до 5,8±1,0 балла ($p<0,01$). Положительная динамика также зарегистрирована по разделу самочувствия – с 5,5±0,9 до 6,0±1,0 балла ($p<0,01$) и по разделу настроения – с 6,0±1,0 до 6,3±0,6 балла ($p<0,01$). Таким образом, результаты опросника САН в конце курса МР свидетельствуют о статистически значимом улучшении всех исследуемых психофизических характеристик.

4.6 Динамика лабораторных показателей

В группе пациентов с МДД активность КФК и ЛДГ оценивалась на исходном уровне при исключении всех физических нагрузок и повторно на следующий день после выполнения упражнений. Результаты представлены на рисунках 4.7 и 4.8.

В подгруппе пациентов, занимавшихся ЛФК, биохимический контроль до нагрузки выявил высокие исходные значения мышечных ферментов: Активность ЛДГ в исследуемой группе достигала 1223,1±685,2 ед/л. Для КФК было характерно более высокое среднее значение, составившее 13004,1±8005,6 ед/л.

При динамической оценке было выявлено увеличение данных показателей. Концентрация КФК после выполнения упражнений ЛФК достигла 19295,8±11632,2 ед/л, а ЛДГ – 1838,9±1086,5 ед/л ($p<0,01$).

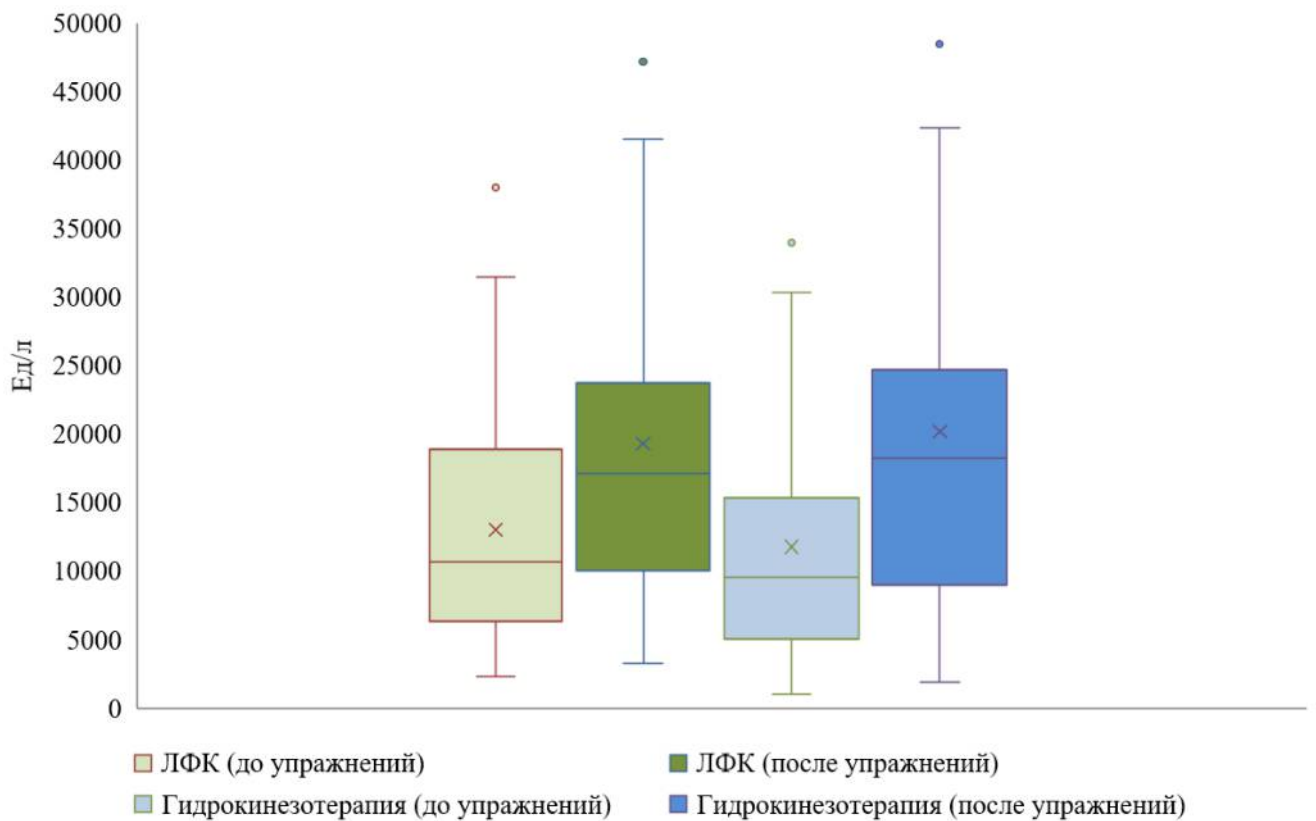


Рисунок 4.7 – Активность КФК у пациентов с МДД до и после упражнений ЛФК и гидрокинезотерапии

При проведении гидрокинезотерапии у пациентов на исходном уровне КФК характеризовалась значениями $11768,1 \pm 7817,4$ ед/л и ЛДГ – $1052,4 \pm 559,4$ ед/л. После выполнения упражнений было выявлено повышение активности КФК до $20213,1 \pm 14055,0$ ед/л ($p < 0,01$) и ЛДГ до $1931,5 \pm 1287,0$ ед/л ($p < 0,01$).

Повышение активности КФК и ЛДГ, зарегистрированное на следующий день после выполнения комплекса ЛФК и гидрокинезотерапии, достигало статистической значимости. Данная биохимическая динамика рассматривалась как следствие нагрузочно–индуцированного увеличения проницаемости сарколеммы. В этих условиях внутриклеточные ферменты могут поступать в системный кровоток без формирования клинических признаков повреждения мышц.

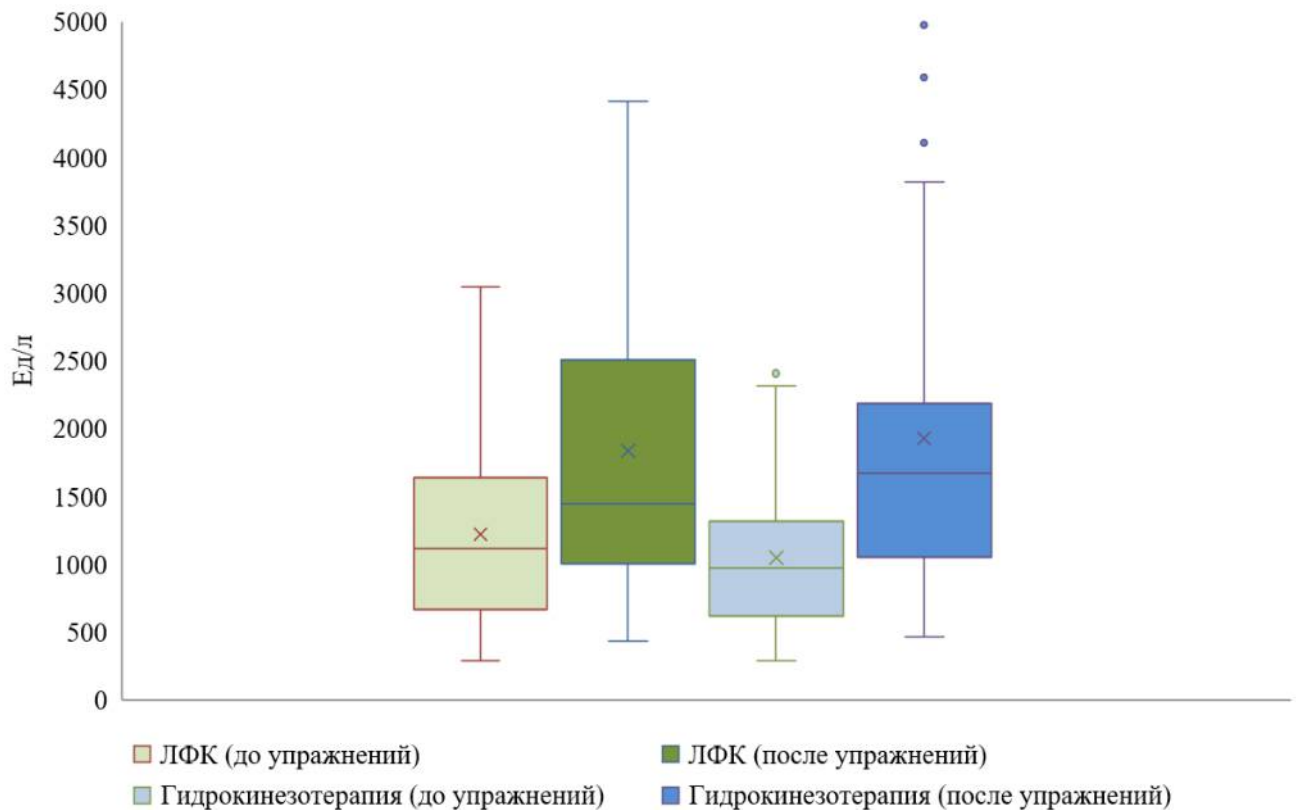


Рисунок 4.8 – Активность ЛДГ у пациентов с МДД до и после упражнений ЛФК и гидрокинезотерапии

Клиническая оценка не выявила НЯ, указывающих на травматизацию мышечно–суставного аппарата. В частности, не регистрировались выраженный болевой синдром и другие симптомы, позволяющие интерпретировать изменения лабораторных показателей как проявление повреждающего воздействия упражнений.

Поэтому у пациентов с МДД выявленное увеличение активности КФК и ЛДГ было расценено как кратковременная биохимическая реакция на выполнение ЛФК и гидрокинезотерапии, не имевшая клинической значимости.

4.7 Сравнительный анализ потенциальных параметров-откликов

Параметр-отклик для дальнейшего дискриминантного анализа определяли по результатам сравнительного анализа показателей основных функциональных тестов. В качестве потенциальных параметров рассматривались тесты, характеризующие толерантность к физической нагрузке, скорость выполнения локомоторных действий, способность к изменению положения тела и преодолению ступеней (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Сравнительный анализ потенциальных параметров-откликов

Показатель	Сравнение (месяц)	До МР	После МР	Δ улучшения	95% ДИ Δ	t	Уровень значимости p	Уровень доверия β
6МТХ (м)	0→4	414,1±66,9	443,5±77,8	29,4	24,5–34,4	11,8	<0,001	$\beta>0,999$
6МТХ (м)	0→8	414,1±66,9	447,4±82,7	33,3	27,3–39,2	11,1	<0,001	$\beta>0,999$
Подъем с пола (с)	0→4	4,5±1,6	4,1±1,6	0,42	0,3–0,6	6,3	<0,001	$\beta>0,999$
Подъем с пола (с)	0→8	4,5±1,6	4,0±1,6	0,5	0,4–0,7	6,9	<0,001	$\beta>0,999$
Бег 10 м (с)	0→4	4,9±1,3	4,4±1,3	0,4	0,3–0,5	9,3	<0,001	$\beta>0,999$
Бег 10 м (с)	0→8	4,9±1,3	4,4±1,5	0,4	0,3–0,6	6,0	<0,001	$\beta>0,999$
Подъем 4 ступени (с)	0→4	4,4±2,0	3,9±1,9	0,5	0,3–0,6	7,9	<0,001	$\beta>0,999$
Подъем 4 ступени (с)	0→8	4,4±2,0	3,8±1,9	0,6	0,5–0,8	11,3	<0,001	$\beta>0,999$
Спуск 4 ступени (с)	0→4	4,2±1,8	3,8±1,8	0,4	0,3–0,5	7,3	<0,001	$\beta>0,999$
Спуск 4 ступени (с)	0→8	4,2±1,8	3,6±1,7	0,6	0,4–0,7	8,1	<0,001	$\beta>0,999$

В качестве основного параметра-отклика для последующего корреляционного анализа была выбрана дистанция 6МТХ, являющаяся интегральным показателем амбулаторной функции. Среди анализируемых функциональных тестов наиболее выраженные изменения между первичным и итоговым обследованием были установлены для 6МТХ, при этом показатель β превышал 0,999.

Данный тест продемонстрировал клинически значимые изменения, $\Delta 6\text{МТХ}$ составляла 33,3 м, что превышает MCID. Изменения характеризовались высокой статистической значимостью ($p < 0,001$) и большим размером эффекта ($d = 1,24$).

4.8 Корреляционный анализ связи признаков

Проводился корреляционный анализ дистанции 6МТХ с результатами неврологического осмотра, показателями ФВД, опросников состояния здоровья и качества жизни и антропометрическими показателями. Результаты корреляционного анализа клинических, антропометрических и демографических факторов с 6МТХ представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Корреляционный анализ клинических, антропометрических и демографических факторов с показателями 6МТХ у пациентов с МДД

Показатель	6МТХ	p	Сила связи по шкале Чеддока
Время подъема с пола	-0,787	$\leq 0,01$	Сильная
Время бега на дистанцию 10 м	-0,795	$\leq 0,01$	Сильная
Время подъема на 4 ступени	-0,896	$\leq 0,01$	Сильная
Время спуска с 4 ступеней	-0,878	$\leq 0,01$	Сильная
Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,835	$\leq 0,01$	Сильная
Сила разгибания в тазобедренном суставе	0,641	$\leq 0,01$	Заметная
Сила приведения в тазобедренном суставе	0,730	$\leq 0,01$	Сильная
Сила сгибания в коленном суставе	0,561	$\leq 0,01$	Заметная
Сила разгибания в коленном суставе	0,710	$\leq 0,01$	Сильная
Сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе	0,652	$\leq 0,01$	Заметная
Возраст	-0,343	$\leq 0,01$	Умеренная
Масса	-0,686	$\leq 0,01$	Заметная
Рост	-0,604	$\leq 0,01$	Заметная
ИМТ	-0,615	$\leq 0,01$	Заметная

Корреляционный анализ показал, что пройденная дистанция в 6МТХ имела сильную корреляцию с выполнением функциональных тестов на время ($r = -0,787$ – $-0,896$, $p < 0,01$). Кроме того, сильные корреляции были установлены между дистанцией 6МТХ и количественной оценкой мышечной силы при сгибании

и приведении бедра в тазобедренном суставе, а также при разгибании в коленном суставе ($r=0,835-0,710$, $p<0,01$).

Заметная сила корреляции определялась для силы разгибания в тазобедренном суставе, сгибания в коленном суставе и подошвенного сгибания в голеностопном суставе ($r=0,641-0,561$, $p<0,01$). Заметная корреляция 6MTX была выявлена с антропометрическими показателями ($r=-0,615-0,686$, $p<0,01$).

Также проводилась оценка корреляционных связей опросников двигательных функций и качества жизни с дистанцией 6MTX (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Корреляционный анализ опросников двигательных функций и качества жизни с показателями 6MTX у пациентов с МДД

Показатель	6MTX	p	Сила связи по шкале Чеддока
PODCI (перемещение и мобильность)	-0,821	$\leq 0,01$	Сильная
PODCI (Спорт и физическое функционирование)	-0,679	$\leq 0,01$	Заметная
PODCI (Боль/комфорт)	-0,290	$\leq 0,01$	Слабая
PODCI (счастье)	-0,627	$\leq 0,01$	Заметная
PODCI (ожидание от реабилитации)	-0,677	$\leq 0,01$	Заметная
PODCI (общее функционирование)	-0,797	$\leq 0,01$	Сильная
EQ-5D (трудности при ходьбе)	-0,642	$\leq 0,01$	Заметная
EQ-5D (повседневная деятельность)	-0,702	$\leq 0,01$	Сильная
EQ-5D (боль и дискомфорт)	-0,478	$\leq 0,01$	Умеренная
EQ-5D (тревога, депрессия)	-0,547	$\leq 0,01$	Заметная
EQ-5D шкала оценки здоровья	0,714	$\leq 0,01$	Сильная
САН (самочувствие)	0,714	$\leq 0,01$	Сильная
САН (активность)	0,750	$\leq 0,01$	Сильная
САН (настроение)	0,769	$\leq 0,01$	Сильная

При анализе результатов 6MTX с данными опросников PODCI и EQ-5D была выявлена сильная корреляция с разделами, характеризующими двигательные ограничения и общее нарушение функционирования ($r=-0,821-0,702$, $p<0,01$). Для разделов PODCI счастья и ожидания от реабилитации также определялась заметная сила корреляции с пройденной дистанцией 6MTX ($r=-0,677-0,627$, $p<0,01$). Опросник САН характеризовался сильной корреляционной связью с 6MTX ($r=0,769-0,714$, $p<0,01$).

Показатели спирометрии характеризовались преобладанием слабой корреляции с результатами 6МТХ ($r=-0,187-0,390$). Корреляционный анализ результатов ФВД с показателями 6МТХ у пациентов с МДД представлен в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Корреляционный анализ показателей ФВД с 6МТХ у пациентов с МДД

Показатель	6МТХ	p	Сила связи по шкале Чеддока
Спирометрия (ФЖЕЛ)	0,390	$\leq 0,01$	Умеренная
Спирометрия (ОФВ1)	0,262	$\leq 0,05$	Слабая
Спирометрия (ПСВ)	0,187	0,149	Слабая
MEP	-0,187	0,375	Слабая
MIP	-0,309	$\leq 0,05$	Слабая

Проведенный корреляционный анализ позволил выделить потенциальные детерминанты эффективности, характеризующиеся сильной или заметной корреляцией с параметром-откликом по шкале Чеддока и демонстрирующие положительную динамику по результатам курса МР.

Канонический корреляционный анализ применялся для определения ДЭ, связанных с параметром-откликом и характеризующихся статистически значимой положительной динамикой в конце курса реабилитации. Результаты анализа представлены на рисунке 4.9.

Было выявлено, что разница дистанции 6МТХ после курса МР характеризовались наиболее сильной связью с другими клинико-функциональными показателями, включавшими результаты тестов на время и силу мышц нижних конечностей ($r=0,945$, $p\leq 0,01$).

Менее выраженная, но также статистически значимая взаимосвязь была установлена для показателей здоровья и качества жизни по данным опросников САН, EQ-5D и PODCI ($r=0,771$, $p\leq 0,01$). Связь $\Delta 6МТХ$ с антропометрическими характеристиками соответствовала заметной силе корреляции ($r=0,656$, $p\leq 0,01$).

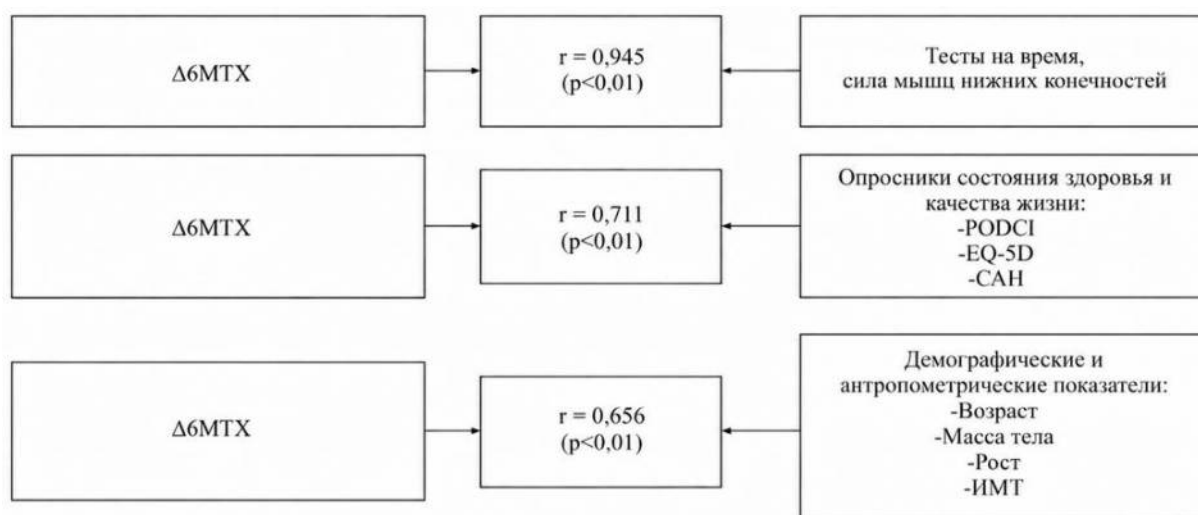


Рисунок 4.9 – Канонический корреляционный анализ $\Delta 6MTX$ с предполагаемыми ДЭ МР у пациентов с МДД

4.9 Факторный анализ связи структуры признаков и оценка лечебных эффектов

Факторный анализ применяли для определения структуры взаимосвязей между показателями двигательных функций, состояния здоровья и качества жизни, а также для оценки их роли в формировании результата МР. График собственных значений факторов представлен на рисунке 4.10.

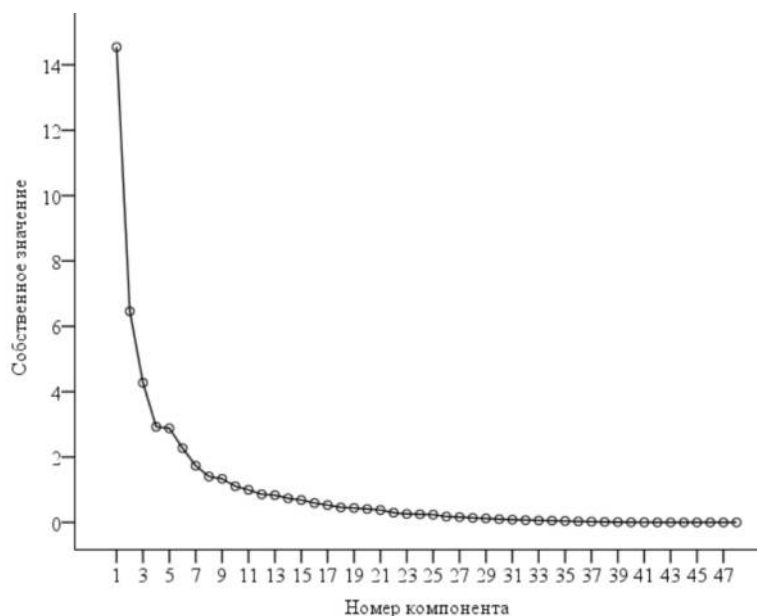


Рисунок 4.10 – Факторные нагрузки показателей до курса МР

Было выявлено, что основной вклад в дисперсию вносят первые три фактора с суммарной долей нагрузок 58,8%. Данные по структуре исходных признаков пациентов представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Факторная структура исходных показателей у пациентов с МДД

Параметр	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
1	2	3	4
6MTX	0,699	0,467	0,167
Шкала MFM D1	0,628	0,283	0,220
Шкала MFM D2	0,382	0,399	0,204
Шкала MFM D3	0,163	0,612	0,311
Шкала MFM Общий счет	0,615	0,430	0,355
Время подъема с пола	-0,668	0,011	-0,433
Подъема с пола (ФК)	0,528	0,364	0,042
Время бега на 10 м	-0,707	-0,174	-0,427
Бег на 10 м (ФК)	0,444	0,006	0,243
Время подъема на 4 ступени	-0,757	-0,363	-0,181
Подъем на 4 ступени (ФК)	0,664	0,233	0,232
Время спуска с 4 ступеней	-0,832	-0,268	-0,095
Спуска с 4 ступеней (ФК)	0,578	0,014	0,250
Сила разгибания в тазобедренном суставе	0,447	0,455	-0,124
Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,674	0,488	0,050
Сила приведения в тазобедренном суставе	0,576	0,445	0,192
Сила сгибания в коленном суставе	0,346	0,417	-0,179
Сила разгибания в коленном суставе	0,569	0,498	-0,170
Сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе	0,211	0,304	0,258
Сила сгибания в локтевом суставе	0,671	-0,009	0,130
Сила разгибания в локтевом суставе	0,702	0,125	0,201
ФЖЕЛ	0,157	0,722	-0,415
ОФВ1	0,194	0,610	-0,466
ПСВ	0,134	0,717	-0,425
МЕР	0,076	0,668	-0,353
МІР	0,160	0,310	-0,492
PODCI (функция верхних конечностей)	0,063	0,229	0,263
PODCI (перемещение и мобильность)	-0,717	0,200	0,330
PODCI (спорт и физическое функционирование)	-0,510	0,402	0,519
PODCI (боль, дискомфорт)	-0,282	0,234	0,010
PODCI (счастье)	-0,708	0,259	0,341
PODCI (ожидания от реабилитации)	-0,329	0,269	0,312
PODCI (общее функционирование)	-0,661	0,369	0,514
EQ-5D (трудности с ходьбой)	-0,649	0,434	-0,014
EQ-5D (трудности с мытьем и одеванием)	-0,538	0,452	0,154
EQ-5D (трудности с повседневной деятельностью)	-0,712	0,347	0,309

Продолжение таблицы 4.12

1	2	3	4
EQ-5D (боль, дискомфорт)	-0,319	0,263	0,378
EQ-5D (тревога, депрессия)	-0,637	0,129	0,343
EQ-5D (оценка состояния здоровья)	0,764	-0,282	-0,270
Самочувствие	0,705	-0,412	-0,248
Активность	0,694	-0,320	-0,368
Настроение	0,710	-0,255	-0,150
Масса	-0,569	0,342	-0,382
Рост	-0,303	0,469	-0,312
ИМТ	-0,586	0,049	-0,294
КФК	0,415	-0,619	0,191
ЛДГ	0,397	-0,414	0,431

По результатам анализа признаков, было выделено 3 основных фактора. При исходной оценке основная доля объясняемой дисперсии приходилась на первый фактор «Психоэмоциональный статус и качество жизни», значение которого составляло 30,3%. В структуру данного фактора вошли результаты опросников PODCI, EQ-5D и САН, отражающие качество жизни, состояние здоровья и выраженность функциональных ограничений. Второй фактор «клинико-функциональные показатели» объяснял 19,6% дисперсии и объединял основные тесты двигательных функций, а также показатели динамометрии. Третий фактор «Функции внешнего дыхания» составлял 8,9% и включал в себя ОФВ1, ФЖЕЛ, ПСВ, а также силу экспираторных (MEP) и инспираторных (MIP) дыхательных мышц. В таблице 4.13 представлены основные факторы с расчетом доли их вклада в общую дисперсию.

Таблица 4.13 – Значения факторных нагрузок показателей у пациентов с МДД до курса МР

Факторы	Признаки	Коэффициенты
1	2	3
Фактор 1 – Психоэмоциональный статус и качество жизни (30,3%)	PODCI (общее функционирование)	0,916
	PODCI (спорт и физическое функционирование)	0,872
	Активность	-0,842
	EQ-5D (оценка состояния здоровья)	-0,816
	PODCI (перемещение и мобильность)	0,806

Продолжение таблицы 4.13

1	2	3
Фактор 1 – Психоэмоциональный статус и качество жизни (30,3%)	EQ-5D (трудности с повседневной деятельностью)	0,802
	PODCI (счастье)	0,799
	Самочувствие	-0,795
	EQ-5D (тревога, депрессия)	0,644
	EQ-5D (трудности с ходьбой)	0,635
	Настроение	-0,600
	EQ-5D (трудности с мытьем и одеванием)	0,558
	PODCI (ожидания от реабилитации)	0,556
Фактор 2 – Клинико-функциональные показатели (19,6%)	Время подъема на 4 ступени	-0,847
	Время спуска с 4 ступеней	-0,835
	Время бега на 10 м	-0,802
	6MTX	0,783
	Сила приведения в тазобедренном суставе	0,762
	Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,717
	Сила разгибания в локтевом суставе	0,706
	Время подъема с пола	-0,685
	Шкала MFM Общий счет	0,641
	Сила сгибания в локтевом суставе	0,615
	Сила разгибания в коленном суставе	0,589
	Бег на 10 м (ФК)	0,570
	Шкала MFM D1	0,557
	Подъема с пола (ФК)	0,531
Фактор 3 – «Функции внешнего дыхания» (8,9%)	ОФВ1	0,858
	ФЖЕЛ	0,857
	МЕР	0,846
	ПСВ	0,828
	МІР	0,715

График собственных значений факторов после курса МР представлен на рисунке 4.11. Проводился анализ первых четырех факторов, которые вносили наибольший вклад в общую дисперсию. После курса МР суммарная доля нагрузок составила 60,1%.

Данные по структуре конечных признаков пациентов представлены в таблице 4.14. После завершения курса МР у пациентов с МДД была выполнена повторная факторная оценка, результаты которой приведены в таблице 4.15.

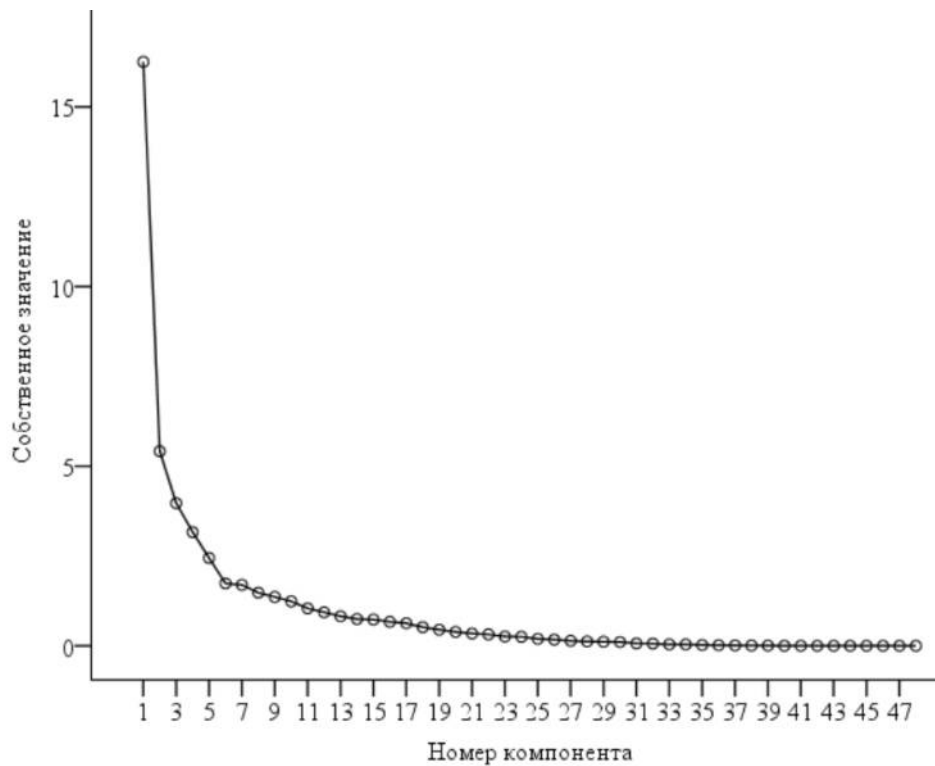


Рисунок 4.11 – Факторные нагрузки показателей после курса МР

Таблица 4.14 – Факторная структура конечных показателей у пациентов с МДЦ

Параметры	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
1	2	3	4	5
6MTX	0,766	0,058	0,352	-0,157
Шкала MFM D1	0,694	0,005	0,324	-0,113
Шкала MFM D2	0,459	0,186	0,386	0,253
Шкала MFM D3	0,006	0,290	0,284	0,314
Шкала MFM Общий счет	0,664	0,031	0,453	0,035
Время подъема с пола	-0,772	0,216	-0,345	0,112
Подъема с пола (ФК)	0,815	-0,060	-0,075	0,142
Время бега на 10 м	-0,618	0,136	-0,416	0,070
Бег на 10 м (ФК)	0,636	-0,274	0,223	-0,139
Время подъема на 4 ступени	-0,801	-0,074	-0,284	0,248
Подъем на 4 ступени (ФК)	0,764	0,107	0,178	0,187
Время спуска с 4 ступеней	-0,896	-0,092	-0,134	0,176
Спуска с 4 ступеней (ФК)	0,678	0,054	0,183	0,299
Разгибание в тазобедренном суставе	0,548	0,496	-0,120	0,005
Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,804	0,161	0,189	0,010
Сила приведения в тазобедренном суставе	0,676	0,232	0,304	-0,150
Сила сгибания в коленном суставе	0,461	0,431	-0,207	-0,405
Сила разгибания в коленном суставе	0,681	0,490	-0,029	-0,273
Сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе	0,312	0,460	0,232	-0,226

Продолжение таблицы 4.14

1	2	3	4	5
Сила сгибания в локтевом суставе	0,525	0,144	0,059	-0,068
Сила разгибания в локтевом суставе	0,602	-0,044	0,062	-0,035
ФЖЕЛ	0,223	0,769	0,093	0,267
ОФВ1	0,207	0,747	0,022	0,350
ПСВ	0,290	0,784	-0,214	0,111
МЕР	0,096	0,615	-0,113	0,428
МІР	0,135	0,437	-0,184	0,652
PODCI (функция верхних конечностей)	0,112	0,115	0,642	0,005
PODCI (перемещение и мобильность)	-0,804	0,085	0,224	0,155
PODCI (спорт и физическое функционирование)	-0,581	0,065	0,422	0,127
PODCI (боль, дискомфорт)	-0,276	-0,009	-0,003	-0,200
PODCI (счастье)	-0,801	0,095	0,275	-0,061
PODCI (ожидания от реабилитации)	-0,510	0,136	0,456	0,319
PODCI (общее функционирование)	-0,708	0,121	0,535	0,152
EQ-5D (трудности с ходьбой)	-0,730	0,382	0,232	0,066
EQ-5D (трудности с мытьем и одеванием)	-0,773	-0,100	0,229	0,031
EQ-5D (трудности с повседневной деятельностью)	-0,392	0,257	0,455	-0,340
EQ-5D (боль, дискомфорт)	-0,362	-0,375	0,356	-0,205
EQ-5D (тревога, депрессия)	0,106	0,013	0,325	-0,299
EQ-5D (оценка состояния здоровья)	0,716	-0,125	-0,271	0,025
Самочувствие	0,763	-0,086	-0,273	-0,194
Активность	0,711	-0,249	-0,437	-0,019
Настроение	0,510	-0,081	-0,423	0,289
Масса	-0,385	0,617	-0,145	-0,606
Рост	-0,335	0,600	-0,249	-0,318
ИМТ	-0,318	0,411	-0,026	-0,628
КФК	0,444	-0,422	0,141	-0,086
ЛДГ	0,418	-0,412	0,262	0,290

Таблица 4.15 – Значения факторных нагрузок показателей у пациентов с МДД после курса МР

Факторы	Признаки	Коэффициенты
1	2	3
Фактор 1 –Клинико-функциональные показатели (33,9%)	Шкала MFM D1	0,886
	Шкала MFM Общий счет	0,814
	Подъем на 4 ступени (ФК)	0,770
	Время подъема на 4 ступени	-0,768
	Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,765
	6MTX	0,747
	Время спуска с 4 ступеней	-0,711

Продолжение таблицы 4.15

1	2	3
Фактор 1 –Клинико-функциональные показатели (33,9%)	Сила приведения в тазобедренном суставе	0,710
	Подъема с пола (ФК)	0,671
	Время подъема с пола	-0,667
	Бег на 10 м (ФК)	0,646
	Спуска с 4 ступеней (ФК)	0,646
	Время бега на 10 м	-0,509
Фактор 2 –Психозэмоциональный статус и качество жизни (11,3%)	PODCI (общее функционирование)	0,886
	PODCI (спорт и физическое функционирование)	0,829
	PODCI (перемещение и мобильность)	0,809
	EQ-5D (оценка состояния здоровья)	-0,750
	Активность	-0,743
	Самочувствие	-0,723
	PODCI (ожидания от реабилитации)	0,701
	PODCI (счастье)	0,658
	EQ-5D (трудности с ходьбой)	0,649
	EQ-5D (трудности с мытьем и одеванием)	0,527
Фактор 3 – «Функции внешнего дыхания» (8,3%)	MEP	0,902
	MIP	0,879
	ФЖЕЛ	0,762
	ОФВ1	0,663
Фактор 4 –«Антропометрические показатели» (6,6%)	Рост	0,845
	ИМТ	0,778
	Масса	0,725

Было выявлено значительное перераспределение факторов. После курса МР наибольший вклад вносил фактор «Клинико-функциональные показатели» – 33,9% с повышением всех коэффициентов с преобладанием ведущей роли основных тестов и шкал (0,886-0,711). Это свидетельствует о том, что реабилитационные мероприятия позволяют достичь компенсации структурных изменений за счет улучшения нейромышечного контроля, повышения выносливости и функциональной адаптации скелетных мышц. На втором месте находился фактор «Психозэмоциональный статус и качество жизни» – 11,3%, за счет снижения эмоциональной напряженности и улучшения настроения на фоне положительной динамики в двигательных возможностях

и вовлеченности в реабилитационный процесс. Повышение субъективного уровня активности и самочувствия, позволяет сформировать дальнейшую мотивацию и долгосрочную приверженность к реабилитации. Доля третьего фактора – «Функции внешнего дыхания» составляла 8,3% и существенно не изменилась. Также после курса реабилитации выявлен четвертый фактор «Антропометрические показатели», который составлял 6,6% от дисперсии. Данный фактор стал различим вследствие локомоторно-корректирующего эффекта курса МР, отражая конституциональные особенности детей. Изменение структуры факторных нагрузок по итогам реабилитационного воздействия отражено на рисунке 4.12.

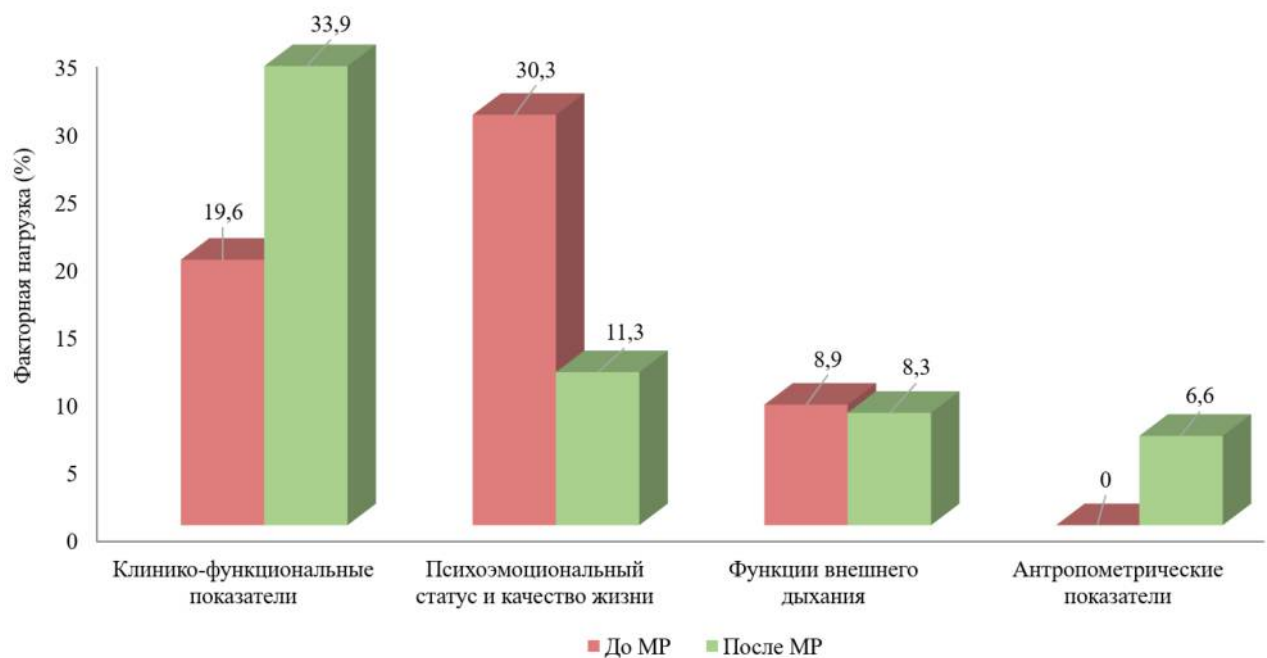


Рисунок 4.12 – Динамика нагрузки факторов в общей дисперсии у пациентов с МДД до и после курса МР

Механизмы лечебного эффекта МР у детей с МДД обуславливаются изменением факторной структуры клинико-функционального состояния и перераспределением вклада между структурными и функциональными компонентами. После курса МР наблюдается смещение ведущего фактора в сторону клинических и функциональных показателей, что свидетельствует о возрастании роли функционально регулируемых параметров.

Данное перераспределение свидетельствует о реализации адаптационно-компенсаторных механизмов, направленных на улучшение моторных функций и уменьшение функциональных ограничений при сохранении прогрессирующего характера основного патологического процесса. Лечебный эффект МР при МДД заключается в формировании функциональной компенсации, обеспечивающей поддержание уровня повседневного функционирования пациентов и улучшение качества жизни.

Таким образом, проведенный курс МР характеризовался положительным влиянием на двигательные функции и качество жизни, снижением выраженности функциональных нарушений по результатам опросников у пациентов с МДД. Ведущими являлись локомоторно-корректирующий и адаптационно-компенсаторный эффекты, проявляющиеся при воздействии РТ.

4.10 Детерминанты эффективности

Для определения прогноза изменений толерантности к субмаксимальной физической нагрузке, оцениваемой с помощью 6МТХ, использовались данные, полученные на исходном уровне. Проводился дискриминантный анализ с пошаговым отбором наиболее значимых детерминант. По результатам дискриминантного анализа было выделено 5 признаков (таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Признаки, включенные для оценки прогноза эффективности МР у пациентов с МДД

Признаки	Код	Коэффициенты линейной дискриминантной функции (ЛДФ)			p
		1	2	3	
Время подъема на 4 ступени (с)	X1	-1,71	-1,62	3,29	<0,001
Время бега на 10 м (с)	X2	11,64	14,38	7,73	<0,001
Сила разгибания в тазобедренном суставе (Н)	X3	0,32	0,23	0,07	0,05
Время подъема с пола (с)	X4	5,60	3,65	8,03	<0,001
Сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе (Н)	X5	0,57	0,53	0,72	<0,001
Константа		-90,66	-91,99	-111,66	

Линейные дискриминантные функции (для легкого, умеренного и тяжелого нарушения двигательных функций) рассчитывали по формулам 4.1, 4.2, 4.3:

$$\text{ЛДФ1} = -90,66 - 1,71 \times X_1 + 11,64 \times X_2 + 0,32 \times X_3 + 5,60 \times X_4 + 0,57 \times X_5, \quad [4.1]$$

$$\text{ЛДФ2} = -91,99 - 1,62 \times X_1 + 14,38 \times X_2 + 0,23 \times X_3 + 3,65 \times X_4 + 0,53 \times X_5, \quad [4.2]$$

$$\text{ЛДФ3} = -111,66 + 3,29 \times X_1 + 7,73 \times X_2 + 0,07 \times X_3 + 8,03 \times X_4 + 0,72 \times X_5, \quad [4.3]$$

где ЛДФ1, ЛДФ2 и ЛДФ3 – значения линейных дискриминантных функций для легкой, умеренной и тяжелой степени нарушения двигательных функций соответственно; X – значение соответствующего признака, включенного в дискриминантную модель.

Было выявлено, что ДЭ МР у пациентов с МДД являются показатели силы при разгибании в тазобедренном суставе и сгибании в голеностопном суставе, время подъема на 4 ступени, бега на дистанцию 10 метров и подъема с пола.

Для количественной характеристики тяжести нарушений двигательных функций в расчетную формулу вместо X необходимо подставить значения соответствующих исследуемых показателей и рассчитать итоговое значение. На основании полученного результата выполняют распределение пациентов по группам. Пациента относят к той группе, для которой значение ЛДФ является максимальным. Проверку качества модели проводили с использованием дискриминантного анализа путем сопоставления прогнозируемых моделью значений с исходными данными матриц.

Результаты классификации пациентов по прогнозируемой степени двигательных нарушений приведены в таблице 4.17.

Таблица 4.17 – Классификационная матрица прогноза тяжести двигательных нарушений

Группы тяжести двигательных нарушений	Доля правильных исходов, %	Группы тяжести двигательных нарушений		
		1	2	3
1	98,3	58	1	0
2	62,5	3	5	0
3	100,0	0	0	13
Всего	95,0	61	6	13

Примечание: 1 – легкие нарушения; 2 – умеренные нарушения; 3 – тяжелые нарушения.

На рисунке 4.13 отображено распределение точек данных, отражающее разделение между выделенными группами.

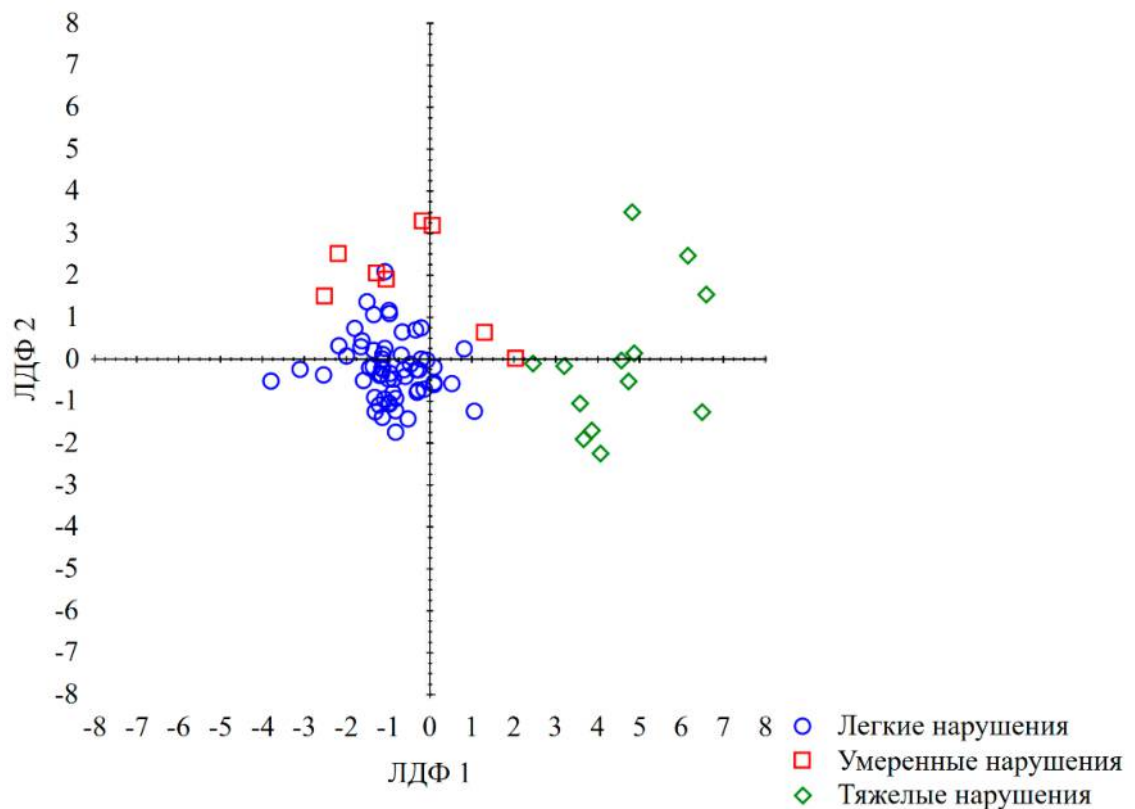


Рисунок 4.13 – Распределение пациентов с МДД по группам тяжести двигательных нарушений в первой и второй канонических ЛДФ

Модель данного дискриминантного анализа характеризовалась высокой классификационной способностью (95,0%) и статистической достоверностью (99,9%, $p < 0,001$). В группе 1 чувствительность составляла 98,3%, в группе 2 – 62,5% и в группе 3 – 100,0%.

4.11 Оценка эффективности медицинской реабилитации

Оценка эффективности МР по критерию улучшения толерантности к субмаксимальной физической нагрузке, превышающего минимальную клинически значимую разницу, оцениваемой при помощи 6МТХ, у пациентов с МДД представлена в таблице 4.18.

Таблица 4.18 – Эффективность МР пациентов с МДД

Результат	Пациенты с МДД (n=80)		
	Степень нарушений		
	1 ст. (n=59)	2 ст. (n=8)	3 ст. (n=13)
Улучшение	55 (93,2%)	6 (75,0%)	0
Без динамики	4 (6,8%)	2 (25,0%)	13 (100%)

Эффективность реабилитационных мероприятий у всех пациентов составила 76,3%. Наилучшая эффективность достигалась у пациентов, имевших на исходном уровне 1-ю степень ограничения функций – «легкие нарушения».

Пациенты со 2-й степенью «умеренные нарушения» демонстрировали улучшение в 75,0% случаев, в то время как пациенты, характеризовавшиеся 3-ей степенью нарушений – «тяжелые нарушения» не продемонстрировали положительной динамики в конце курса МР.

4.12 Оценка безопасности медицинской реабилитации

На протяжении курса МР проводилась оценка частоты и тяжести нежелательных явлений, которые могли быть взаимосвязаны с выполнением упражнений ЛФК и гидрокинезотерапии и возникали в процессе или в течение 24 часов после выполнения упражнений.

За время прохождения курса МР не было выявлено НЯ или СНЯ, которые привели родителей, опекунов или самих пациентов к отказу от продолжения прохождения курса. НЯ были зарегистрированы у 19 участников (23,8%), 91,7% (n=22) всех зарегистрированных НЯ характеризовались 1 степенью тяжести по критериям оценки тяжести нежелательных явлений СТСАЕ v.6.0 и лишь 8,3% (n=2) имели 2 степень тяжести. Не было зарегистрировано НЯ, имевших 3 или более степень. Все зарегистрированные НЯ имели непродолжительное течение, не требовали назначения медикаментозной или немедикаментозной терапии. Зарегистрированные жалобы на мышечную боль обуславливались естественным течением дистрофинопатии и были расценены как клинически не значимые. Результаты представлены в таблице 4.19.

Таблица 4.19 – Нежелательные явления, выявленные в период проведения курса МР или в первые 24 часа после его завершения

Нежелательные явления		Пациенты с МДД (n=80)
		Частота n = (%)
Мышечная боль легкая (1-3 балл по ВАШ)		19 (23,8%)
Мышечная боль умеренная (4-6 балл по ВАШ)		2 (2,5%)
Мышечная боль выраженная (7-10 балл по ВАШ)		0
Нарастание мышечной слабости		0
Нарушение артериального давления		0
Аритмии		0
Миоглобинурия		0
Травмы суставов		0
Травмы мышц		0
Боль в спине	Легкая (ВАШ 1-3 балл)	3 (3,75%)
	Умеренная (ВАШ 4-6 балл)	0
	Выраженная (ВАШ 7-10 балл)	0

Также у пациентов, которым была выполнена МРТ скелетных мышц, проводилась оценка безопасности персонализированной МР по критерию отсутствия превышения постнагрузочных пороговых значений минимальной клинически значимой разности МР-сигнала ($\Delta \geq 3,7$ мс), характеризующего неспецифическую воспалительную активность. Результаты представлены в таблице 4.20.

Таблица 4.20 – Безопасность МР у пациентов с МДД по нейровизуализационным критериям

Результат	Пациенты с МДД (n=44)
Без ухудшения	42 (95,5%)
Ухудшение	2 (4,5%)

У 95,5% пациентов комплекс МР не приводил к постнагрузочной травматизации мышечных волокон верхних и нижних конечностей. Зарегистрированные изменения у двух пациентов отмечались в отдельных скелетных мышцах нижних конечностей и не приводили к возникновению клинической симптоматики. Таким образом, разработанная и внедренная программа МР характеризовалась высоким профилем безопасности, что подтверждалось клиническими и нейровизуализационными методами оценки.

ГЛАВА 5. КОНЕЧНОСТНО-ПОЯСНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ

5.1 Динамика клинико-функциональных показателей

Оценивали динамику клинико-функциональных тестов через 4 месяца и в конце 8-месячного курса МР. На рисунке 5.1 представлена динамика 6МТХ.

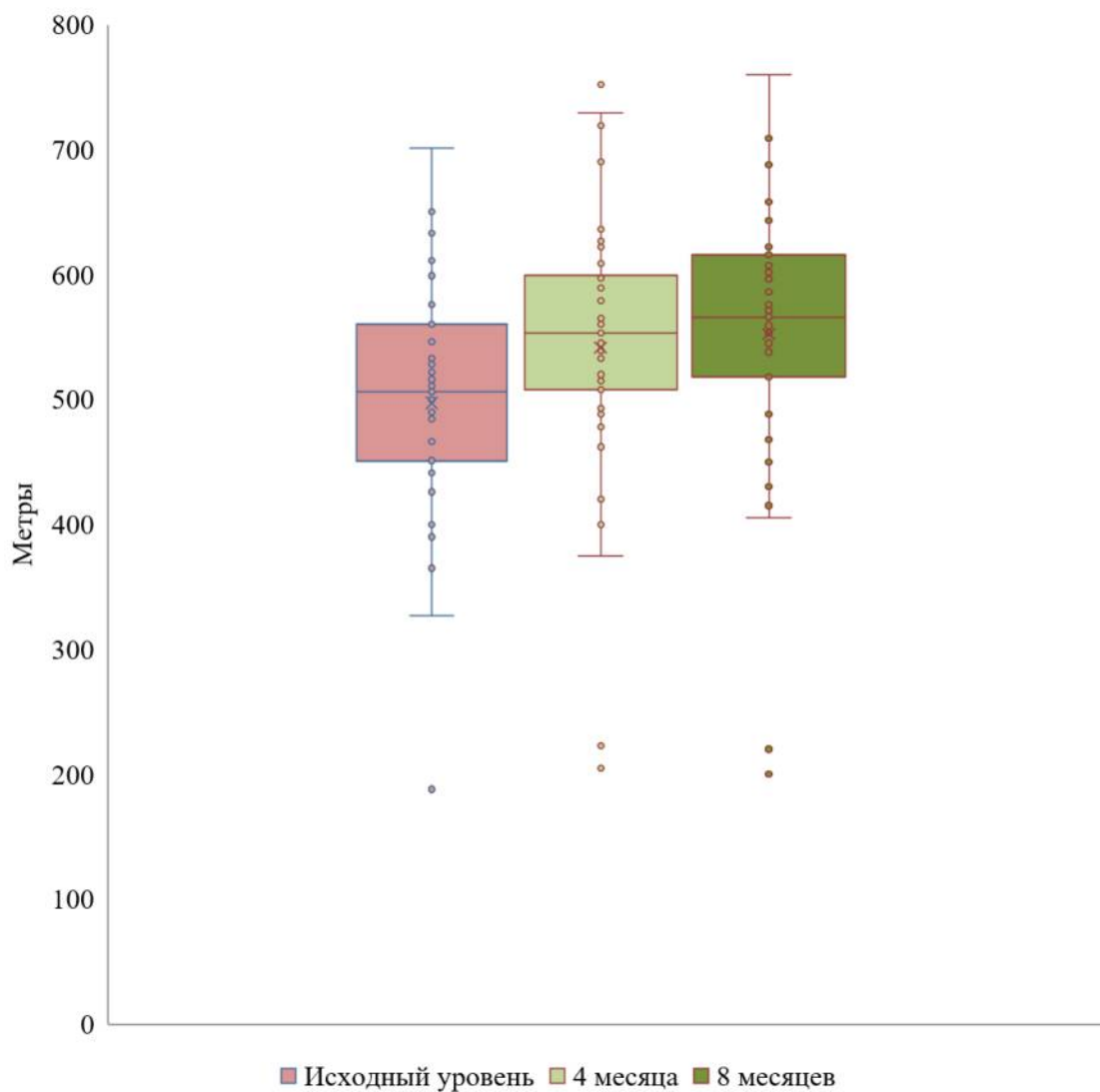


Рисунок 5.1 – Динамика показателей 6МТХ у пациентов с КПМД

Дистанция 6МТХ у пациентов с КПМД на исходном уровне составляла $506,2 \pm 108,2$ м, через 4 месяца $541,3 \pm 104,7$ м ($p < 0,01$) и через 8 месяцев $552,3 \pm 104,8$ м ($p < 0,01$).

Утомляемость снизилась с $4,0 \pm 2,0$ баллов до $2,7 \pm 2,1$ баллов ($p < 0,01$) через 4 месяца и до $2,2 \pm 2,2$ баллов ($p < 0,01$) через 8 месяцев.

Динамика показателей возможностей подъема и передвижения (шкала MFM, раздел D1) у пациентов с КПМД представлена на рисунке 5.2.

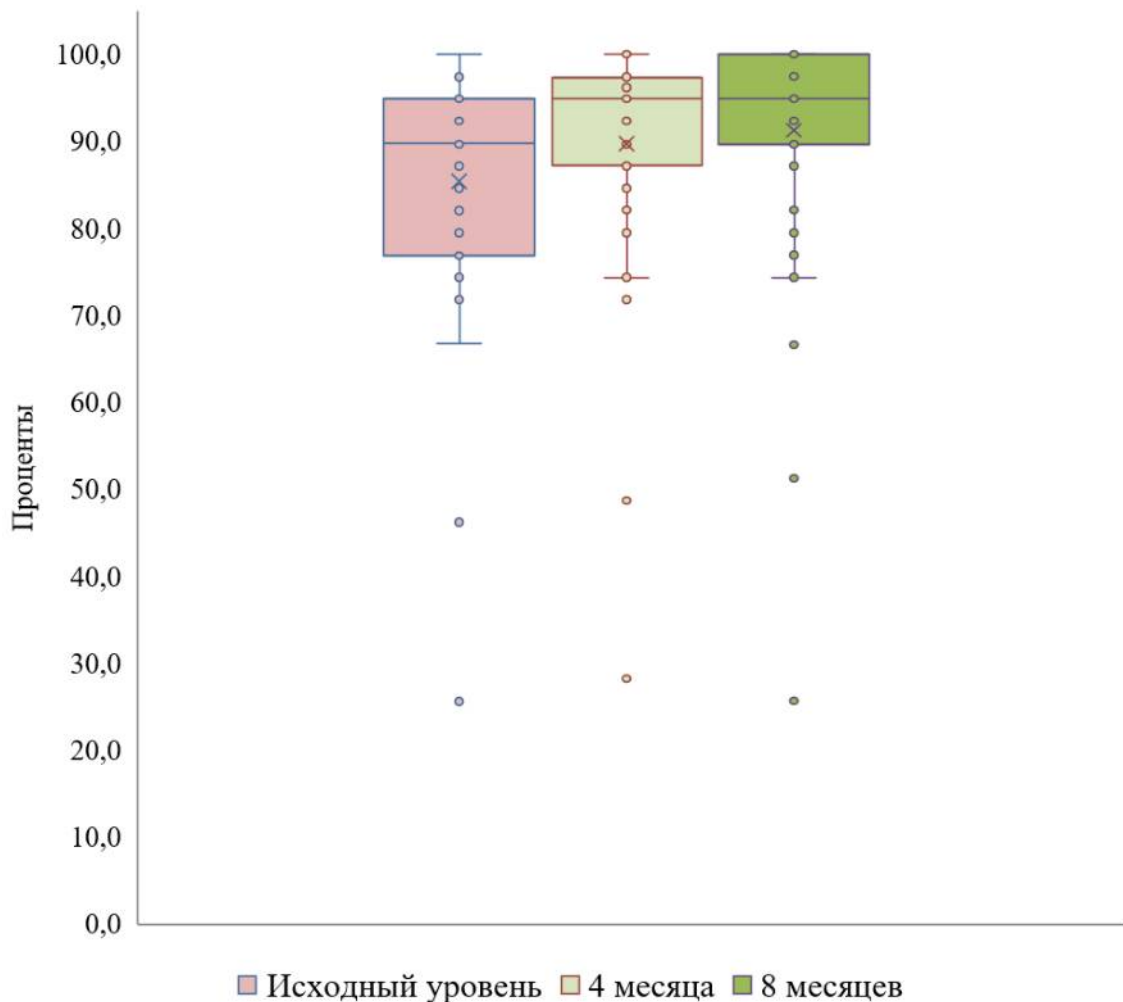


Рисунок 5.2 – Динамика показателей раздела D1 шкалы MFM у пациентов с КПМД

У пациентов с КПМД значение раздела D1 шкалы MFM на исходном уровне составляло $85,4 \pm 13,9\%$. Через 4 месяца показатель увеличивался до $89,2 \pm 10,3\%$ ($p < 0,01$), а через 8 месяцев достигал $91,3 \pm 8,7\%$ ($p < 0,01$). Показатели шкалы MFM раздела D2 на исходном уровне составляли $96,2 \pm 3,2\%$, через 4 месяца увеличивались до $97,9 \pm 2,1\%$ ($p < 0,01$) и через 8 месяцев до $98,2 \pm 1,8\%$ ($p < 0,01$). Показатели раздела D3 на исходном уровне составляли

96,0±3,9%, через 4 месяца – 96,3±3,7% ($p=0,162$) и через 8 месяцев – 97,4±2,6% ($p<0,05$). Общий счет MFM на исходном уровне составлял 91,8±6,4%, через 4 месяца увеличивался до 94,2±5,8% ($p<0,01$) и через 8 месяцев до 94,8±5,2% ($p<0,01$).

Результаты других оцениваемых тестов в начале и в конце курса МР представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Динамика изменения показателей функциональных тестов у пациентов с КПМД (n=47)

Тесты двигательных функций	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Подъем с пола (с)	3,9±2,0	3,4±1,7*	3,1±1,5*
Подъем с пола (ФК)	4,4±1,1	5,1±1,0*	5,1±1,1*
Бег 10 метров (с)	4,1±1,2	3,6±1,1*	3,5±1,1*
Бег 10 метров (ФК)	5,3±0,7	5,6±0,7*	5,6±0,7*
Подъем на 4 ступени (с)	3,4±1,9	3,1±1,8*	2,7±1,2*
Подъем на 4 ступени (ФК)	4,6±1,3	5,0±1,2*	5,2±1,2*
Спуск на 4 ступени (с)	3,4±1,3	3,0±1,5*	2,7±1,2*
Спуск на 4 ступени (ФК)	4,5±1,3	5,0±1,2*	5,3±1,2*

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p<0,01$.

Через 8 месяцев у пациентов отмечалось статистически значимое улучшение результатов функциональных тестов, что проявлялось сокращением времени подъема с пола, бега на 10 метров, подъема и спуска по лестнице ($p<0,01$).

Таким образом, клинико-функциональные показатели у пациентов с КПМД в конце 8-месячного курса МР характеризовались статистически значимыми изменениями, отражающими улучшение показателей выносливости, скорости и двигательных функций, что подтверждалось улучшением дистанции 6МТХ, показателей шкалы MFM и снижением времени выполнения стандартизированных тестов на время.

5.2 Динамика антропометрических показателей

В группе пациентов с КПМД была выявлена положительная динамика в показателях массы тела и роста к концу курса МР с $40,8 \pm 15,9$ до $44,8 \pm 16,0$ кг ($p < 0,01$) и с $147,4 \pm 19,4$ до $152,0 \pm 18,6$ см ($p < 0,01$), соответственно. ИМТ на исходном уровне составлял $18,1 \pm 3,7$ и в конце курса $18,8 \pm 3,7$ кг/м² ($p < 0,01$).

Таким образом, по завершении курса МР у пациентов с КПМД были выявлены статистически значимые изменения росто-весовых показателей, характерных для детей данной возрастной группы.

5.3 Динамика инструментальных показателей

5.3.1 Динамометрия

Пациенты с КПМД характеризовались статистически значимой положительной динамикой показателей динамометрии к концу курса МР (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Динамика показателей силы (ньютоны) у пациентов с КПМД (n=47)

Сила (Н)	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Сгибание в локтевом суставе	$86,6 \pm 43,9$	$96,1 \pm 47,1^*$	$106,0 \pm 48,3^*$
Разгибание в локтевом суставе	$64,2 \pm 33,1$	$73,0 \pm 35,8^*$	$80,7 \pm 38,5^*$
Сгибание в тазобедренном суставе	$67,9 \pm 32,6$	$79,0 \pm 32,8^*$	$84,2 \pm 36,0^*$
Разгибание в тазобедренном суставе	$74,4 \pm 36,2$	$84,8 \pm 42,1^*$	$92,2 \pm 44,0^*$
Приведение в тазобедренном суставе	$90,4 \pm 44,1$	$99,8 \pm 46,9^*$	$110,3 \pm 48,7^*$
Сгибание в коленном суставе	$85,5 \pm 39,7$	$95,4 \pm 44,2^*$	$103,2 \pm 44,8^*$
Разгибание в коленном суставе	$103,3 \pm 54,8$	$115,7 \pm 60,4^*$	$126,9 \pm 58,1^*$
Подошвенное сгибание в голеностопном суставе	$156,4 \pm 58,9$	$170,7 \pm 59,3^*$	$185,1 \pm 62,9^*$

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p < 0,01$.

Наибольшая положительная динамика отмечалась в показателях подошвенного сгибания в голеностопном суставе, где показатель увеличивался с $156,4 \pm 58,9$ до $185,1 \pm 62,9$ Н ($p < 0,01$) и при разгибании в коленном суставе с $103,3 \pm 54,8$ до $126,9 \pm 58,1$ Н ($p < 0,01$).

Таким образом, у пациентов с КПМД по итогам курса МР зарегистрировано статистически значимое улучшение показателей мышечной силы как верхних, так и нижних конечностей.

5.3.2 Функции внешнего дыхания

У пациентов с КПМД по данным спирометрии в конце 8-месячного курса МР отмечались статистически значимые изменения показателей ФВД и функционального состояния дыхательной мускулатуры (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Динамическая оценка показателей ФВД у пациентов с КПМД (n=43)

Спирометрия	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
ФЖЕЛ (л)	$2,63 \pm 1,14$	$2,93 \pm 1,18^*$	$3,09 \pm 1,15^*$
ОФВ1 (л)	$2,55 \pm 1,12$	$2,85 \pm 1,05^*$	$3,04 \pm 1,05^*$
ПСВ (л/мин)	$291,2 \pm 96,1$	$320,0 \pm 104,0^*$	$338,0 \pm 105,7^*$
МЕР (см вод.ст.)	$64,2 \pm 15,4$	$72,4 \pm 15,8^*$	$77,1 \pm 16,4^*$
МІР (см вод.ст.)	$63,0 \pm 19,3$	$71,6 \pm 19,4^*$	$78,4 \pm 19,8^*$

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p < 0,01$.

ФЖЕЛ на исходном уровне составляла $2,63 \pm 1,14$ л и через 8 месяцев показатель увеличился до $3,09 \pm 1,15$ л ($p < 0,01$), ОФВ1 на исходном уровне составлял $2,55 \pm 1,12$ л и через 8 месяцев – $3,04 \pm 1,05$ л ($p < 0,01$). Пиковая скорость выдоха на исходном уровне составляла $291,2 \pm 96,1$ л/мин и через 8 месяцев увеличилась до $338,0 \pm 105,7$ л/мин ($p < 0,01$). Показатели максимального инспираторного и экспираторного давления также характеризовались статистически значимым повышением с $63,0 \pm 19,3$ до $78,4 \pm 19,8$ см вод. ст. и с $64,2 \pm 15,4$ до $77,1 \pm 16,4$ см вод. ст. соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, по итогам 8-месячного курса МР у пациентов с КПМД выявлено значимое улучшение показателей ФВД и функционального состояния дыхательной мускулатуры, что проявлялось увеличением ФЖЕЛ, ОФВ1 и ПСВ, а также ростом показателей максимального экспираторного и инспираторного давления.

5.3.3 Электрокардиография, эхокардиография

На исходном уровне и в конце курса МР пациентам с КПМД выполнялись исследования ЭКГ и ЭхоЭКГ, результаты представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Динамическая оценка показателей ЭКГ и ЭхоЭКГ у пациентов с КПМД (n=29)

Показатель	Исходный уровень	8 месяцев	Уровень значимости р
Электрокардиография			
ЧСС (уд/мин)	83,5±13,4	83,6±12,7	0,935
PQ (мс)	116,7±10,8	117,8±7,9	0,319
QRS (мс)	82,1±4,3	83,1±4,9	0,246
QTс (мс)	387,0±19,7	384,8±14,8	0,321
Эхокардиография			
ФВ (%)	64,8±6,5	64,9±5,6	0,855
ФУ (%)	32,0±4,1	32,2±3,4	0,722
ЗСЛЖ (мм)	5,9±1,3	6,0±1,2	0,170
МЖП (мм)	6,1±1,3	6,4±1,2	0,10
СРЛЖ (мм)	24,1±3,6	24,4±3,0	0,507
ДРЛЖ (мм)	36,5±3,9	36,7±4,1	0,505

В конце восьмимесячного курса МР у пациентов с КПМД не было выявлено статистически значимых изменений в функциональных показателях, что свидетельствует об отсутствии прогрессирования характерных для ПМД вторичных осложнений со стороны ССС в ходе прохождения курса МР.

5.3.4 Гониометрия

Показатели гониометрии при разгибании голеностопных суставов составляли $16,4 \pm 7,8^\circ$ на исходном уровне, с тенденцией к положительной динамике, улучшением до $16,9 \pm 8,0^\circ$ ($p=0,775$) через 4 месяца и до $17,0 \pm 7,9^\circ$ ($p=0,732$) через 8 месяцев. Разгибание в коленных суставах на исходном уровне составляло $8,9 \pm 5,0^\circ$, через 4 месяца – $9,4 \pm 5,2^\circ$ ($p=0,602$) и через 8 месяцев – $9,6 \pm 5,4^\circ$ ($p=0,514$).

Таким образом, была выявлена тенденция к положительной динамике гониометрических показателей разгибания в коленных и голеностопных суставах, не достигшая уровня статистической значимости.

5.3.5 Количественная МРТ скелетных мышц

В группе пациентов с КПМД до и после выполнения ЛФК оценивали неспецифическую воспалительную активность в скелетной мускулатуре. Для каждой анализируемой мышцы представлены значения сигнала, характеризующего неспецифическую воспалительную активность, до выполнения ЛФК и после: в ягодичных мышцах значения составили $36,5 \pm 2,7$ мс и $35,9 \pm 2,7$ мс соответственно ($p=0,465$), в четырехглавых мышцах бедра – $34,4 \pm 4,0$ мс и $34,6 \pm 4,1$ мс ($p=0,988$), в задней группе мышц бедра – $35,6 \pm 3,6$ мс и $35,6 \pm 3,7$ мс ($p=0,738$), в приводящих мышцах – $35,3 \pm 4,4$ мс и $35,2 \pm 4,4$ мс ($p=0,870$). В передней группе мышц голени показатель составлял $35,5 \pm 2,3$ мс до нагрузки и $34,9 \pm 1,6$ мс после ее выполнения ($p=0,07$), в задней группе мышц голени – $35,8 \pm 2,1$ мс и $35,9 \pm 2,1$ мс ($p=0,864$). В мышцах плечевого пояса значения wT2 составили $32,7 \pm 2,0$ мс и $31,7 \pm 1,4$ мс в двуглавых мышцах плеча ($p=0,06$), $35,2 \pm 1,9$ мс и $35,5 \pm 2,4$ мс в трехглавых мышцах плеча ($p=0,521$), $34,4 \pm 2,3$ мс и $34,1 \pm 1,7$ мс в дельтовидных мышцах ($p=0,138$). Динамика представлена на рисунке 5.3.

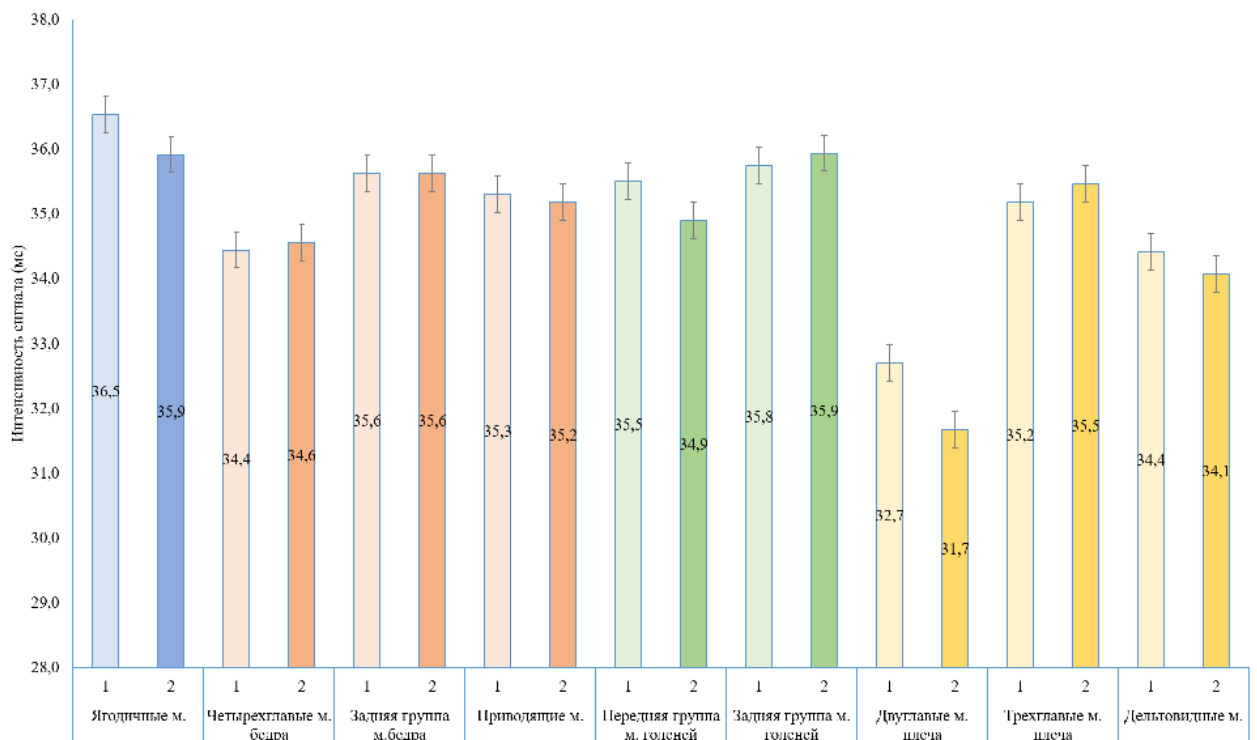


Рисунок 5.3 – Значения wT2 (мс) в мышцах верхних и нижних конечностей у пациентов с КПМД перед проведением ЛФК и после ее выполнения. Ось абсцисс: 1 – до ЛФК, 2 – после ЛФК

Статистически значимого повышения МР-сигнала после выполнения упражнений ЛФК в основных мышечных группах тазового и плечевого пояса, бедер и голени не выявлено.

Для каждой анализируемой мышцы представлены значения сигнала, характеризующего неспецифическую воспалительную активность, до выполнения гидрокинезотерапии и после: в ягодичных мышцах значения составили $35,6 \pm 6,4$ мс и $35,9 \pm 3,2$ мс соответственно ($p=0,154$), в четырехглавых мышцах бедра – $35,6 \pm 2,0$ мс и $36,0 \pm 3,6$ мс ($p=0,316$), в задней группе мышц бедра – $36,5 \pm 1,9$ мс и $35,8 \pm 4,8$ мс ($p=0,264$), в приводящих мышцах – $34,8 \pm 3,0$ мс и $34,2 \pm 2,1$ мс ($p=0,211$). В передней группе мышц голени показатель wT2 составлял $35,9 \pm 1,6$ мс до нагрузки и $36,1 \pm 2,3$ мс после ее выполнения ($p=0,726$), в задней группе мышц голени – $36,3 \pm 2,0$ мс и $36,1 \pm 2,5$ мс ($p=0,173$). В мышцах плечевого пояса значения wT2 составили $34,1 \pm 2,9$ мс и $31,6 \pm 3,4$ мс в двуглавых мышцах плеча ($p=0,714$), $36,3 \pm 1,9$ мс

и $36,5 \pm 2,0$ мс в трехглавых мышцах плеча ($p=0,714$), $35,3 \pm 5,4$ мс и $35,1 \pm 2,8$ мс в дельтовидных мышцах ($p=0,891$). Динамика представлена на рисунке 5.4.

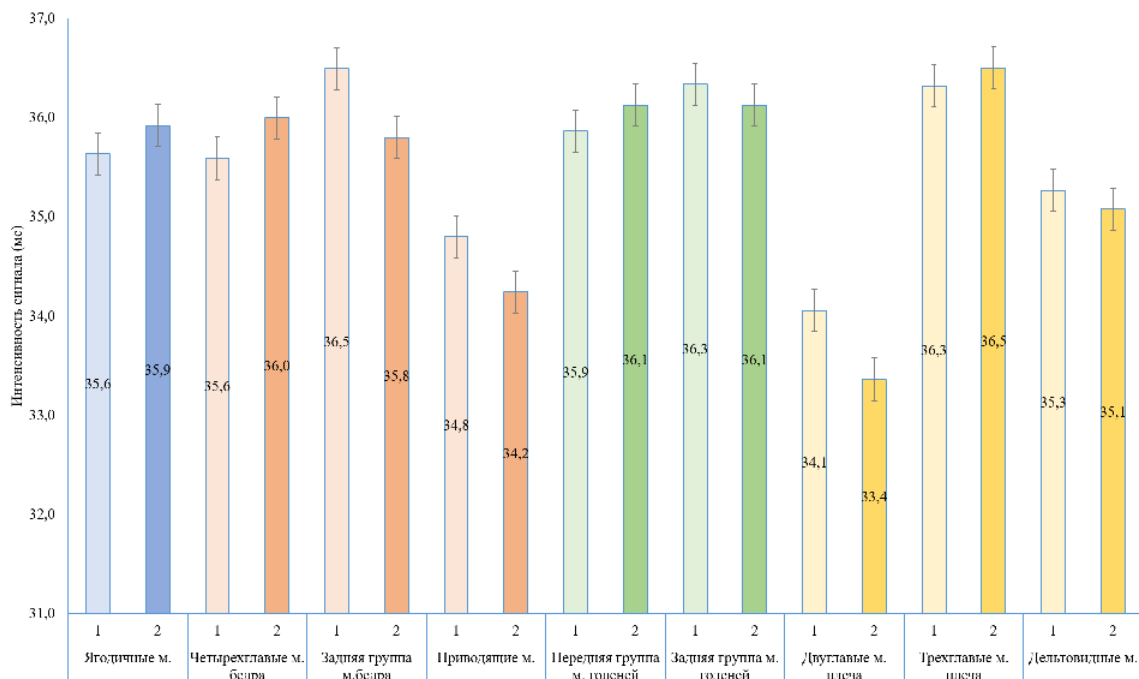


Рисунок 5.4 – Значения $wT2$ (мс) в мышцах верхних и нижних конечностей у пациентов с КПМД перед проведением гидрокинезотерапии и после ее выполнения. Ось абсцисс: 1 – до гидрокинезотерапии, 2 – после гидрокинезотерапии

Таким образом, не было выявлено статистически значимых различий между данными показателями во всех исследуемых мышечных группах тазового, плечевого пояса, бедер и голени. В группе, выполнявшей упражнения ЛФК, $\Delta wT2$ составляла $-0,2 \pm 0,1$ мс и в группе, проходившей курс гидрокинезотерапии, $-0,1 \pm 0,3$ мс. Визуализация картирования скелетных мышц нижних и верхних конечностей до и после выполнения упражнений представлена на рисунках 5.5 и 5.6. Полученные данные могут свидетельствовать об отсутствии отрицательной постнагрузочной динамики при проведении программ ЛФК и гидрокинезотерапии, что указывает на отсутствие данных о нарастании неспецифической воспалительной активности в скелетной мускулатуре как верхних, так и нижних конечностей.

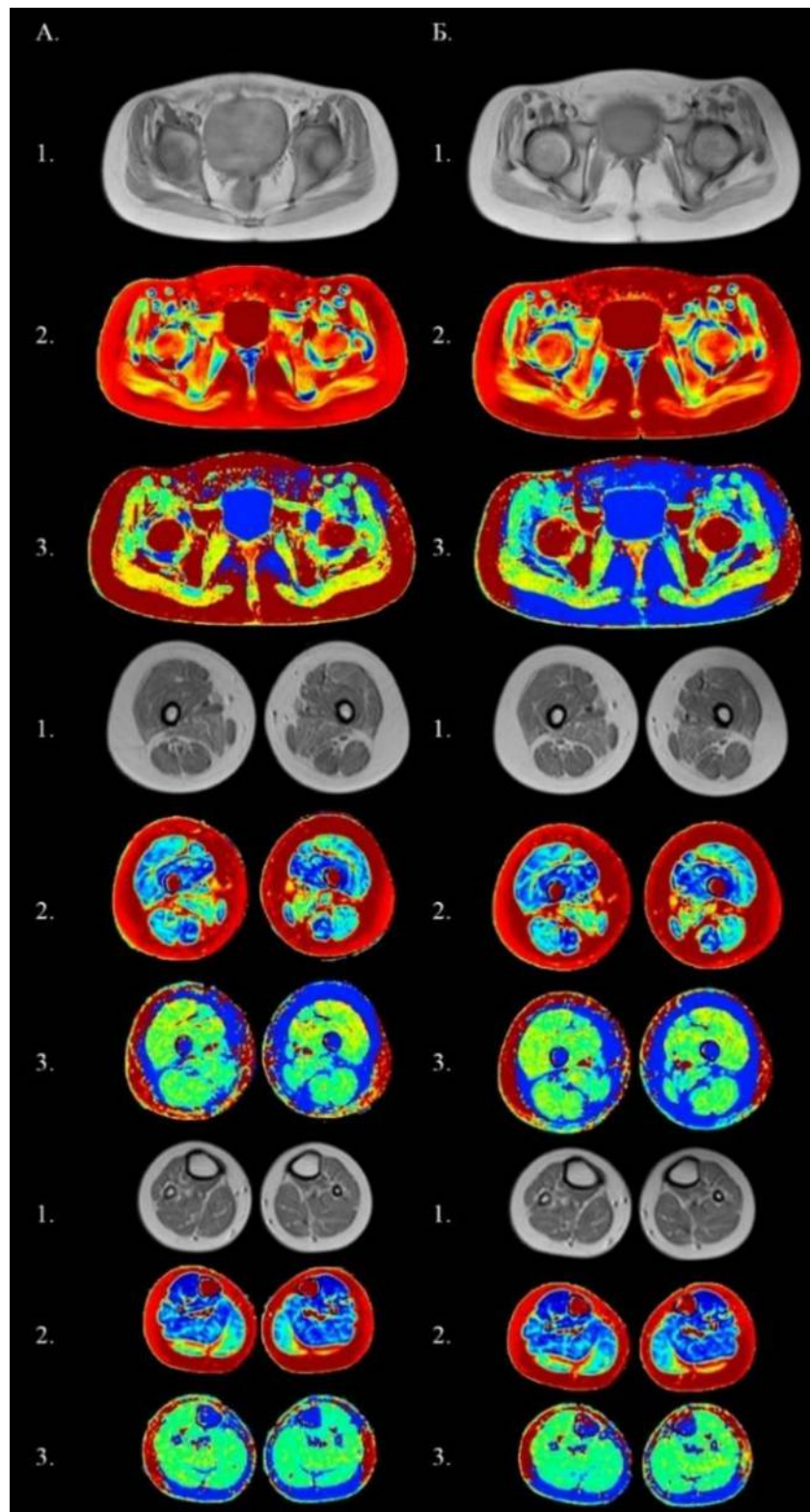


Рисунок 5.5 – MSME-изображения мышц нижних конечностей у пациента 9 лет с КПМД, с мутацией в гене SYNE2, до ЛФК (А) и после ЛФК (Б): 1 – исходные изображения, 2 – карта жировой фракции, 3 – карта wT2

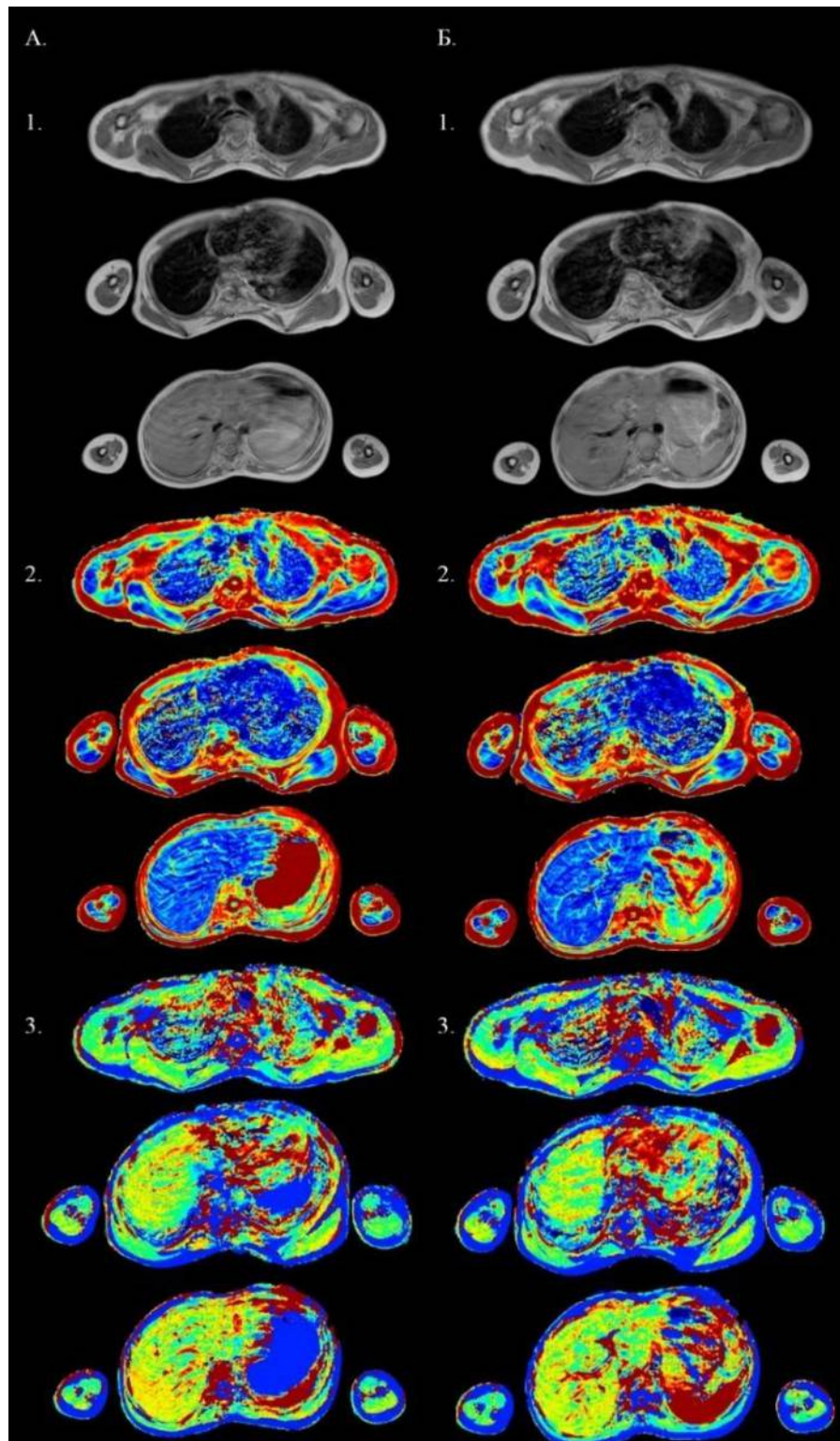


Рисунок 5.6 – MSME-изображения мышц верхних конечностей у пациента 9 лет с КПМД, с мутацией в гене SYNE2, до ЛФК (А) и после ЛФК (Б): 1 – исходные изображения, 2 – карта жировой фракции, 3 – карта wT2

5.4 Динамика показателей качества жизни

Группа пациентов с КПМД после завершения 8-месячного курса МР по данным опросника PODCI демонстрировала статистически значимые изменения по всем разделам. Выявленная динамика характеризовалась снижением баллов, отражающих выраженность двигательной дисфункции. Результаты представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Динамика показателей опросника PODCI (баллы) у пациентов с КПМД (n=47)

Показатель	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Функции верхних конечностей	10,4±1,9	9,5±1,8*	9,0±1,6*
Перемещение и мобильность	23,8±4,6	21,3±3,1*	20,8±3,0*
Спорт и физическое функционирование	8,0±3,0	6,4±2,9*	6,3±2,8*
Боль, дискомфорт	4,7±1,5	4,0±1,2*	3,7±1,3*
Счастье	18,2±4,3	16,2±3,1*	15,5±3,7*
Ожидание от реабилитации	18,4±5,8	15,7±3,9*	15,5±5,1*
Общее функционирование	41,4±7,5	36,9±6,5*	36,1±5,9*

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p < 0,01$.

Наиболее выраженные статистически значимые изменения были выявлены по разделам перемещения и мобильности, спорта и физического функционирования, боли и дискомфорта, счастья, а также по суммарному показателю общего функционирования. Наименьшая динамика была выявлена в функции верхних конечностей.

По окончании курса МР результаты EQ-5D свидетельствовали о статистически значимом снижении выраженности нарушений во всех оцениваемых доменах ($p < 0,01$). Улучшение затрагивало мобильность, самообслуживание, повседневную деятельность, болевой синдром, дискомфорт и психоэмоциональное состояние. Максимальная положительная динамика определялась в доменах «Трудности при ходьбе» и «Трудности с мытьем и одеванием» (таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Динамика показателей опросника EQ-5D (баллы) у пациентов с КПМД (n=47)

Показатель	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Трудности при ходьбе	0,9±0,1	0,3±0,1*	0,3±0,1*
Трудности с мытьем и одеванием	0,6±0,1	0,2±0,1*	0,2±0,1*
Повседневная деятельность	0,9±0,1	0,5±0,1*	0,4±0,1*
Боль и дискомфорт	1,1±0,1	0,5±0,1*	0,4±0,1*
Тревога и депрессия	1,0±0,1	0,4±0,1*	0,4±0,1*
Шкала оценки состояния здоровья	74,3±14,0	81,3±14,3*	83,4±14,5*

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p < 0,01$.

По результатам анкетирования с использованием PODCI и EQ-5D у пациентов в данной группе отмечены статистически значимые изменения, отражающие снижение выраженности функциональных ограничений и улучшение показателей качества жизни, при этом наибольшая динамика была связана с доменами мобильности и физического функционирования, уменьшением боли и дискомфорта и улучшением психоэмоционального состояния, что сопровождалось повышением субъективной оценки общего состояния здоровья.

5.5 Динамика психофизических показателей

У пациентов к концу курса МР отмечались статистически значимые изменения во всех разделах опросника САН (таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Динамика разделов опросника САН в баллах у пациентов с КПМД (n=47) по результатам курса МР

Показатель	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Самочувствие	5,4±1,0	5,9±1,0*	6,1±1,0*
Активность	5,2±0,8	5,7±0,9*	5,9±0,9*
Настроение	5,4±1,0	5,8±0,9*	6,0±0,8*

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p < 0,01$.

Было выявлено повышение баллов самочувствия и активности, которые увеличивались от исходного уровня $5,4 \pm 1,0$ и $5,2 \pm 0,8$ балла до $6,1 \pm 1,0$ и $5,9 \pm 0,9$ баллов к 8-му месяцу, соответственно ($p < 0,01$). Показатель настроения также характеризовался статистически значимыми изменениями – с $5,4 \pm 1,0$ до $6,0 \pm 0,8$ балла ($p < 0,01$)

5.6 Динамика лабораторных показателей

В группе пациентов с КПМД активность КФК и ЛДГ оценивалась на исходном уровне при исключении повышенных физических нагрузок и повторно на следующий день после выполнения упражнений. Результаты представлены на рисунках 5.7 и 5.8.

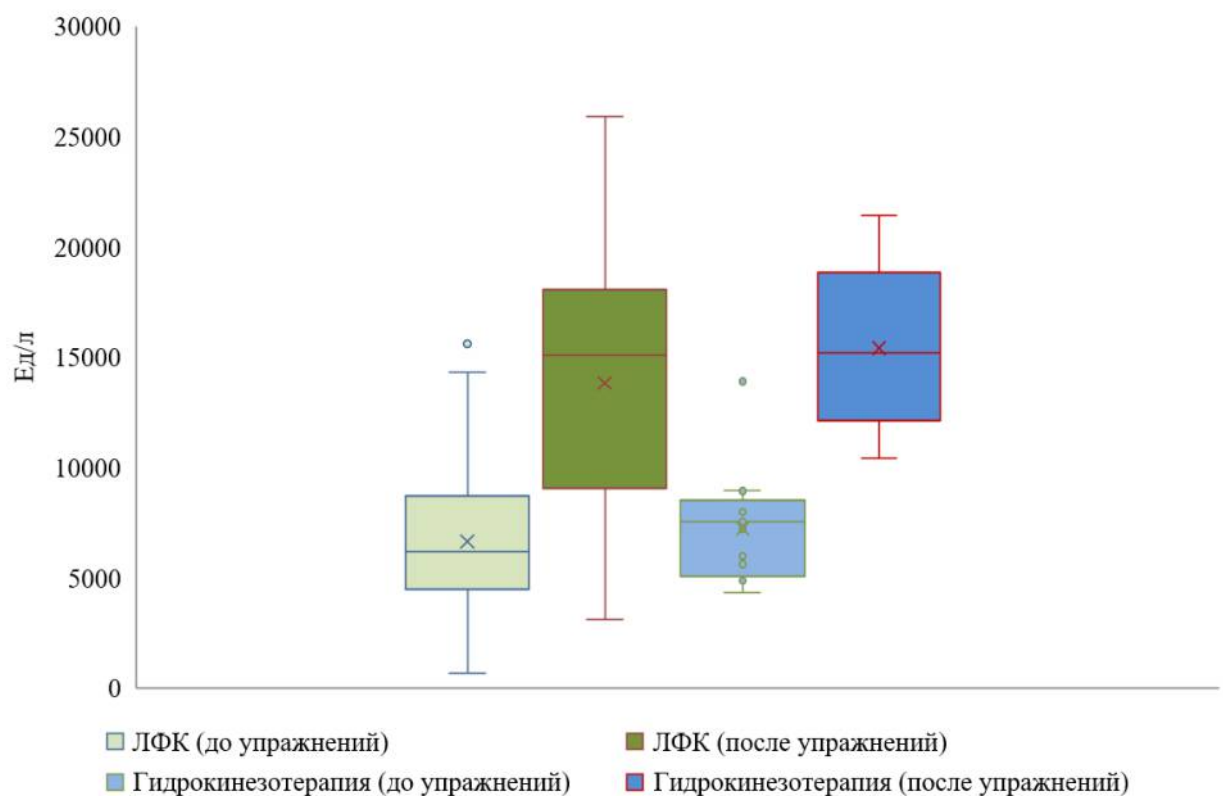


Рисунок 5.7 – Активность КФК у пациентов с КПМД до и после упражнений ЛФК и гидрокинезотерапии

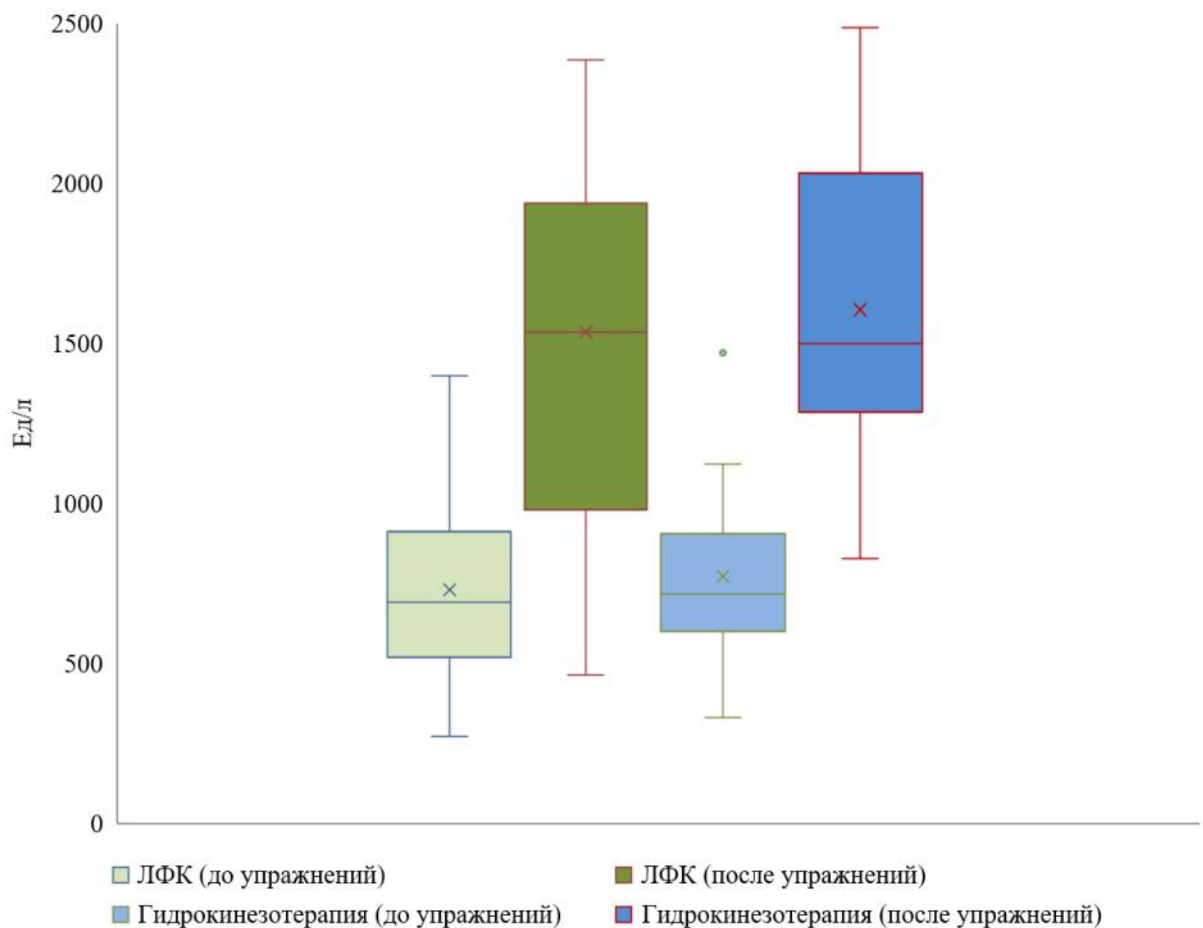


Рисунок 5.8 – Активность ЛДГ у пациентов с КПМД до и после упражнений ЛФК и гидрокинезотерапии

У пациентов с КПМД лабораторная оценка биомаркеров проводилась дважды. Первый биохимический анализ выполняли до проведения упражнений ЛФК. Повторное исследование осуществляли на следующий день после физической нагрузки. До проведения ЛФК активность КФК была равна $6158,3 \pm 5016,6$ ед/л, показатель ЛДГ составлял $671,2 \pm 306,4$ ед/л. После выполнения упражнений активность КФК составила $10192,5 \pm 7865,2$ ед/л, а уровень ЛДГ достиг $1147,6 \pm 726,9$ ед/л. Оба показателя статистически значимо превышали исходные значения ($p < 0,01$).

Также выполнялась оценка пациентов с КПМД, которым проводилась гидрокинезотерапия. В этой группе использовали сопоставление исходных лабораторных данных с результатами, полученными на следующий день после выполнения упражнений. До физической нагрузки активность КФК составляла

6722,4±2850,6 ед/л. Для ЛДГ исходное значение было равно 747,5±312,7 ед/л. После гидрокинезотерапии отмечалось статистически значимое увеличение обоих биохимических показателей ($p<0,01$). Активность КФК повышалась до 13640,4±5495,0 ед/л, а ЛДГ – до 1462,8±571,8 ед/л. Данная динамика может быть обусловлена повышением проницаемости сарколеммы и поступлением внутриклеточных ферментов в системный кровоток в ходе выполнения упражнений. Одновременно с этим при отсутствии НЯ, таких как выраженный болевой синдром и иные признаки травматизации мышечно-суставного аппарата, данные изменения ферментных показателей расцениваются как транзиторная биохимическая реакция в ответ на физическую нагрузку и клинически незначимая для данной группы пациентов.

5.7 Сравнительный анализ потенциальных параметров-откликов

Для определения ведущего параметра-отклика выполнено сопоставление клинико-функциональных показателей у пациентов с КПМД. В перечень потенциальных критериев были включены тесты, отражающие переносимость физической нагрузки, скорость выполнения локомоторных тестов, способность к изменению положения тела, а также возможность подъема и спуска по ступеням (таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Сравнительный анализ потенциальных параметров-откликов

Показатель	Сравнение (месяц)	До МР	После МР	Δ улучшения	95% ДИ Δ	t	Уровень значимости p	Уровень доверия β
1	2	3	4	5	6	7	8	9
6МТХ (м)	0→4	506,2± 108,2	541,3± 104,7	35,1	30,1–40,3	13,9	<0,001	$\beta>0,999$
6МТХ (м)	0→8	506,2± 108,2	552,3± 104,8	46,1	41,1–50,8	19,7	<0,001	$\beta>0,999$
Подъем с пола (с)	0→4	3,9±2,0	3,4±1,7	0,5	0,4–0,6	8,2	<0,001	$\beta>0,999$

Продолжение таблицы 5.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Подъем с пола (с)	0→8	3,9±2,0	3,1±1,5	0,8	0,6–1,0	9,6	<0,001	$\beta > 0,999$
Бег 10 м (с)	0→4	4,1±1,2	3,6±1,1	0,5	0,4–0,6	10,5	<0,001	$\beta > 0,999$
Бег 10 м (с)	0→8	4,1±1,2	3,5±1,1	0,6	0,5–0,7	9,7	<0,001	$\beta > 0,999$
Подъем 4 ступени (с)	0→4	3,4±1,9	3,1±1,8	0,4	0,3–0,5	7,3	<0,001	$\beta > 0,999$
Подъем 4 ступени (с)	0→8	3,4±1,9	2,7±1,2	0,7	0,5–0,9	6,1	<0,001	$\beta > 0,999$
Спуск 4 ступени (с)	0→4	3,4±1,3	3,0±1,5	0,5	0,3–0,6	6,2	<0,001	$\beta > 0,999$
Спуск 4 ступени (с)	0→8	3,4±1,3	2,7±1,2	0,7	0,5–0,9	6,4	<0,001	$\beta > 0,999$

В качестве основного параметра-отклика для последующего корреляционного анализа была использована дистанция 6MTX, рассматриваемая как интегральный показатель амбулаторной функции.

Наибольшая разница между исходными и конечными значениями была выявлена для 6MTX и достигала уровня доверия $\beta > 0,99$. Данный тест характеризовался клинически значимой положительной динамикой: $\Delta 6MTX$ составила 46,1 м, что значительно превышало MCID. Выявленные изменения отличались высокой статистической значимостью ($p < 0,001$) и большим размером эффекта ($d = 1,9$).

5.8 Корреляционный анализ связи признаков

Проводился корреляционный анализ дистанции 6MTX с клинико-функциональными, инструментальными и демографическими показателями пациентов. В анализ включали функциональные двигательные тесты, ФВД, результаты опросников состояния здоровья и качества жизни, а также возраст пациентов. Полученные результаты представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Корреляционный анализ клинических, антропометрических и демографических факторов с показателями 6МТХ у пациентов с КПМД

Показатель	6МТХ	p	Сила связи по шкале Чеддока
Время подъема с пола	-0,725	$\leq 0,01$	Сильная
Время бега на дистанцию 10 м	-0,761	$\leq 0,01$	Сильная
Время подъема на 4 ступени	-0,795	$\leq 0,01$	Сильная
Время спуска с 4 ступеней	-0,600	$\leq 0,01$	Заметная
Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,728	$\leq 0,01$	Сильная
Сила разгибания в тазобедренном суставе	0,620	$\leq 0,01$	Заметная
Сила приведения в тазобедренном суставе	0,648	$\leq 0,01$	Заметная
Сила сгибания в коленном суставе	0,854	$\leq 0,01$	Сильная
Сила разгибания в коленном суставе	0,825	$\leq 0,01$	Сильная
Сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе	0,655	$\leq 0,01$	Заметная
Возраст	0,247	$\leq 0,095$	Слабая
Масса тела	0,257	0,08	Слабая
Рост	0,329	$\leq 0,05$	Слабая
ИМТ	0,166	0,263	Слабая

При анализе взаимосвязи дистанции 6МТХ с силовыми показателями нижних конечностей были установлены сильные корреляционные связи с большинством тестов на время ($r=-0,725-0,795$, $p\leq 0,01$), с силой сгибания в тазобедренном суставе, сгибания и разгибания в коленном суставе. Сила разгибания и приведения в тазобедренном суставе, а также подошвенного сгибания в голеностопном суставе характеризовалась заметной корреляцией с дистанцией 6МТХ. Возраст характеризовался слабой корреляцией с данным тестом.

При анализе взаимосвязи дистанции 6МТХ с показателями опросников было выявлено, что показатели опросника PODCI и EQ-5D, оценивающие нарушение двигательных функций, демонстрируют преимущественно сильную или заметную корреляцию с результатами теста. Показатели психоэмоционального состояния и качества жизни характеризовались преобладанием слабой корреляции с дистанцией 6МТХ. Опросник САН характеризовался заметной корреляцией в показателях самочувствия и активности.

Корреляционный анализ опросников двигательных функций и качества жизни с показателями 6МТХ у пациентов с КПМД представлен в таблице 5.10.

Таблица 5.10 – Корреляционный анализ опросников двигательных функций и качества жизни с показателями 6МТХ у пациентов с КПМД

Показатель	6МТХ	р	Сила связи по шкале Чеддока
PODCI (перемещение и мобильность)	-0,695	$\leq 0,01$	Сильная
PODCI (Спорт и физическое функционирование)	-0,610	$\leq 0,01$	Заметная
PODCI (Боль/комфорт)	-0,135	0,216	Слабая
PODCI (счастье)	-0,144	0,247	Слабая
PODCI (ожидание от реабилитации)	-0,284	0,138	Слабая
PODCI (общее функционирование)	-0,612	$\leq 0,01$	Заметная
EQ-5D (трудности при ходьбе)	-0,798	$\leq 0,01$	Сильная
EQ-5D (трудности с мытьем и одеванием)	-0,619	$\leq 0,01$	Заметная
EQ-5D (повседневная деятельность)	-0,692	$\leq 0,01$	Сильная
EQ-5D (боль и дискомфорт)	-0,061	0,609	Отсутствие
EQ-5D (тревога, депрессия)	-0,179	0,045	Слабая
EQ-5D шкала оценки здоровья	-0,653	$\leq 0,01$	Заметная
САН (самочувствие)	0,621	$\leq 0,01$	Заметная
САН (активность)	0,526	$\leq 0,01$	Заметная
САН (настроение)	0,220	0,138	Слабая

При анализе взаимосвязи дистанции 6МТХ с функциональными показателями внешнего дыхания было выявлено преобладание умеренной корреляции ($r=0,366-0,481$, $p \leq 0,05-0,01$). Корреляционный анализ результатов ФВД с показателями 6МТХ у пациентов с КПМД представлен в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Корреляционный анализ показателей ФВД с 6МТХ у пациентов с КПМД

Показатель	6МТХ	р	Сила связи по шкале Чеддока
Спирометрия (ФЖЕЛ)	0,402	$\leq 0,05$	Умеренная
Спирометрия (ОФВ1)	0,366	$\leq 0,05$	Умеренная
Спирометрия (ПСВ)	0,481	$\leq 0,01$	Умеренная
MEP	0,464	$\leq 0,01$	Умеренная
MIP	0,411	$\leq 0,05$	Умеренная

По результатам корреляционного анализа были отобраны показатели, которые имели заметную или сильную связь с 6МТХ по шкале Чеддока и одновременно характеризовались положительными изменениями после курса МР. Данные показатели рассматривались как потенциальные ДЭ.

Для выявления основных показателей, связанных с выбранным параметром-откликом, был выполнен канонический корреляционный анализ (рисунок 5.9).

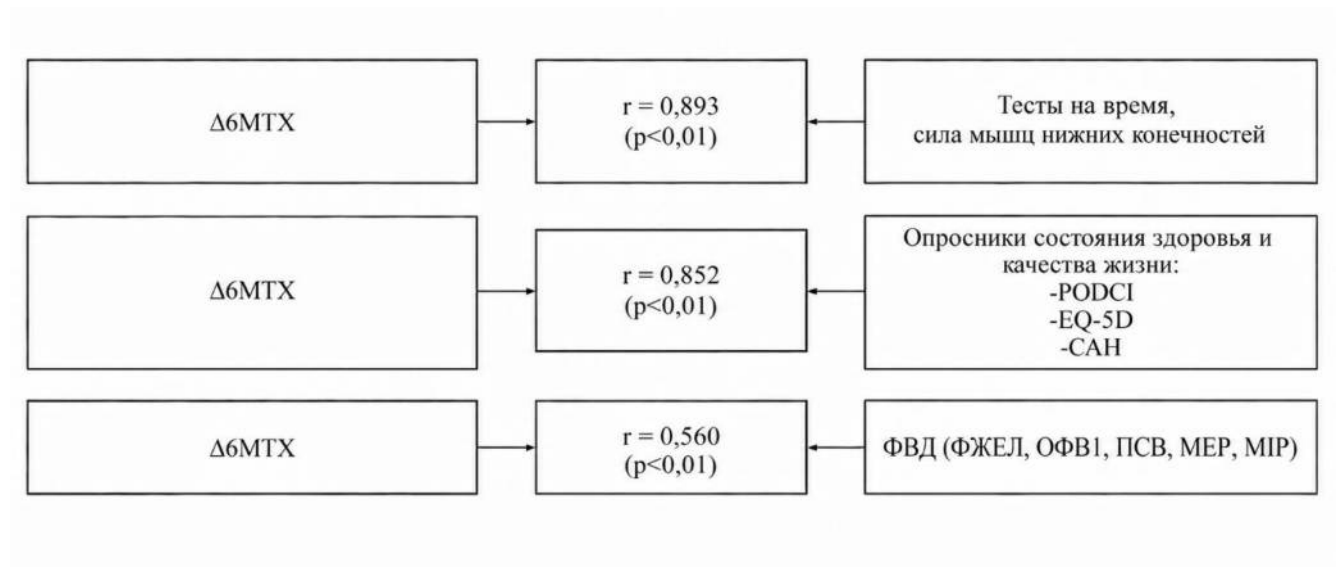


Рисунок 5.9 – Канонический корреляционный анализ $\Delta 6MTX$ с предполагаемыми ДЭ МР у пациентов с КПМД

Таким образом, канонический корреляционный анализ выявил сильную взаимосвязь $\Delta 6MTX$ с тестами на время, силой мышц нижних конечностей ($r=0,924$, $p<0,01$), а также данными опросников здоровья и качества жизни ($r=0,852$, $p<0,01$). Функции внешнего дыхания характеризовались заметной корреляцией с $\Delta 6MTX$ ($r=0,560$, $p<0,01$).

5.9 Факторный анализ связи структуры признаков и оценка лечебных эффектов

Для определения структуры показателей, связанных с результатами МР, был применен факторный анализ, включавший параметры двигательных функций, состояния здоровья и качества жизни. Распределение собственных значений факторов отражено на рисунке 5.10.

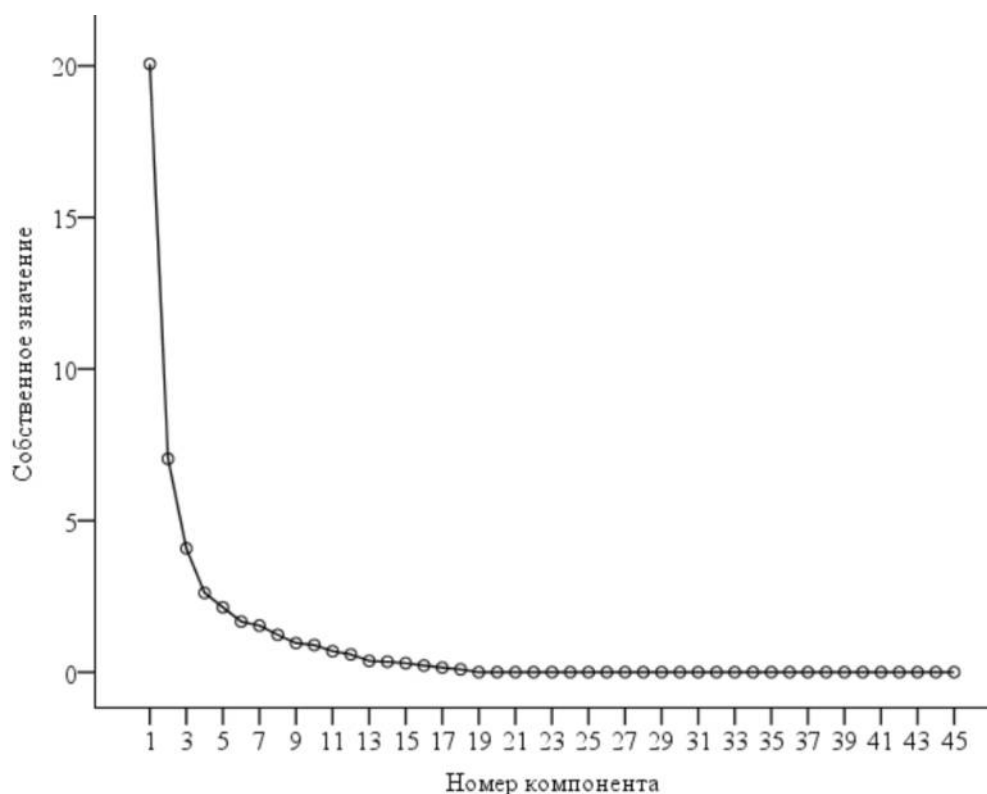


Рисунок 5.10 – Факторные нагрузки показателей до курса МР

До начала курса МР наибольшая часть общей дисперсии объяснялась первыми тремя факторами с суммарной долей нагрузок 69,3%.

Данные по структуре исходных признаков пациентов представлены в таблице 5.12.

Таблица 5.12 – Факторная структура исходных показателей у пациентов с КПМД

Параметры	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
1	2	3	4
6MTX	0,973	0,017	-0,083
Шкала MFM D1	0,912	-0,194	0,057
Шкала MFM D2	0,786	0,027	0,016
Шкала MFM Общий счет	0,931	-0,147	0,083
Время подъема с пола	-0,814	0,348	-0,280
Подъем с пола (ФК)	0,850	0,053	0,240
Время бега на 10 м	-0,951	0,076	-0,089
Бег на 10 м (ФК)	0,873	-0,170	0,254
Время подъема на 4 ступени	-0,829	0,293	-0,384
Подъем на 4 ступени (ФК)	0,707	-0,114	0,547
Время спуска с 4 ступеней	-0,812	0,301	-0,432
Спуска с 4 ступеней (ФК)	0,659	-0,141	0,648

Продолжение таблицы 5.12

1	2	3	4
Сила разгибания в тазобедренном суставе	0,855	0,252	0,204
Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,777	0,485	0,032
Сила приведения в тазобедренном суставе	0,616	0,573	0,281
Сила сгибания в коленном суставе	0,803	0,451	0,120
Сила разгибания в коленном суставе	0,812	0,449	0,158
Сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе	0,307	0,466	0,360
Сила сгибания в локтевом суставе	0,704	0,441	0,070
Сила разгибания в локтевом суставе	0,691	0,619	0,001
ФЖЕЛ	0,449	0,670	-0,363
ОФВ1	0,456	0,620	-0,380
ПСВ	0,494	0,637	-0,248
МЕР	0,252	0,688	-0,091
МІР	0,215	0,726	-0,089
PODCI (функция верхних конечностей)	-0,216	-0,313	0,172
PODCI (перемещение и мобильность)	-0,738	0,516	0,126
PODCI (спорт и физическое функционирование)	-0,549	0,260	0,092
PODCI (боль, дискомфорт)	-0,125	0,649	-0,043
PODCI (счастье)	-0,324	0,803	0,065
PODCI (ожидания от реабилитации)	0,169	-0,332	0,591
PODCI (общее функционирование)	-0,732	0,369	0,152
EQ-5D (трудности с ходьбой)	-0,798	0,237	0,226
EQ-5D (трудности с мытьем и одеванием)	-0,710	-0,016	0,391
EQ-5D (трудности с повседневной деятельностью)	-0,788	-0,167	0,273
EQ-5D (боль, дискомфорт)	-0,472	0,410	0,307
EQ-5D (тревога, депрессия)	-0,624	0,209	0,616
EQ-5D (оценка состояния здоровья)	0,848	-0,163	-0,280
Самочувствие	0,842	-0,170	-0,312
Активность	0,658	-0,376	-0,194
Настроение	0,457	-0,278	-0,662
КФК	-0,080	0,201	0,281
ЛДГ	0,056	-0,152	0,087

По результатам анализа признаков, было выделено 3 основных фактора. На исходном уровне основная доля дисперсии приходилась на первый фактор «клинико-функциональные показатели», который составлял 44,6% общей дисперсии и объединял основные тесты двигательных функций с результатами динамометрии. Второй фактор «Психоэмоциональный статус и качество жизни» составлял 15,6% дисперсии. Его структура была представлена результатами анкетирования качества жизни и выраженности нарушений двигательных функций по опросникам PODCI, EQ-5D и САН, что обеспечивало комплексную оценку данных нарушений. Третий фактор «Функции внешнего дыхания»

составлял 9,1% и включал в себя ОФВ1, ФЖЕЛ, ПСВ, а также силу экспираторных (MEP) и инспираторных (MIP) дыхательных мышц. В таблице 5.13 представлены основные факторы с расчетом доли их вклада в общую дисперсию.

Таблица 5.13 – Значения факторных нагрузок показателей у пациентов с КПМД до курса МР

Факторы и их вклад в дисперсию	Нагрузочные признаки	Коэффициенты
Фактор 1 – Клинико-функциональные показатели (44,6%)	Время спуска с 4 ступеней	-0,950
	Время подъема на 4 ступени	-0,946
	Время подъема с пола	-0,897
	Бег на 10 м (ФК)	0,883
	Спуска с 4 ступеней (ФК)	0,861
	Подъем на 4 ступени (ФК)	0,850
	Шкала MFM Общий счет	0,819
	Время бега на 10 м	-0,815
	Шкала MFM D1	0,814
	Подъем с пола (ФК)	0,761
	6MTX	0,723
	Сила разгибания в коленном суставе	0,650
	Шкала MFM D2	0,641
	Сила разгибания в тазобедренном суставе	0,610
Фактор 2 – Психозмоциональный статус и качество жизни (15,6%)	EQ-5D (тревога, депрессия)	0,891
	Настроение	-0,872
	Самочувствие	-0,783
	EQ-5D (оценка состояния здоровья)	-0,749
	EQ-5D (трудности с ходьбой)	0,727
	EQ-5D (трудности с мытьем и одеванием)	0,687
	EQ-5D (боль, дискомфорт)	0,595
	PODCI (перемещение и мобильность)	0,582
Фактор 3 – Функции внешнего дыхания (9,1%)	ОФВ1	0,920
	ФЖЕЛ	0,886
	MEP	0,844
	ПСВ	0,785
	MIP	0,558

Проводился анализ первых трех факторов, которые вносили наибольший вклад в общую дисперсию. После курса МР суммарная доля нагрузок составила 83,7%.

График собственных значений факторов после курса МР представлен на рисунке 5.11. Состав и распределение конечных признаков в обследованной группе отражены в таблице 5.14.

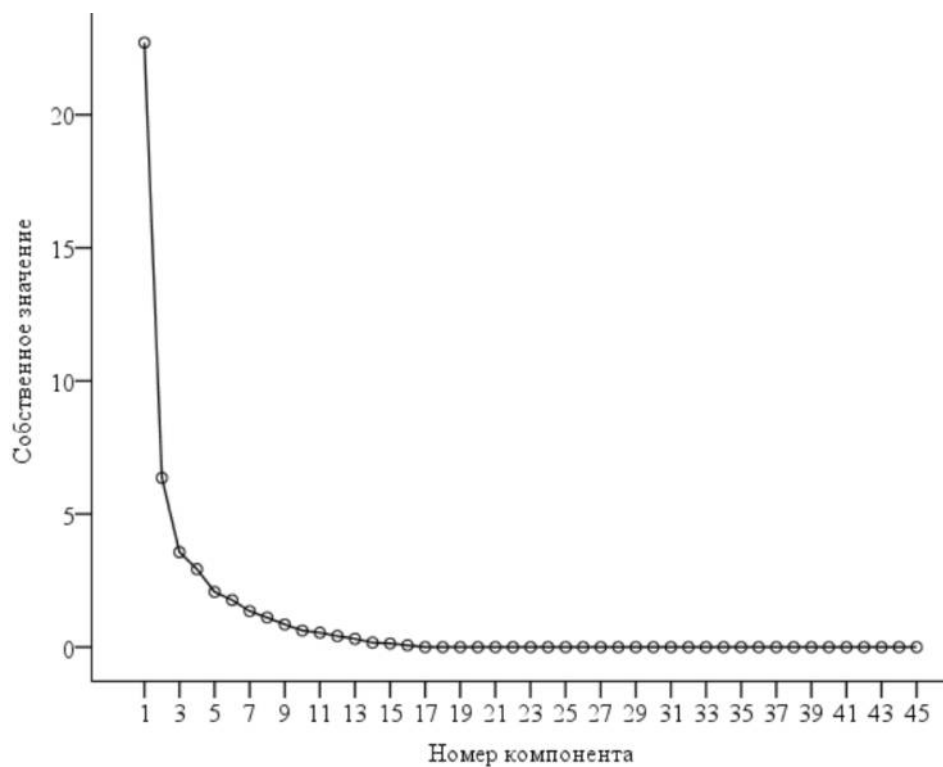


Рисунок 5.11 – Факторные нагрузки показателей после курса МР

Таблица 5.14 – Факторная структура конечных показателей у пациентов с КПМД

Параметры	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
1	2	3	4
6MTX	0,958	0,024	0,120
Шкала MFM D1	0,928	-0,142	0,134
Шкала MFM D2	0,871	0,193	-0,319
Шкала MFM D3	-0,108	0,068	0,287
Шкала MFM Общий счет	0,947	-0,048	0,125
Время подъема с пола	-0,852	0,231	-0,400
Подъем с пола (ФК)	0,832	-0,253	0,081
Время бега на 10 м	-0,888	0,149	-0,293
Бег на 10 м (ФК)	0,881	-0,247	0,199
Время подъема на 4 ступени	-0,793	0,200	-0,489
Подъем на 4 ступени (ФК)	0,849	-0,054	0,025

Продолжение таблицы 5.14

1	2	3	4
Время спуска с 4 ступеней	-0,767	0,228	-0,505
Спуска с 4 ступеней (ФК)	0,802	-0,147	0,146
Сила разгибания в тазобедренном суставе	0,847	0,282	0,256
Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,892	0,361	0,054
Сила приведения в тазобедренном суставе	0,583	0,540	0,254
Сила сгибания в коленном суставе	0,788	0,439	0,266
Сила разгибания в коленном суставе	0,779	0,436	0,313
Сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе	0,293	0,403	0,480
Сила сгибания в локтевом суставе	0,646	0,385	0,246
Сила разгибания в локтевом суставе	0,647	0,575	0,193
ФЖЕЛ	0,421	0,654	-0,166
ОФВ1	0,438	0,653	-0,211
ПСВ	0,511	0,532	-0,270
МЕР	0,407	0,741	-0,157
МІР	0,355	0,663	-0,227
PODCI (функция верхних конечностей)	-0,278	-0,401	0,763
PODCI (перемещение и мобильность)	-0,754	0,495	0,267
PODCI (спорт и физическое функционирование)	-0,817	0,285	0,171
PODCI (боль, дискомфорт)	-0,264	0,618	-0,132
PODCI (счастье)	-0,635	0,573	-0,222
PODCI (ожидания от реабилитации)	0,194	0,170	0,139
PODCI (общее функционирование)	-0,817	0,311	0,362
EQ-5D (трудности с ходьбой)	-0,917	0,317	0,169
EQ-5D (трудности с мытьем и одеванием)	-0,690	-0,497	0,264
EQ-5D (трудности с повседневной деятельностью)	-0,866	0,010	0,175
EQ-5D (боль, дискомфорт)	-0,483	0,041	0,267
EQ-5D (тревога, депрессия)	-0,710	0,286	0,389
EQ-5D (оценка состояния здоровья)	0,926	-0,075	-0,190
Самочувствие	0,893	-0,206	-0,346
Активность	0,742	-0,411	-0,262
Настроение	0,689	-0,513	-0,344
КФК	-0,055	0,259	0,199
ЛДГ	-0,005	-0,136	0,040

Признаки у пациентов с КПМД после курса МР приведены в таблице 5.15. Сравнительная характеристика факторных нагрузок до и после курса МР отражена на рисунке 5.12.

Таблица 5.15 – Значения факторных нагрузок показателей у пациентов с КПМД после курса МР

Факторы и их вклад в дисперсию	Нагрузочные признаки	Коэффициенты
Фактор 1 – Клинико-функциональные показатели (57,0%)	Время подъема на 4 ступени	-0,923
	Время подъема с пола	-0,894
	Спуска с 4 ступеней (ФК)	0,878
	Время спуска с 4 ступеней	-0,861
	Шкала MFM Общий счет	0,861
	Шкала MFM D1	0,860
	Подъем на 4 ступени (ФК)	0,817
	6MTX	0,795
	Бег на 10 м (ФК)	0,790
	Время бега на 10 м	-0,779
	Сила приведения в тазобедренном суставе	0,754
	Сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе	0,743
	Сила сгибания в коленном суставе	0,712
	Подъем с пола (ФК)	0,676
	Сила разгибания в коленном суставе	0,669
	Сила разгибания в тазобедренном суставе	0,632
	Сила разгибания в локтевом суставе	0,619
	Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,618
Фактор 2 – Психоэмоциональный статус и качество жизни (14,1%)	EQ-5D (тревога, депрессия)	0,876
	PODCI (перемещение и мобильность)	0,793
	Активность	-0,787
	Настроение	-0,771
	PODCI (общее функционирование)	0,747
	Самочувствие	-0,742
	EQ-5D (оценка состояния здоровья)	-0,686
	EQ-5D (трудности с ходьбой)	0,659
	PODCI (спорт и физическое функционирование)	0,546
Фактор 3 – Функции внешнего дыхания (12,6%)	ОФВ1	0,934
	ФЖЕЛ	0,921
	МІР	0,850
	МЕР	0,793
	ПСВ	0,595

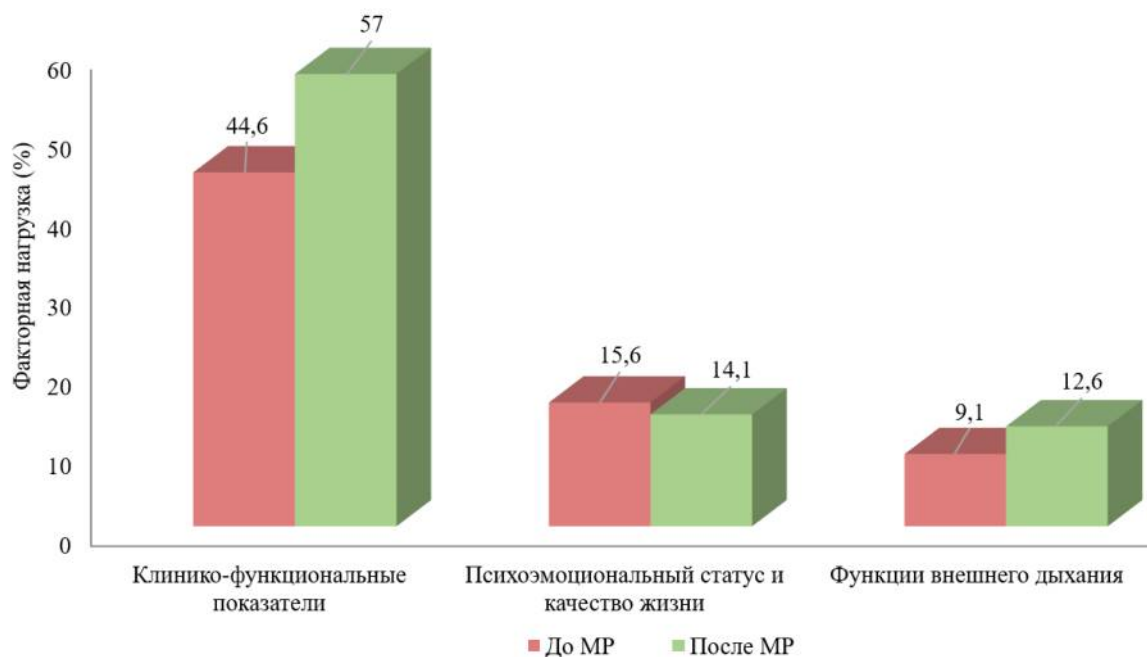


Рисунок 5.12 – Динамика нагрузки факторов в общей дисперсии у пациентов с КПМД до и после курса МР

После курса МР в первом факторе «Клинико-функциональные показатели» было отмечено повышение вклада в общую дисперсию до 57,0%. Ведущими нагрузочными по результатам курса МР признаками являлись показатели тестов на время (-0,923-0,817), также в факторную модель вошли нагрузочные признаки мышечной силы, в первую очередь сила приведения в тазобедренном суставе (0,754), подошвенного сгибания в голеностопном суставе (0,743) и сгибания в коленном суставе (0,712). Данные изменения могут свидетельствовать об улучшении показателей мышечной силы, скорости и выносливости, повышении нейромышечного контроля под воздействием комплекса МР.

Вклад второго фактора «Психоэмоциональный статус и качество жизни» после курса МР составлял 14,1%. Было выявлено перераспределение нагрузочных признаков. Ведущими признаками являлись показатели тревоги и депрессии опросника EQ-5D (0,876), перемещение и мобильность опросника PODCI (0,793) и показатели активности (-0,787), настроения (-0,771) и самочувствия (-0,742).

Понижение вклада данного фактора при перераспределении нагрузочных признаков может свидетельствовать о положительном влиянии на психоэмоциональное состояние и активность пациентов и снижении эмоциональной напряженности при вовлеченности в реабилитационный процесс и за счет улучшения физических показателей.

Третий фактор «Функции внешнего дыхания» характеризовался повышением доли до 12,6%, отражая положительную динамику в ходе курса МР, но без значимого перераспределения нагрузочных признаков. Ведущими признаками после курса МР по-прежнему являлись ОФВ1 (0,934) и ФЖЕЛ (0,921).

Реабилитационный эффект в данной группе пациентов реализуется преимущественно через адаптационно-компенсаторные механизмы за счет улучшения показателей силы, скорости и выносливости скелетных мышц, что проявляется увеличением вклада фактора клинико-функциональных показателей с 44,6% до 57,0% и сохранением в его составе высоких факторных нагрузок тестов на время и показателей силы основных проксимальных мышечных групп. Также реабилитационный эффект достигается через уменьшение эмоциональной напряженности, повышение повседневной активности и улучшение психофизических характеристик, в первую очередь – самочувствия и активности, имеющих наибольшую факторную нагрузку в конце курса МР.

Таким образом, разработанный курс МР характеризовался улучшением двигательных функций и качества жизни, снижением выраженности двигательных нарушений по результатам опросников у пациентов с КПМД. Наблюдается качественное перераспределение значимости разных аспектов заболевания для пациента. На первый план выходят модифицируемые параметры, позволяя оказывать локомоторно-корректирующий, анксиолитический и респираторно-корректирующий эффекты под воздействием РТ.

5.10 Детерминанты эффективности

Для определения прогноза изменений толерантности к субмаксимальной физической нагрузке, оцениваемой при помощи 6МТХ, использовались данные, полученные на исходном уровне. Проводился дискриминантный анализ с пошаговым отбором наиболее значимых детерминант. По результатам дискриминантного анализа было выделено 3 признака (таблица 5.16).

Таблица 5.16 – Признаки, включенные для оценки прогноза эффективности МР у пациентов с КПМД

Признаки	Код	Коэффициенты ЛДФ			p
		1	2	3	
Время бега на 10 м (с)	X1	12,9	18,0	24,2	$\leq 0,01$
Время подъема с пола (с)	X2	2,59	3,87	7,67	$\leq 0,01$
Сила сгибания в коленном суставе (Н)	X3	0,197	0,189	0,267	$\leq 0,05$
Константа		-34,74	-61,70	-134,41	

Линейные дискриминантные функции (для легкого, умеренного и тяжелого нарушения двигательных функций) рассчитывали по формулам 5.1, 5.2, 5.3:

$$\text{ЛДФ1} = -34,74 + 12,9 \times X1 + 2,59 \times X2 + 0,197 \times X3, \quad [5.1]$$

$$\text{ЛДФ2} = -61,70 + 18,0 \times X1 + 3,87 \times X2 + 0,189 \times X3, \quad [5.2]$$

$$\text{ЛДФ3} = -134,41 + 24,2 \times X1 + 7,67 \times X2 + 0,267 \times X3, \quad [5.3]$$

где ЛДФ1, ЛДФ2 и ЛДФ3 – значения линейных дискриминантных функций для легкой, умеренной и тяжелой степени нарушения двигательных функций соответственно; X – значение соответствующего признака, включенного в дискриминантную модель.

Таким образом, ДЭ МР у пациентов с КПМД являются время бега на дистанцию 10 метров, время подъема с пола и сила сгибания в коленном суставе.

Степень выраженности двигательных нарушений определяют путем расчета ЛДФ для каждой классификационной группы. Для этого фактические значения анализируемых показателей подставляют в соответствующие формулы вместо переменных X, после чего вычисляют итоговые значения функций.

Пациента относят к той группе, для которой значение линейной дискриминантной функции является наибольшим. Качество модели оценивалось при сопоставлении модельных показателей и исходных данных матриц путем дискриминантного анализа. Разграничение точек данных групп представлено на рисунке 5.13.

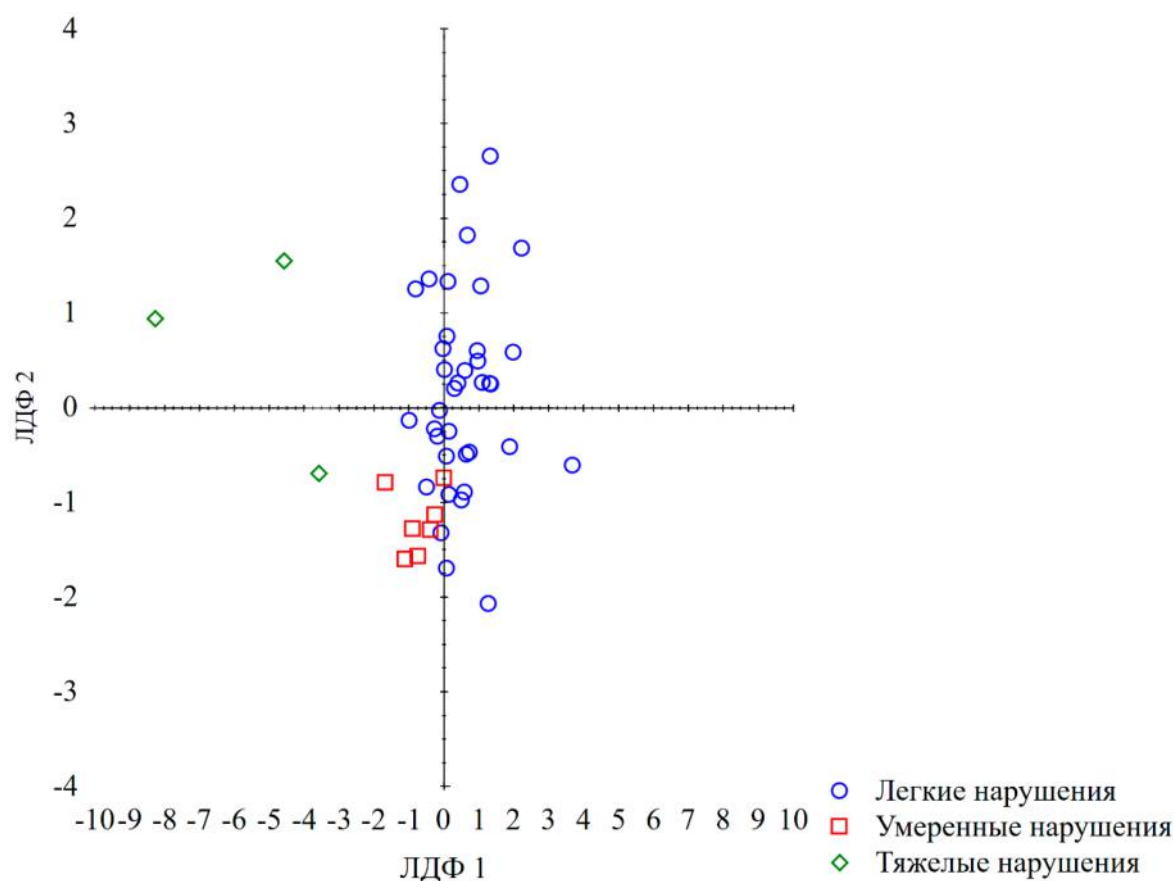


Рисунок 5.13 – Распределение пациентов с КПМД по группам тяжести двигательных нарушений в первой и второй канонических ЛДФ

Полученная дискриминантная модель обеспечивала высокий уровень корректного распределения пациентов по классификационным группам (97,9%) и статистической достоверностью (99,9%, $p < 0,001$). Классификационная матрица прогноза тяжести двигательных нарушений представлена в таблице 5.17.

Таблица 5.17 – Классификационная матрица прогноза тяжести двигательных нарушений

Группы тяжести двигательных нарушений	Доля правильных исходов, %	Группы тяжести двигательных нарушений		
		1	2	3
1	97,2	35	1	0
2	100,0	0	8	0
3	100,0	0	0	3
Всего	97,9	35	9	3

Примечание: 1 – легкие нарушения; 2 – умеренные нарушения; 3 – тяжелые нарушения.

5.11 Оценка эффективности медицинской реабилитации

Оценка эффективности МР по критерию улучшения толерантности к субмаксимальной физической нагрузке, превышающей минимальную клинически значимую разницу, оцениваемой при помощи 6МТХ, у пациентов с КПМД характеризовалась положительной динамикой в 91,5%. Результаты представлены в таблице 5.18.

Таблица 5.18 – Эффективность МР у пациентов с КПМД

Результат	Пациенты с КПМД (n=47)		
	Степень нарушения		
	1 ст. (n=35)	2 ст. (n=9)	3 ст. (n=3)
Улучшение	35 (100%)	8 (88,9%)	0
Без динамики	0	1 (11,1%)	3 (100%)

Пациенты с 1-й степенью «легкие нарушения» характеризовались лучшим прогнозом, положительный результат был достигнут в 100% случаев. Пациенты со 2-й степенью – «умеренные нарушения» демонстрировали положительную динамику в 88,9% случаев и 3 пациента с 3-й степенью – «тяжелые нарушения» характеризовались отсутствием положительной динамики.

5.12 Оценка безопасности медицинской реабилитации

В течение 8-месячного курса регулярных упражнений проводилась оценка нежелательных явлений, которые могли быть взаимосвязаны с курсом МР, возникающих в процессе или в течение 24 часов после выполнения упражнений. Данные представлены в таблице 5.19.

Таблица 5.19 – Нежелательные явления, выявленные в период проведения курса МР или в первые 24 часа после его завершения

Нежелательные явления		Пациенты с КПМД (n=47)
		Частота n = (%)
Мышечная боль легкая (1-3 балл по ВАШ)		11 (23,4%)
Мышечная боль умеренная (4-6 балл по ВАШ)		0
Мышечная боль выраженная (7-10 балл по ВАШ)		0
Нарастание мышечной слабости		0
Нарушение артериального давления		0
Аритмии		0
Миоглобинурия		0
Травмы суставов		0
Травмы мышц		0
Боль в спине	Легкая (ВАШ 1-3 балл)	1 (2,1%)
	Умеренная (ВАШ 4-6 балл)	0
	Выраженная (ВАШ 7-10 балл)	0

В течение всего периода наблюдения СНЯ не регистрировались. Также не было выявлено НЯ, которые стали бы причиной прекращения участия пациентов в исследовании или отказа пациентов либо их законных представителей от продолжения курса реабилитации.

НЯ отмечены у 11 пациентов (23,4%). Всего было зарегистрировано 12 НЯ, при этом все они соответствовали 1 степени тяжести по критериям STCAE v.6.0. Случаев НЯ 2 степени и выше не установлено.

Зарегистрированные НЯ имели легкий и кратковременный характер, не нарушали выполнение реабилитационной программы и не требовали назначения дополнительной медикаментозной или немедикаментозной терапии.

Наиболее часто у пациентов с МДБ отмечалась мышечная боль легкой интенсивности после физических упражнений, что может соответствовать естественному течению заболевания и не рассматривалось как фактор, ограничивающий проведение реабилитационных мероприятий.

Также у пациентов, которым была выполнена МРТ скелетных мышц, проводилась оценка безопасности персонализированной МР по критерию отсутствия превышения постнагрузочных пороговых значений минимальной клинически значимой разности МР-сигнала ($\Delta \geq 3,7$ мс), характеризующего неспецифическую воспалительную активность.

У 94,1% пациентов проводимый комплекс МР не приводил к постнагрузочной травматизации мышечных волокон верхних и нижних конечностей.

Зарегистрированные изменения у двух пациентов отмечались в отдельных скелетных мышцах нижних конечностей и не приводили к возникновению клинической симптоматики. Результаты представлены в таблице 5.20.

Таблица 5.20 – Безопасность МР у пациентов с КПМД по нейровизуализационным критериям

Результат	Пациенты с КПМД (n=34)
Без ухудшения	32 (94,1%)
Ухудшение	2 (5,9%)

Таким образом, разработанная и проводимая программа МР характеризовалась высоким профилем безопасности, что было подтверждено как клинически, так и количественными нейровизуализационными методами оценки.

ГЛАВА 6. ВРОЖДЕННЫЕ МИОПАТИИ

6.1 Динамика клинико-функциональных показателей

Оценивалась динамика клинико-функциональных тестов через 4 месяца и в конце 8-месячного курса МР. Изменение двигательных возможностей у пациентов с ВМ после завершения полного курса МР оценивали по комплексу функциональных показателей. В качестве одного из ключевых критериев анализировали дистанцию 6МТХ, динамика которой отражена на рисунке 6.1.

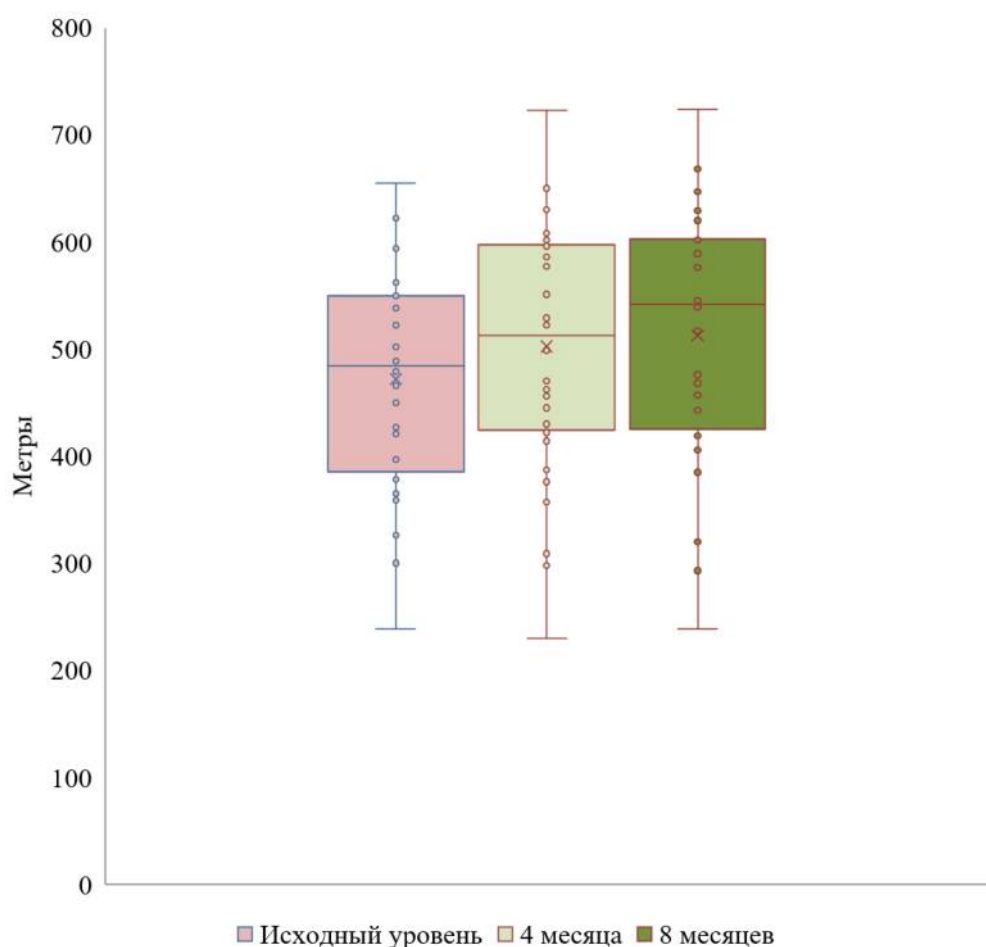


Рисунок 6.1 – Динамика показателей 6МТХ у пациентов с ВМ

Дистанция 6МТХ у пациентов с ВМ на исходном уровне составляла $472,0 \pm 102,4$ м, через 4 месяца $502,3 \pm 114,5$ м ($p < 0,01$) и через 8 месяцев $512,7 \pm 114,8$ м ($p < 0,01$) (рисунок 6.1).

Было отмечено снижение утомляемости по модифицированной шкале Борга с $4,5 \pm 2,6$ до $2,5 \pm 2,3$ баллов через 4 месяца и до $2,1 \pm 2,0$ баллов через 8 месяцев ($p < 0,01$).

Динамика показателей возможностей подъема и передвижения (шкала MFM, раздел D1) у пациентов с ВМ представлена на рисунке 6.2.

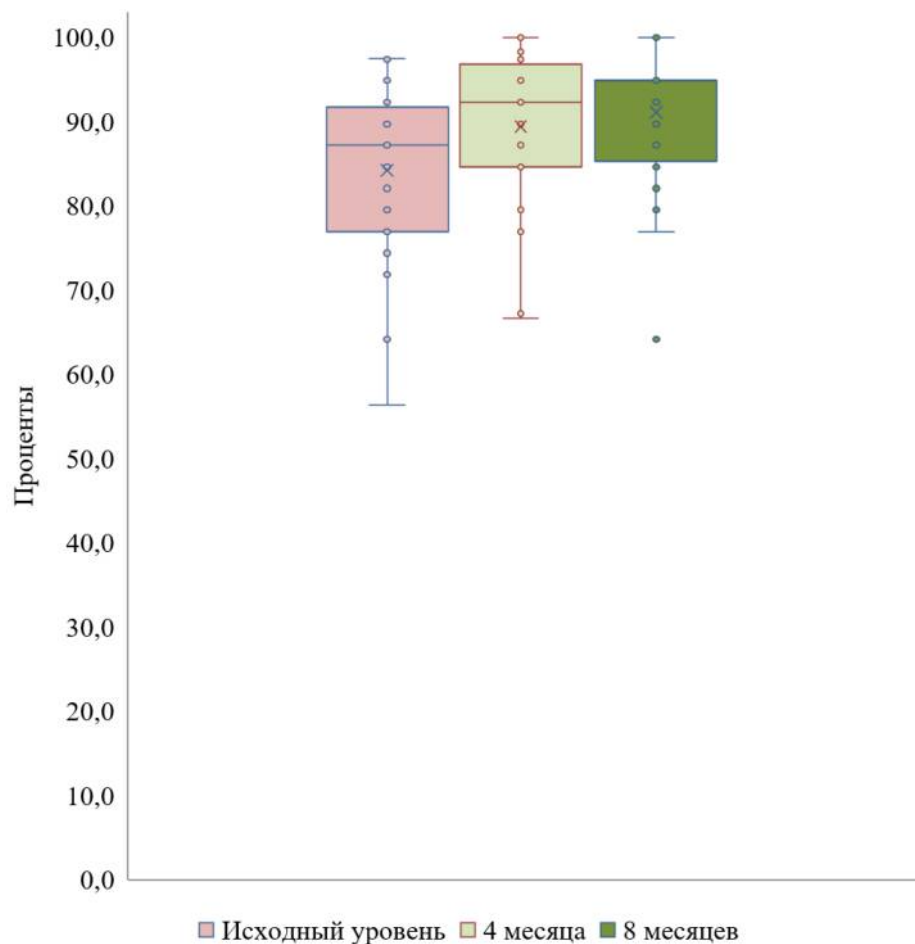


Рисунок 6.2 – Динамика показателей раздела D1 шкалы MFM у пациентов с ВМ

У пациентов с ВМ значения раздела D1 шкалы MFM до МР характеризовались $84,2 \pm 10,4\%$ двигательных функций. Через 4 месяца данный показатель увеличился до $89,4 \pm 9,0\%$ ($p < 0,01$), а через 8 месяцев до $91,1 \pm 8,4\%$ ($p < 0,01$). Показатели раздела D2 на исходном уровне составляли $96,2 \pm 3,8\%$, через 4 месяца повысились до $97,9 \pm 2,1\%$ ($p < 0,01$) и через 8 месяцев сохранялись на уровне $97,8 \pm 2,2\%$ ($p < 0,01$). Показатели раздела D3 на исходном уровне составляли $94,3 \pm 4,1\%$, через 4 месяца было отмечено повышение

до $95,2 \pm 3,6\%$ ($p < 0,05$) и через 8 месяцев до $96,1 \pm 2,8\%$ ($p < 0,01$). Общий счет шкалы MFM на исходном уровне составлял $91,0 \pm 6,1\%$, через 4 месяца повысился до $94,1 \pm 4,6\%$ ($p < 0,01$) и через 8 месяцев до $94,8 \pm 4,5\%$ ($p < 0,01$). Результаты тестов на время в начале и в конце курса МР представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Динамика изменения показателей функциональных тестов у пациентов с ВМ (n=32)

Тесты на время	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Подъем с пола (с)	$4,6 \pm 1,9$	$4,0 \pm 1,9^*$	$4,0 \pm 1,9^*$
Подъем с пола (ФК)	$4,1 \pm 1,0$	$4,7 \pm 1,0^*$	$4,7 \pm 0,9^*$
Бег 10 метров (с)	$4,3 \pm 1,1$	$4,0 \pm 1,1^*$	$3,8 \pm 1,0^*$
Бег 10 метров (ФК)	$5,2 \pm 0,7$	$5,6 \pm 0,6^*$	$5,5 \pm 0,6^*$
Подъем на 4 ступени (с)	$4,2 \pm 2,0$	$3,6 \pm 1,6^*$	$3,6 \pm 1,5^*$
Подъем на 4 ступени (ФК)	$4,4 \pm 1,3$	$5,1 \pm 0,9^*$	$5,2 \pm 0,9^*$
Спуск на 4 ступени (с)	$4,1 \pm 1,8$	$3,4 \pm 1,6^*$	$3,5 \pm 1,5^*$
Спуск на 4 ступени (ФК)	$4,3 \pm 1,3$	$5,0 \pm 1,1^*$	$5,1 \pm 1,0^*$

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p < 0,01$.

Тесты на время также характеризовались статистически значимыми изменениями со снижением времени выполнения подъема с пола с $4,6 \pm 1,9$ до $4,0 \pm 1,9$ с ($p < 0,01$) через 4 месяца с сохранением достигнутых значений через 8 месяцев ($p < 0,01$), время бега на дистанцию 10 метров снизилось с $4,3 \pm 1,1$ до $4,0 \pm 1,1$ с ($p < 0,01$) через 4 месяца и до $3,8 \pm 1,0$ с ($p < 0,01$) через 8 месяцев. Время подъема на 4 ступени характеризовалось снижением с $4,2 \pm 2,0$ до $3,6 \pm 1,6$ с ($p < 0,01$) и $3,6 \pm 1,5$ с ($p < 0,01$) на 4-м и 8-м месяце соответственно. Время спуска с 4 ступеней характеризовалось снижением с $4,1 \pm 1,8$ до $3,4 \pm 1,6$ с ($p < 0,01$) на 4-м месяце и $3,5 \pm 1,5$ с на 8-м месяце ($p < 0,01$).

После курса МР у пациентов с ВМ была зарегистрирована статистически значимая положительная динамика двигательных функций. Улучшение подтверждалось увеличением дистанции 6МТХ и повышением показателей шкалы MFM. Также отмечалось сокращение времени, необходимого для выполнения функциональных тестов на время.

6.2 Динамика антропометрических показателей

В группе пациентов с ВМ была выявлена положительная динамика в показателях массы тела и роста в конце курса МР с $35,4 \pm 16,0$ до $38,9 \pm 16,5$ кг ($p < 0,01$) и с $137,2 \pm 21,0$ до $141,6 \pm 21,2$ см ($p < 0,01$) соответственно. ИМТ на исходном уровне составлял $17,7 \pm 3,0$ и в конце курса $18,3 \pm 2,9$ кг/м² ($p < 0,01$).

Таким образом, при прохождении всего курса МР пациенты с врожденными миопатиями характеризовались положительной динамикой в росто-весовых показателях, которая характерна для детей данной возрастной группы.

6.3 Динамика инструментальных показателей

6.3.1 Динамометрия

Пациенты с ВМ характеризовались статистически значимой положительной динамикой в конце курса МР. При оценке мышечной силы у пациентов с ВМ наиболее выраженные статистически значимые изменения от исходного уровня к 8-му месяцу курса МР отмечались преимущественно в мышечных группах нижних конечностей.

Наибольшее повышение мышечной силы было выявлено при подошвенном сгибании в голеностопном суставе, где показатель увеличивался с $156,2 \pm 68,2$ до $184,8 \pm 68,6$ Н ($p \leq 0,01$). Выраженная динамика также была выявлена при разгибании в коленном суставе с увеличением силы с $98,6 \pm 50,3$ до $122,1 \pm 60,1$ Н ($p \leq 0,01$), а также при сгибании в коленном суставе с $70,8 \pm 32,9$ до $87,8 \pm 38,3$ Н ($p \leq 0,01$). Результаты динамометрии представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Динамика показателей силы (ньютоны) у пациентов с ВМ (n=32)

Сила (Н)	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Сгибание в локтевом суставе	63,2±33,2	72,5±37,8*	79,3±39,5*
Разгибание в локтевом суставе	46,2±23,8	52,2±24,2*	55,7±25,1*
Сгибание в тазобедренном суставе	71,9±38,0	79,5±41,0*	86,4±43,5*
Разгибание в тазобедренном суставе	65,9±26,1	74,6±29,4*	80,9±32,1*
Приведение в тазобедренном суставе	82,3±47,8	92,6±51,8*	99,2±53,2*
Сгибание в коленном суставе	70,8±32,9	80,0±35,2*	87,8±38,3*
Разгибание в коленном суставе	98,6±50,3	111,8±55,6*	122,1±60,1*
Подошвенное сгибание в голеностопном суставе	156,2±68,2	172,2±69,3*	184,8±68,6*

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p<0,01$.

Таким образом, результаты динамометрии у пациентов с ВМ демонстрировали статистически значимую положительную динамику в конце курса МР во всех исследуемых мышечных группах верхних и нижних конечностей.

6.3.2 Функции внешнего дыхания

Результаты спирометрии характеризовались статистически значимой положительной динамикой за 8 месяцев курса МР. Результаты представлены в таблице 6.3.

Таблица 6.3 – Динамическая оценка показателей ФВД у пациентов с ВМ (n=24)

Спирометрия	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
ФЖЕЛ (л)	1,95±0,90	2,12±0,93*	2,24±1,02*
ОФВ1 (л)	1,87±0,78	2,05±0,79*	2,15±0,83*
ПСВ (л/мин)	242,1±99,9	266,7±96,3*	280,1±92,4*
МЕР (см вод.ст.)	53,5±18,7	63,4±21,7*	67,7±22,2*
МІР (см вод.ст.)	50,5±18,7	60,3±18,4*	65,6±17,8*

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p<0,01$.

ФЖЕЛ на исходном уровне составляла 1,95±0,90 л и через 8 месяцев увеличивалась до 2,24±1,02 л ($p<0,01$), ОФВ1 на исходном уровне

составлял $1,87 \pm 0,78$ л и через 8 месяцев характеризовался повышением до $2,15 \pm 0,83$ л ($p < 0,01$). ПСВ на исходном уровне составляла $242,1 \pm 99,9$ л/мин и через 8 месяцев характеризовалась повышением до $280,1 \pm 92,4$ л/мин ($p < 0,01$). Показатели максимального экспираторного (MEP) и инспираторного (MIP) давления также характеризовались статистически значимыми изменениями, увеличиваясь с $53,5 \pm 18,7$ до $67,7 \pm 22,2$ и с $50,5 \pm 18,7$ до $65,6 \pm 17,8$ соответственно ($p < 0,01$).

6.3.3 Электрокардиография, эхокардиография

На исходном уровне и в конце курса МР пациентам с ВМ выполнялись исследования ЭКГ и ЭхоКГ, результаты представлены в таблице 6.4.

Таблица 6.4 – Динамическая оценка показателей ЭКГ и ЭхоКГ у пациентов с ВМ (n=22)

Показатель	Исходный уровень	8 месяцев	Уровень значимости p
Электрокардиография			
ЧСС (уд/мин)	$87,5 \pm 16,9$	$88,3 \pm 14,4$	0,652
PQ (мс)	$120,7 \pm 13,6$	$122,5 \pm 8,8$	0,277
QRS (мс)	$81,4 \pm 5,8$	$81,6 \pm 5,0$	0,840
QTс (мс)	$332,5 \pm 18,7$	$332,5 \pm 17,3$	0,645
Эхокардиография			
ФВ (%)	$67,0 \pm 5,0$	$66,9 \pm 3,9$	0,807
ФУ (%)	$34,7 \pm 3,7$	$34,4 \pm 3,0$	0,480
ЗСЛЖ (мм)	$5,5 \pm 1,6$	$5,6 \pm 1,6$	0,120
МЖП (мм)	$5,9 \pm 1,3$	$6,0 \pm 1,2$	0,139
СРЛЖ (мм)	$23,2 \pm 4,1$	$23,2 \pm 4,0$	0,853
ДРЛЖ (мм)	$32,5 \pm 5,4$	$32,6 \pm 4,7$	0,820

Таким образом, через 8 месяцев наблюдения у пациентов с ВМ не было выявлено статистически значимых изменений в функциональных показателях, что свидетельствует об отсутствии прогрессирования характерных для НМ вторичных осложнений со стороны ССС в ходе прохождения курса МР.

6.3.4 Гониометрия

Показатели гониометрии при разгибании голеностопных суставов составляли $14,6 \pm 7,4^\circ$ на исходном уровне, с тенденцией к положительной динамике, улучшением до $15,3 \pm 7,8^\circ$ ($p=0,778$) через 8 месяцев. Разгибание в коленных суставах на исходном уровне составляло $9,8 \pm 5,3^\circ$, через 8 месяцев – $10,1 \pm 5,9^\circ$ ($p=0,911$).

Таким образом, была выявлена тенденция к положительной динамике в показателях разгибания коленных и голеностопных суставов без статистически значимых различий.

6.3.5 Количественная МРТ скелетных мышц

В группе пациентов с ВМ до и после выполнения ЛФК оценивали неспецифическую воспалительную активность в скелетной мускулатуре. Для каждой анализируемой мышцы представлены значения сигнала, характеризующего неспецифическую воспалительную активность, до выполнения ЛФК и после: в ягодичных мышцах $35,0 \pm 2,1$ мс и $34,7 \pm 1,3$ мс ($p=0,341$), в четырехглавых мышцах $34,1 \pm 1,6$ мс и $34,1 \pm 1,2$ мс ($p=0,959$), в задней группе мышц бедер $35,1 \pm 1,5$ мс и $34,9 \pm 1,0$ мс ($p=0,358$), в приводящих мышцах $33,4 \pm 1,4$ мс и $33,9 \pm 1,2$ мс ($p=0,06$), в передней группе мышц голени $34,8 \pm 1,2$ мс и $34,6 \pm 1,1$ мс ($p=0,370$), в задней группе мышц голени $35,5 \pm 2,2$ мс и $34,7 \pm 1,6$ мс ($p=0,01$), в двуглавых мышцах плеча $31,3 \pm 1,8$ мс и $31,6 \pm 1,2$ мс ($p=0,308$), в трехглавых мышцах плеча $34,0 \pm 1,3$ мс и $34,4 \pm 0,6$ мс ($p=0,232$) и в дельтовидных мышцах $32,9 \pm 0,9$ мс и $33,0 \pm 1,3$ мс ($p=0,689$).

У пациентов с ВМ, проходивших курс гидрокинезотерапии, также выполняли количественную оценку среднего значения wT2 в скелетных мышцах как показателя неспецифической воспалительной активности. Анализ проводили на исходном уровне и после выполнения гидрокинезотерапии.

Для каждой анализируемой мышцы представлены значения сигнала, характеризующего неспецифическую воспалительную активность, до выполнения

гидрокинезотерапии и после: в ягодичных мышцах $35,5 \pm 2,4$ мс и $36,0 \pm 2,4$ мс ($p=0,671$), в четырехглавых мышцах – $35,2 \pm 1,9$ мс и $35,6 \pm 1,9$ мс ($p=0,119$), в задней группе мышц бедер – $36,3 \pm 1,6$ мс и $36,7 \pm 1,8$ мс ($p=0,384$), в приводящих мышцах – $35,0 \pm 1,6$ мс и $35,5 \pm 1,9$ мс ($p=0,06$). В мышцах голеней также не установлено значимых изменений T2-сигнала: в передней группе мышц значения составили $35,5 \pm 2,2$ мс до выполнения упражнений и $35,6 \pm 2,3$ мс после их выполнения ($p=0,925$), в задней группе мышц – $36,3 \pm 2,4$ мс и $36,7 \pm 2,7$ мс соответственно ($p=0,567$). Аналогичная динамика отмечена в мышцах верхних конечностей и плечевого пояса: в двуглавых мышцах плеча показатели составили $32,7 \pm 3,1$ мс и $32,5 \pm 2,5$ мс ($p=0,742$), в трехглавых мышцах плеча – $35,8 \pm 2,8$ мс и $36,3 \pm 2,7$ мс ($p=0,148$), в дельтовидных мышцах – $33,8 \pm 2,1$ мс и $34,1 \pm 1,7$ мс ($p=0,282$).

После выполнения упражнений у пациентов с ВМ не было зарегистрировано статистически значимого повышения МР-сигнала ни в одной из анализируемых мышечных групп нижних конечностей. Сопоставление исходных и повторных значений не выявило достоверных различий между данными показателями. Это указывало на отсутствие признаков усиления неспецифической воспалительной активности после физической нагрузки. В группе ЛФК среднее значение $\Delta wT2$ составляло $-0,1 \pm 0,4$ мс, в группе, проходившей курс гидрокинезотерапии, – $0,3 \pm 0,1$ мс, что может свидетельствовать об отсутствии отрицательной динамики при выполнении упражнений ЛФК и гидрокинезотерапии и отсутствии развития неспецифической воспалительной активности в скелетных мышцах после физической нагрузки.

Динамика интенсивности сигнала до и после выполнения упражнений ЛФК и гидрокинезотерапии отражена на рисунках 6.3 и 6.4. Визуализация картирования скелетных мышц нижних и верхних конечностей до и после выполнения упражнений представлена на рисунках 6.5 и 6.6.

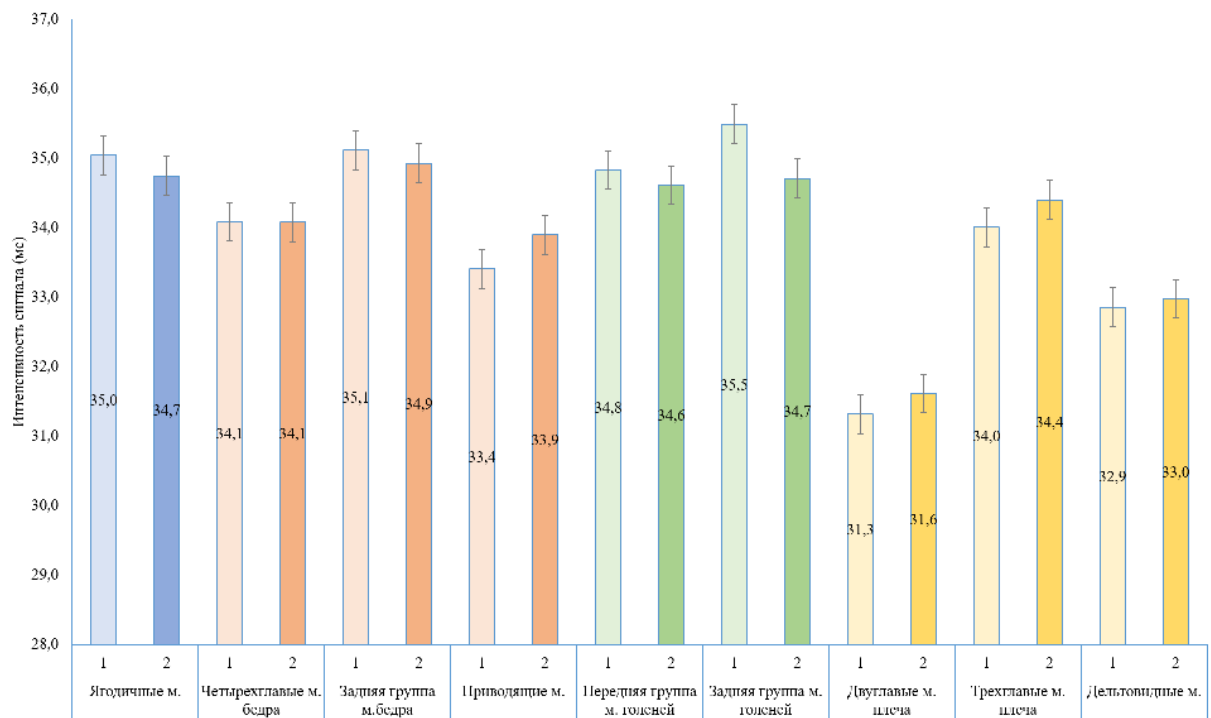


Рисунок 6.3 – Значения wT2 (мс) в мышцах верхних и нижних конечностей у пациентов с ВМ перед проведением ЛФК и после ее выполнения. Ось абсцисс: 1 – до ЛФК, 2 – после ЛФК

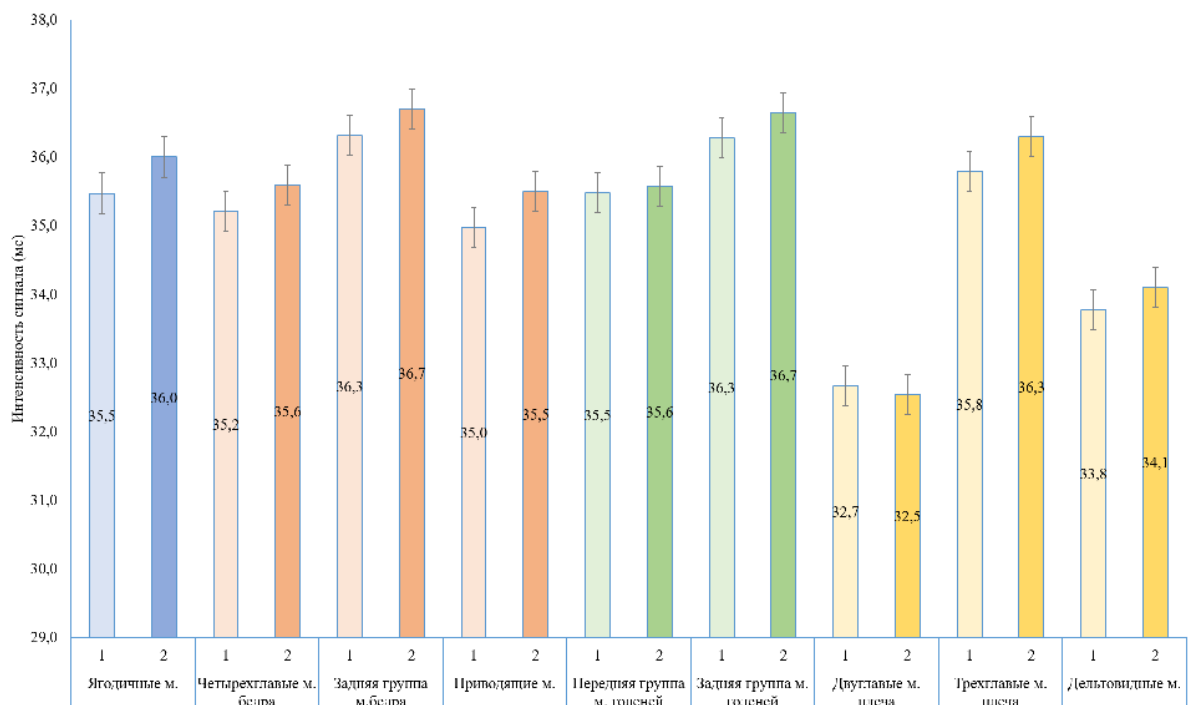


Рисунок 6.4 – Значения wT2 (мс) в мышцах верхних и нижних конечностей у пациентов с ВМ перед проведением гидрокинезотерапии и после ее выполнения. Ось абсцисс: 1 – до гидрокинезотерапии, 2 – после гидрокинезотерапии

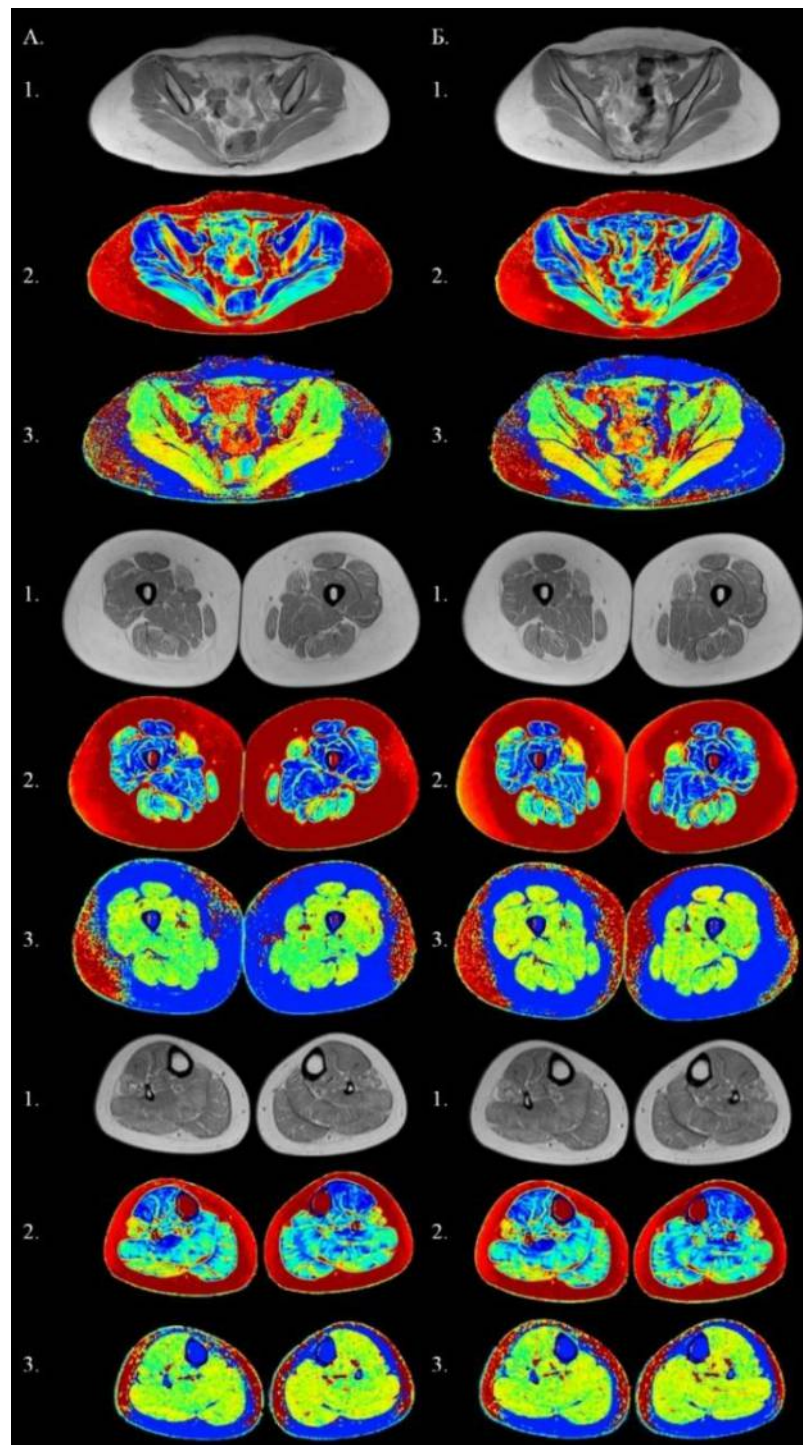


Рисунок 6.5 – MSME-изображения мышц нижних конечностей у пациентки 17 лет с ВМ, с мутацией в гене RYR1, до ЛФК (А) и после ЛФК (Б): 1 – исходные изображения, 2 – карта жировой фракции, 3 – карта неспецифической воспалительной активности

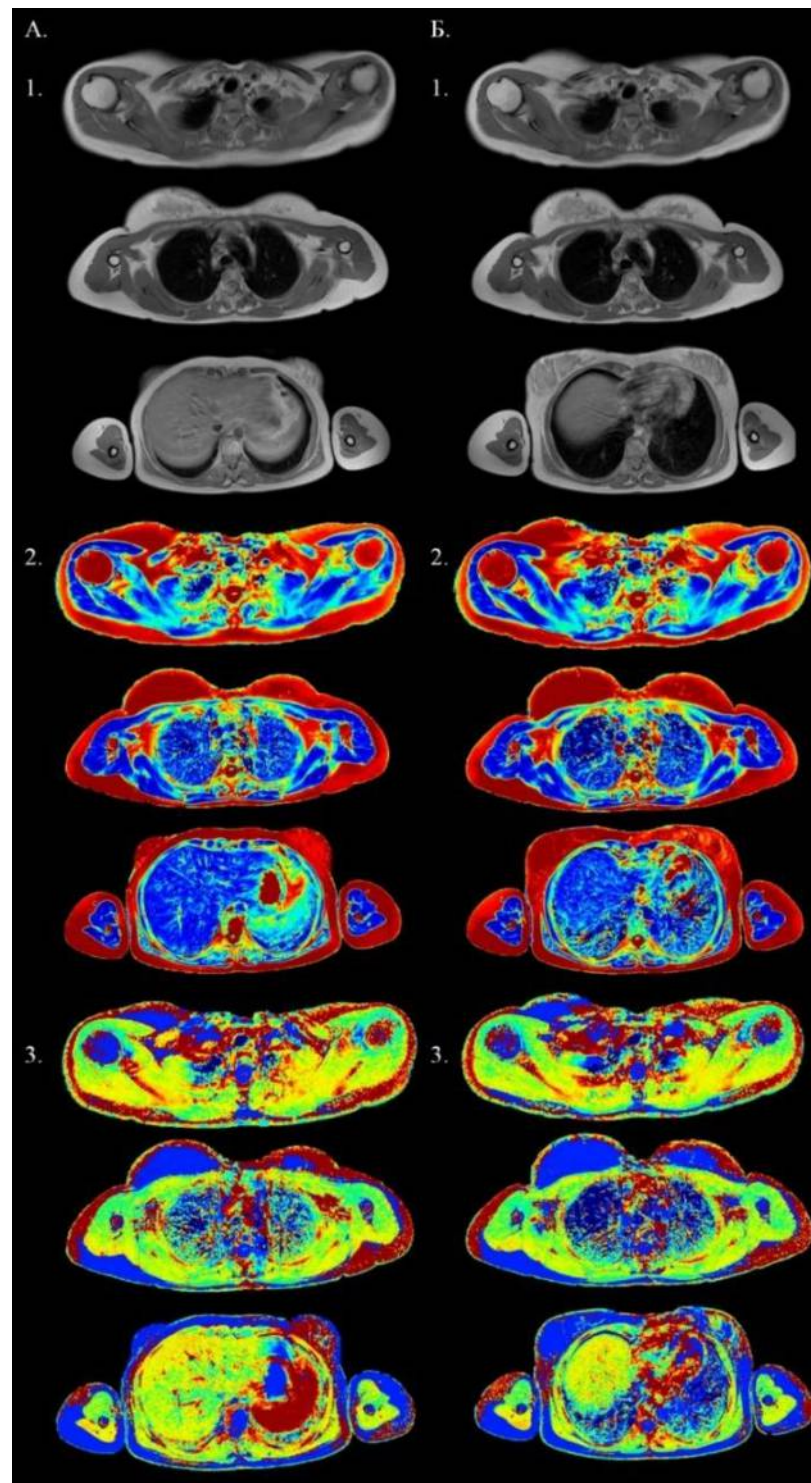


Рисунок 6.6 – MSME-изображения мышц верхних конечностей у пациентки 17 лет с ВМ, с мутацией в гене RYR1, до ЛФК (А) и после ЛФК (Б): 1 – исходные изображения, 2 – карта жировой фракции, 3 – карта неспецифической воспалительной активности

6.4 Динамика показателей качества жизни

По результатам курса МР за период 8 месяцев пациенты с врожденными миопатиями характеризовались статистически значимым снижением выраженности нарушений двигательных функций, перемещения и мобильности, а также улучшением показателей счастья и снижением чувства дискомфорта и боли. Наименьшая динамика была выявлена в функции верхних конечностей. Результаты представлены в таблице 6.5.

Таблица 6.5 – Динамика показателей опросника PODCI (баллы) у пациентов с ВМ (n=32)

Показатель	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Функции верхних конечностей	11,5±3,1	11,0±3,3*	10,3±2,7**
Перемещение и мобильность	27,8±7,6	24,9±5,9**	23,7±5,0**
Спорт и физическое функционирование	7,9±1,9	6,3±2,2**	6,2±2,1**
Боль, дискомфорт	4,1±1,3	3,5±0,8**	3,2±0,6**
Счастье	21,4±7,0	18,3±6,5**	18,2±6,4**
Ожидание от реабилитации	21,3±7,4	17,7±5,0**	16,8±5,1**
Общее функционирование	47,3±10,4	42,2±10,2**	40,2±8,9**

Примечание: различия между данными до курса МР и данными при оценке через 4 и 8 месяцев значимы (** – $p<0,01$, * – $p<0,05$).

Пациенты с ВМ, по результатам прохождения курса МР за период 8 месяцев, продемонстрировали положительную динамику в виде снижения функциональных нарушений по шкале PODCI. Наибольший эффект был достигнут в разделах перемещение и мобильность, общее функционирование, наименьший – в разделе «функции верхних конечностей». Также было выявлено улучшение качества жизни в виде снижения болевого синдрома, повышения уровня счастья и ожиданий от дальнейших реабилитационных мероприятий.

Опросник EQ-5D у данной группы пациентов на исходном уровне характеризовался наибольшим нарушением функции в разделе «трудности при ходьбе» и относительной сохранностью остальных разделов. В конце курса МР показатели опросника EQ-5D у данной группы пациентов характеризовались

положительной динамикой во всех исследуемых разделах и повышением показателей по шкале оценки общего состояния здоровья (таблица 6.6).

По результатам данного опросника у пациентов с ВМ в конце курса МР отмечалось статистически значимое улучшение со снижением выраженности функциональных ограничений по всем основным доменам качества жизни. Наилучшие результаты регистрировались в доменах «трудности при ходьбе» с $1,3 \pm 0,1$ до $0,6 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,01$), «трудности с мытьем и одеванием» с $0,6 \pm 0,1$ до $0,2 \pm 0,1$ балла ($p < 0,01$) и «повседневная деятельность» с $1,0 \pm 0,1$ до $0,3 \pm 0,1$ балла ($p < 0,01$).

Таблица 6.6 – Динамика показателей EQ-5D (баллы) у пациентов с ВМ (n=32)

Показатель	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Трудности при ходьбе	$1,3 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1^{**}$	$0,6 \pm 0,1^{**}$
Трудности с мытьем и одеванием	$0,6 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1^{**}$	$0,2 \pm 0,1^{**}$
Повседневная деятельность	$1,0 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1^{**}$	$0,3 \pm 0,1^{**}$
Боль и дискомфорт	$0,7 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1^{**}$	$0,2 \pm 0,1^{**}$
Тревога и депрессия	$0,7 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1^*$
Шкала оценки состояния здоровья	$72,8 \pm 14,9$	$79,8 \pm 14,8^{**}$	$82,8 \pm 13,3^{**}$

Примечание: различия между данными до курса МР и данными при динамической оценке значимы (** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с ВМ был продемонстрирован положительный эффект применяемого комплекса МР на качество жизни за счет улучшения общего состояния здоровья, снижения чувства тревоги и повышения эмоционального благополучия.

6.5 Динамика психофизических показателей

Было выявлено повышение психофизических показателей пациентов с врожденными миопатиями за счет улучшения самочувствия, активности и настроения (таблица 6.7).

Таблица 6.7 – Динамика разделов опросника САН в баллах у пациентов с ВМ (n=32) по результатам курса МР

Показатель	Исходный уровень	4 месяца	8 месяцев
Самочувствие	5,4±1,0	5,9±0,9*	6,2±0,8*
Активность	5,4±0,9	5,9±0,8*	6,1±0,7*
Настроение	5,7±0,9	6,1±0,7*	6,1±0,5*

Примечание: * – различия с исходными значениями до курса МР и при динамическом наблюдении статистически значимы, $p<0,01$.

Показатель самочувствия на исходном уровне составлял 5,4±1,0 балла и через 8 месяцев характеризовался повышением до 6,2±0,8 балла ($p<0,01$). Показатель активности на исходном уровне составлял 5,4±0,9 балла и через 8 месяцев продемонстрировал повышение до 6,1±0,7 балла ($p<0,01$). Показатель настроения в начале курса составлял 5,7±0,9 балла, и через 8 месяцев повысился до 6,1±0,5 балла ($p<0,01$).

Таким образом, проведенный курс МР характеризовался положительным влиянием на психофизические показатели детей с ВМ.

6.6 Динамика лабораторных показателей

В группе пациентов с ВМ активность КФК и ЛДГ оценивалась на исходном уровне при исключении повышенных физических нагрузок и повторно на следующий день после выполнения упражнений. В группе пациентов с врожденными миопатиями, выполнявших упражнения ЛФК, до выполнения упражнений активность КФК составляла 205,9±166,8 ед/л и ЛДГ 234,8±113,0 ед/л. После выполнения упражнений, на следующий день значения КФК составляли 280,9±229,6 ед/л и ЛДГ 316,7±133,4 ед/л ($p<0,01$). В группе, проходившей курс гидрокинезотерапии, до выполнения упражнений активность КФК составляла 195,1±116,1 ед/л, активность ЛДГ – 255,0±101,0 ед/л. После выполнения упражнений, на следующий день значения КФК составляли 292,5±215,9 ед/л и ЛДГ 350,0±94,4 ед/л ($p<0,01$). Результаты представлены на рисунках 6.7 и 6.8.

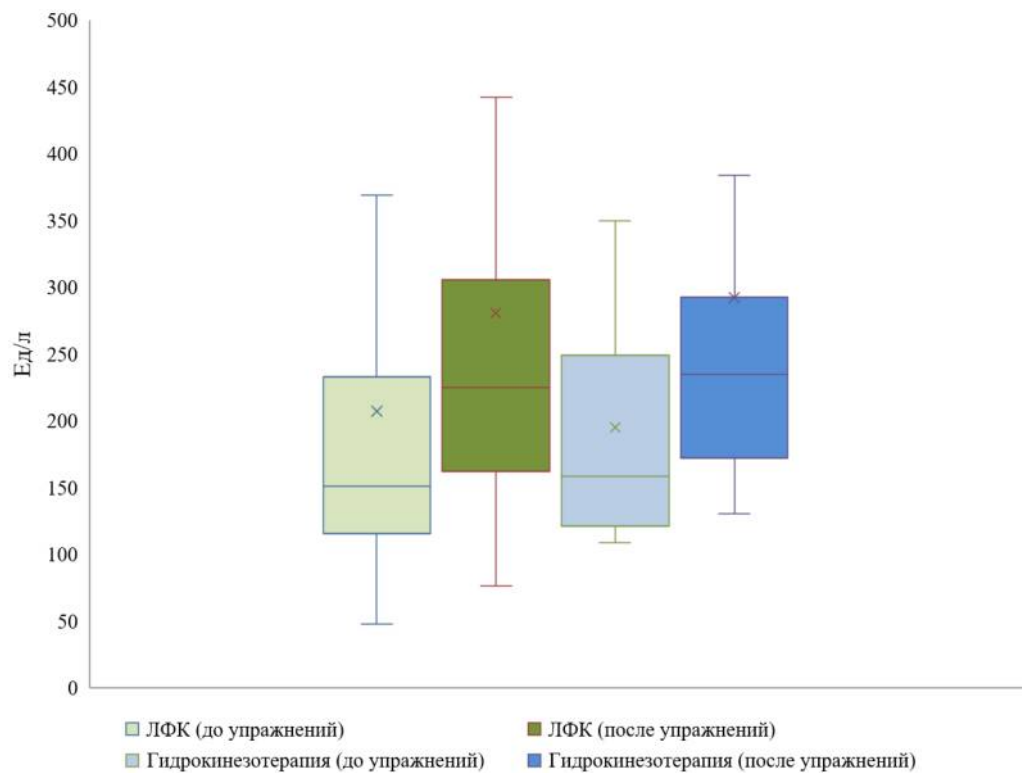


Рисунок 6.7 – Активность КФК у пациентов с ВМ до и после упражнений ЛФК и гидрокинезотерапии

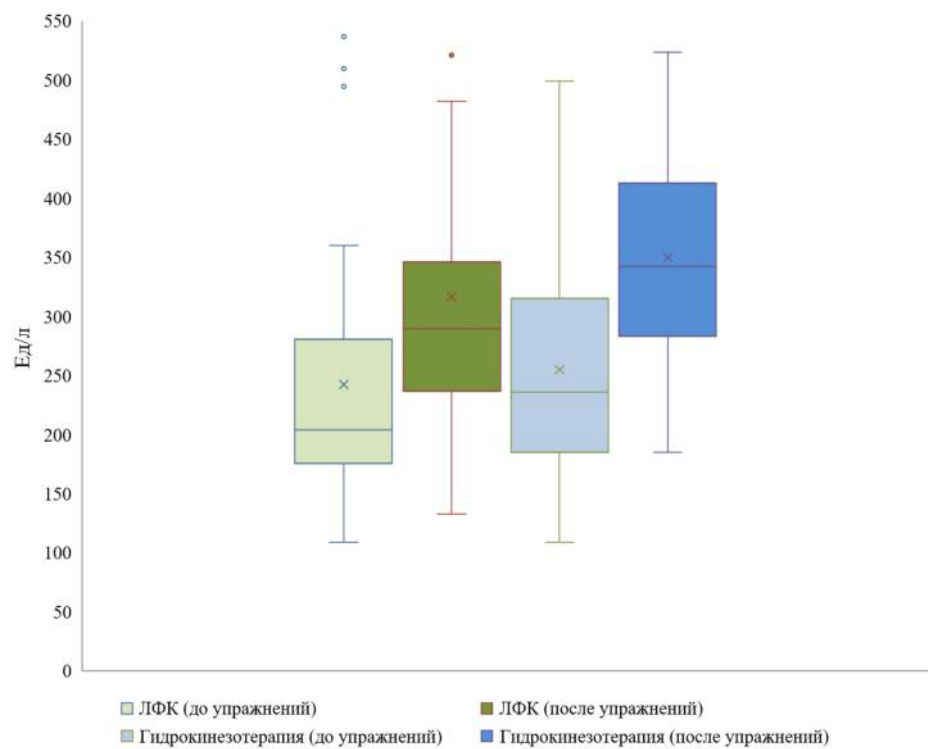


Рисунок 6.8 – Активность ЛДГ у пациентов с ВМ до и после упражнений ЛФК и гидрокинезотерапии

Данная динамика может быть обусловлена повышением проницаемости сарколеммы и поступлением внутриклеточных ферментов в системный кровоток в ходе выполнения упражнений. Одновременно с этим при отсутствии НЯ, таких как выраженный болевой синдром и иные признаки травматизации мышечно-суставного аппарата, данные изменения ферментных показателей расцениваются как транзиторная биохимическая реакция в ответ на физическую нагрузку и клинически незначимая для пациентов с ВМ.

6.7 Сравнительный анализ потенциальных параметров-откликов

С целью методического обоснования выбора основного параметра-отклика проведен сравнительный анализ клинико-функциональных показателей у пациентов с ВМ. В качестве возможных критериев оценки рассматривали показатели тестов, характеризующих переносимость физической нагрузки, показатели тестов на время, способность к изменению положения тела, а также подъем и спуск с 4 ступеней (таблица 6.8).

Таблица 6.8 – Сравнительный анализ потенциальных параметров-откликов

Показатель	Сравнение (месяц)	До МР	После МР	Δ улучшения	95% ДИ Δ	t	Уровень значимости p	Уровень доверия β
1	2	3	4	5	6	7	8	9
6МТХ (м)	0→4	472,0± 102,4	502,3± 114,5	30,3	21,8-38,8	7,3	<0,001	$\beta>0,999$
6МТХ (м)	0→8	472,0± 102,4	512,7± 114,8	40,7	28,7-52,7	6,9	<0,001	$\beta>0,999$
Подъем с пола, (с)	0→4	4,6±1,9	4,0±1,9	0,6	0,3-0,8	4,5	<0,001	$\beta>0,999$
Подъем с пола, (с)	0→8	4,6±1,9	4,0±1,9	0,6	0,3-0,8	4,8	<0,001	$\beta>0,999$
Бег 10 м, (с)	0→4	4,3±1,1	4,0±1,1	0,3	0,2-0,4	7,3	<0,001	$\beta>0,999$
Бег 10 м, (с)	0→8	4,3±1,1	3,8±1,0	0,5	0,4-0,6	8,7	<0,001	$\beta>0,999$

Продолжение таблицы 6.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Подъем 4 ступени, (с)	0→4	4,2±2,0	3,6±1,6	0,6	0,2-1,0	3,1	0,0045	$\beta > 0,99$
Подъем 4 ступени, (с)	0→8	4,2±2,0	3,6±1,5	0,6	0,3-1,0	3,4	0,0017	$\beta > 0,99$
Спуск 4 ступени, (с)	0→4	4,1±1,8	3,4±1,6	0,7	0,3-1,1	3,6	0,0012	$\beta > 0,99$
Спуск 4 ступени, (с)	0→8	4,1±1,8	3,5±1,5	0,6	0,3-1,0	3,6	0,0011	$\beta > 0,99$

В качестве основного параметра-отклика для последующего корреляционного анализа была выбрана дистанция 6МТХ, отражающая интегральную характеристику амбулаторной функции. Для 6МТХ была установлена максимальная разница между исходными и конечными значениями, достигавшая уровня доверия $\beta > 0,99$. Также данный тест продемонстрировал клинически значимую динамику: $\Delta 6МТХ$ составила 40,7 м, что значительно превышало минимальную клинически значимую разницу. Полученные различия были статистически значимыми ($p < 0,001$), при этом величина эффекта соответствовала большим значениям ($d = 1,22$).

6.8 Корреляционный анализ связи признаков

У пациентов с ВМ результаты корреляционного анализа продемонстрировали, что дистанция 6МТХ была тесно связана со временем выполнения всех функциональных тестов. Для данных функциональных проб отмечались сильные отрицательные корреляции с пройденной дистанцией с r от -0,709 до -0,846, $p \leq 0,01$. Кроме того, более высокие значения 6МТХ ассоциировались с большей силой мышц нижних конечностей при сгибании, разгибании и приведении бедра в тазобедренном суставе, а также при сгибании и разгибании голени в коленном суставе. Среди клинико-демографических характеристик значимая связь с дистанцией 6МТХ была установлена для возраста, массы тела и роста, при этом коэффициенты корреляции находились в диапазоне от 0,605 до 0,688 ($p \leq 0,01$). Результаты представлены в таблице 6.9.

Таблица 6.9 – Корреляционный анализ клинических, антропометрических и демографических факторов с показателями 6MTX у пациентов с ВМ

Показатель	6MTX	p	Сила связи по шкале Чеддока
Время подъема с пола	-0,709	$\leq 0,01$	Сильная
Время бега на дистанцию 10 м	-0,725	$\leq 0,01$	Сильная
Время подъема на 4 ступени	-0,798	$\leq 0,01$	Сильная
Время спуска с 4 ступеней	-0,846	$\leq 0,01$	Сильная
Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,789	$< 0,01$	Сильная
Сила разгибания в тазобедренном суставе	0,742	$< 0,01$	Сильная
Сила приведения в тазобедренном суставе	0,711	$< 0,01$	Сильная
Сила сгибания в коленном суставе	0,722	$< 0,01$	Сильная
Сила разгибания в коленном суставе	0,795	$< 0,01$	Сильная
Сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе	0,425	$< 0,05$	Умеренная
Возраст	0,605	$< 0,01$	Заметная
Масса	0,650	$< 0,01$	Заметная
Рост	0,688	$< 0,01$	Заметная
ИМТ	0,406	$< 0,05$	Умеренная

Результаты корреляционного анализа дистанции 6MTX с опросниками двигательных функций и качества жизни представлены в таблице 6.10.

Таблица 6.10 – Корреляционный анализ опросников двигательных функций и качества жизни с показателями 6MTX у пациентов с ВМ

Показатель	6MTX	p	Сила связи по шкале Чеддока
PODCI (перемещение и мобильность)	-0,828	$< 0,01$	Сильная
PODCI (Спорт и физическое функционирование)	-0,590	$< 0,01$	Заметная
PODCI (Боль/комфорт)	-0,086	0,641	Отсутствие
PODCI (счастье)	-0,207	0,254	Слабая
PODCI (ожидание от реабилитации)	-0,461	$< 0,01$	Заметная
PODCI (общее функционирование)	-0,775	$< 0,01$	Сильная
EQ-5D (трудности при ходьбе)	-0,629	$< 0,01$	Заметная
EQ-5D (повседневная деятельность)	-0,605	$< 0,01$	Заметная
EQ-5D (боль и дискомфорт)	-0,061	0,761	Отсутствие
EQ-5D (тревога, депрессия)	-0,153	0,285	Слабая
EQ-5D шкала оценки здоровья	0,566	$< 0,01$	Заметная
САН (самочувствие)	0,582	$< 0,01$	Заметная
САН (активность)	0,646	$< 0,01$	Заметная
САН (настроение)	0,025	0,890	Отсутствие

6MTX характеризовался сильной корреляцией с разделами опросника PODCI «перемещение и мобильность» и «общее функционирование». Заметная сила корреляции была выявлена с разделами «спорт и физическое функционирование» и «ожидание от реабилитации». Опросник EQ-5D демонстрировал заметную корреляцию с 6MTX с разделами «трудности при ходьбе», «повседневная деятельность» и «шкала оценки здоровья». Показатель 6MTX также характеризовался заметной корреляцией с двумя из трех разделов опросника САН: «самочувствие» и «активность». Не было выявлено корреляции с разделом «настроение».

При корреляционном анализе 6MTX с показателями спирометрии была выявлена сильная корреляция с ПСВ. Корреляция с ФЖЕЛ была заметной, а с ОФВ1 – умеренной. Значимых корреляционных связей 6MTX с показателями МЕР и МІР не обнаружено (таблица 6.11).

Таблица 6.11 – Корреляционный анализ показателей ФВД с 6MTX у пациентов с ВМ

Показатель	6MTX	p	Сила связи по шкале Чеддока
Спирометрия (ФЖЕЛ)	0,521	<0,01	Заметная
Спирометрия (ОФВ1)	0,428	<0,05	Умеренная
Спирометрия (ПСВ)	0,745	<0,01	Сильная
МЕР	0,236	0,266	Слабая
МІР	0,170	0,428	Слабая

Таким образом, у пациентов с ВМ показатели двигательных функций в наибольшей степени связаны с результатами тестов на время, силой мышц нижних конечностей, параметрами состояния здоровья по данным опросников, антропометрическими характеристиками и показателями спирометрии.

На основании результатов корреляционного анализа были выделены потенциальные ДЭ, характеризующиеся заметной или сильной взаимосвязью с дистанцией 6MTX по шкале Чеддока и положительной динамикой после курса МР. Для оценки влияния основных показателей на выделенный параметр-отклик,

демонстрирующий эффективность курса МР, проводился канонический корреляционный анализ (рисунок 6.9).

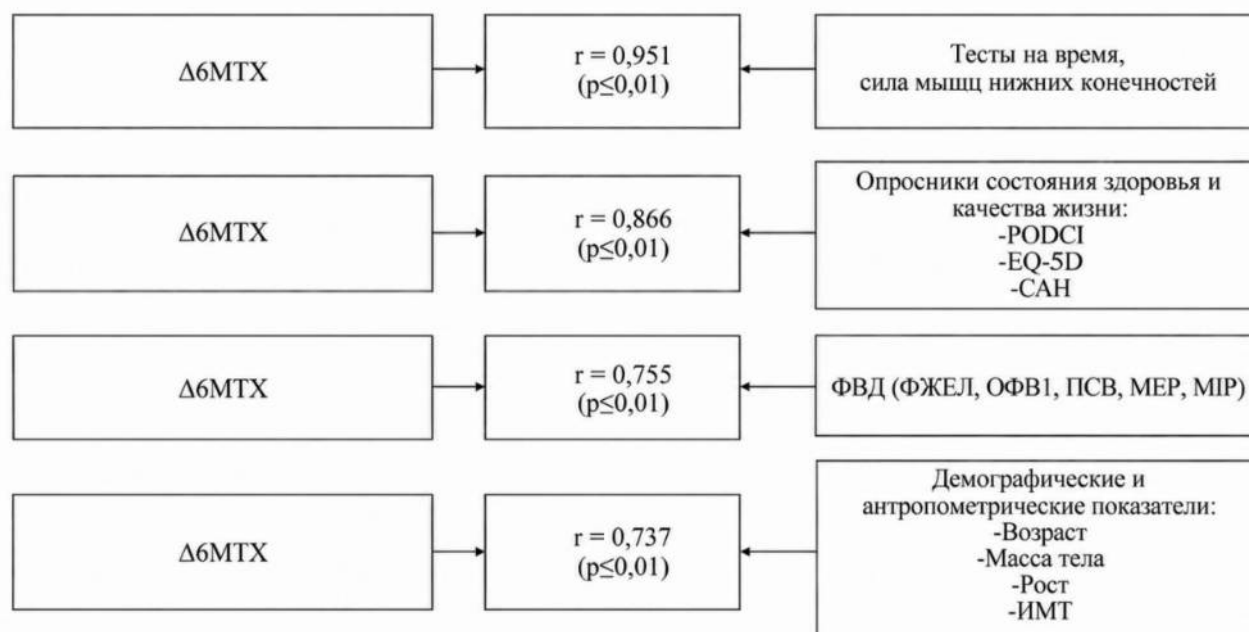


Рисунок 6.9 – Канонический корреляционный анализ 6MTX с предполагаемыми ДЭ МР у пациентов с ВМ

По данным канонического корреляционного анализа было выявлено, что изменение дистанции 6MTX у пациентов с ВМ связано с другими клиничко-функциональными показателями – мышечной силой и тестами на время ($r=0,951$, $p \leq 0,01$). Также сильные корреляции Δ6MTX были выявлены с параметрами здоровья и качества жизни, оцениваемым по опросникам САН, PODCI и EQ-5D ($r=0,866$, $p \leq 0,01$), показателями ФВД ($r=0,755$, $p \leq 0,01$) и антропометрическими характеристиками ($r=0,737$, $p \leq 0,01$).

6.9 Факторный анализ связи структуры признаков и оценка лечебных эффектов

Факторный анализ проводился для оценки структуры взаимосвязей между показателями двигательных функций, состояния здоровья и качества жизни, а также для определения их вклада в эффективность курса МР.

Суммарная доля дисперсии на исходном уровне составила 69,5%, нагрузка значений факторов представлена на рисунке 6.10.

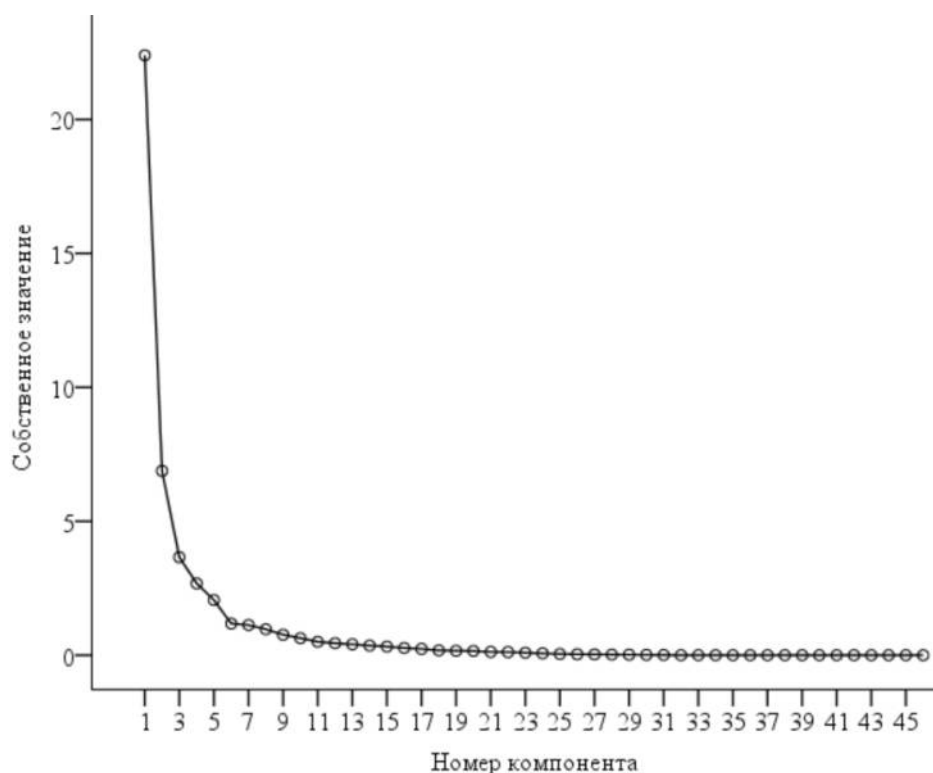


Рисунок 6.10 – Факторные нагрузки показателей до курса МР

Было выявлено, что основной вклад в дисперсию до курса МР вносят первые три фактора. Данные по структуре исходных признаков пациентов представлены в таблице 6.12.

Таблица 6.12 – Факторная структура исходных показателей у пациентов с ВМ

Параметры	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
1	2	3	4
6MTX	0,867	-0,180	-0,102
Шкала MFM D1	0,881	-0,196	0,038
Шкала MFM D2	0,638	-0,299	-0,174
Шкала MFM Общий счет	0,881	-0,252	-0,010
Время подъема с пола	-0,761	0,296	0,322
Подъем с пола (ФК)	0,657	-0,137	-0,415
Время бега на 10 м	-0,826	0,222	0,216
Бег на 10 м (ФК)	0,800	-0,138	-0,313
Время подъема на 4 ступени	-0,800	0,191	0,397
Подъем на 4 ступени (ФК)	0,783	-0,168	-0,389

Продолжение таблицы 6.12

1	2	3	4
Время спуска с 4 ступеней	-0,845	0,165	0,358
Спуска с 4 ступеней (ФК)	0,843	-0,189	-0,225
Сила разгибания в тазобедренном суставе	0,835	0,377	-0,016
Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,875	0,230	0,309
Сила приведения в тазобедренном суставе	0,754	0,443	0,017
Сила сгибания в коленном суставе	0,858	0,305	0,140
Сила разгибания в коленном суставе	0,889	0,287	0,101
Сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе	0,841	0,300	0,128
Сила сгибания в локтевом суставе	0,829	0,459	-0,044
Сила разгибания в локтевом суставе	0,771	0,568	-0,075
ФЖЕЛ	0,635	0,422	0,053
ОФВ1	0,615	0,401	0,116
ПСВ	0,683	0,379	0,089
МЕР	0,487	0,396	0,150
МІР	0,488	0,225	0,409
PODCI (функция верхних конечностей)	-0,574	-0,010	-0,119
PODCI (перемещение и мобильность)	-0,841	0,304	-0,047
PODCI (спорт и физическое функционирование)	-0,595	0,432	-0,337
PODCI (боль, дискомфорт)	-0,052	0,683	-0,514
PODCI (счастье)	-0,232	0,084	0,247
PODCI (ожидания от реабилитации)	-0,333	0,171	-0,639
PODCI (общее функционирование)	-0,875	0,291	-0,131
EQ-5D (трудности с ходьбой)	-0,757	0,395	-0,049
EQ-5D (трудности с мытьем и одеванием)	-0,723	0,370	0,027
EQ-5D (трудности с повседневной деятельностью)	-0,644	0,553	0,021
EQ-5D (боль, дискомфорт)	-0,014	0,722	-0,212
EQ-5D (тревога, депрессия)	-0,183	0,143	0,443
EQ-5D (оценка состояния здоровья)	0,535	-0,613	0,168
Самочувствие	0,628	-0,616	0,266
Активность	0,591	-0,580	0,237
Настроение	0,033	-0,412	-0,064
Возраст	0,769	0,446	0,249
Масса тела	0,783	0,562	0,066
Рост	0,811	0,433	0,101
ИМТ	0,616	0,609	0,020

В структуре факторной модели наибольший вклад приходился на фактор «Клинико-функциональные показатели». Его доля составляла 48,7%. В состав данного фактора вошли основные двигательные тесты, а также показатели силы мышц нижних конечностей. Вторым фактором являлся «Психоэмоциональный статус и качество жизни». Его вклад составил 15,0%. Данный фактор объединял

показатели анкетирования, отражающие качество жизни и выраженность двигательных нарушений, включая результаты опросников PODCI, EQ-5D и САН.

Третий фактор «Функции внешнего дыхания» включал показатели ФЖЕЛ, ОФВ1, ПСВ, МЕР и МІР, его доля составляла 5,8%. В таблице 6.13 представлены основные факторы с расчетом доли их вклада в общую дисперсию.

Таблица 6.13 – Значения факторных нагрузок показателей у пациентов с ВМ до курса МР

Факторы и их вклад в дисперсию	Нагрузочные признаки	Коэффициенты
Фактор 1 – Клинико-функциональные показатели (48,7%)	Сила сгибания в коленном суставе	0,880
	Сила приведения в тазобедренном суставе	0,834
	Сила разгибания в локтевом суставе	0,834
	Сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе	0,820
	Сила разгибания в коленном суставе	0,812
	Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,786
	Сила сгибания в локтевом суставе	0,785
	Сила разгибания в тазобедренном суставе	0,764
Фактор 2 – Психоэмоциональный статус и качество жизни (15,0%)	Самочувствие	0,821
	EQ-5D (трудности с повседневной деятельностью)	-0,802
	Активность	0,793
	EQ-5D (трудности с ходьбой)	-0,774
	EQ-5D (оценка состояния здоровья)	0,751
	PODCI (спорт и физическое функционирование)	-0,747
	EQ-5D (трудности с мытьем и одеванием)	-0,714
	PODCI (общее функционирование)	-0,706
	PODCI (перемещение и мобильность)	-0,689
Фактор 3 – Функции внешнего дыхания (5,8%)	МЕР	0,880
	МІР	0,850
	ФЖЕЛ	0,842
	ОФВ1	0,838
	ПСВ	0,832

График собственных значений факторов после курса МР представлен на рисунке 6.11. Проводился анализ первых трех факторов, которые вносили наибольший вклад в общую дисперсию. После курса МР суммарная доля нагрузок составила 74,7%. Состав конечных признаков, выделенных у пациентов с ВМ, представлен в таблице 6.14.

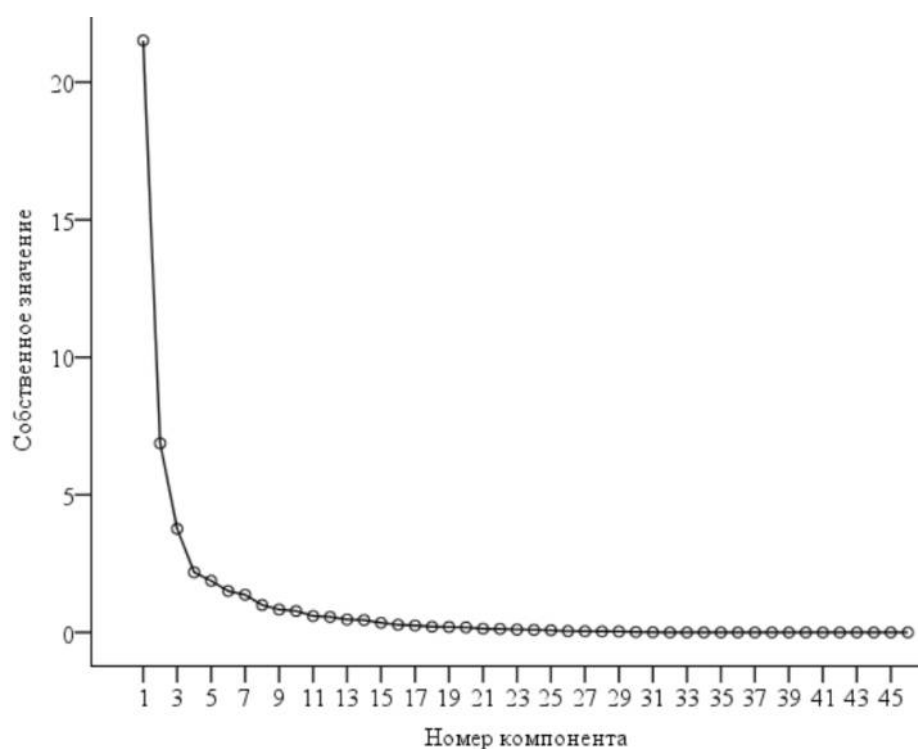


Рисунок 6.11 – Факторные нагрузки показателей после курса МР

Таблица 6.14 – Факторная структура конечных показателей у пациентов с ВМ

Параметры	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
1	2	3	4
6MTX	0,903	-0,145	-0,050
Шкала MFM D1	0,835	-0,345	0,021
Шкала MFM D2	0,830	-0,392	0,136
Шкала MFM Общий счет	-0,786	0,283	-0,248
Время подъема с пола	-0,850	0,232	0,004
Подъем с пола (ФК)	0,613	-0,027	-0,043
Время бега на 10 м	-0,822	0,204	-0,260
Бег на 10 м (ФК)	-0,832	0,252	-0,268
Время подъема на 4 ступени	0,834	0,410	-0,089
Подъем на 4 ступени (ФК)	0,880	0,300	-0,163
Время спуска с 4 ступеней	0,830	0,350	-0,247
Спуска с 4 ступеней (ФК)	0,860	0,345	-0,301

Продолжение таблицы 6.14

1	2	3	4
Сила разгибания в тазобедренном суставе	0,834	0,410	-0,089
Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,880	0,300	-0,163
Сила приведения в тазобедренном суставе	0,800	0,350	-0,247
Сила сгибания в коленном суставе	0,860	0,345	-0,301
Сила разгибания в коленном суставе	0,892	0,329	-0,132
Сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе	0,857	0,329	-0,107
Сила сгибания в локтевом суставе	0,787	0,521	0,044
Сила разгибания в локтевом суставе	0,777	0,509	-0,065
ФЖЕЛ	0,603	0,470	0,591
ОФВ1	0,606	0,445	0,573
ПСВ	0,673	0,453	0,485
МЕР	0,472	0,385	0,568
МІР	0,475	0,302	0,455
PODCI (функция верхних конечностей)	-0,822	0,336	0,026
PODCI (перемещение и мобильность)	-0,519	0,502	0,153
PODCI (спорт и физическое функционирование)	-0,114	0,517	0,407
PODCI (боль, дискомфорт)	-0,351	0,092	0,612
PODCI (счастье)	-0,159	0,030	0,416
PODCI (ожидания от реабилитации)	-0,820	0,339	0,039
PODCI (общее функционирование)	-0,706	0,429	0,098
EQ-5D (трудности с ходьбой)	0,017	0,358	0,281
EQ-5D (трудности с мытьем и одеванием)	-0,307	0,073	0,048
EQ-5D (трудности с повседневной деятельностью)	0,563	-0,673	-0,031
EQ-5D (боль, дискомфорт)	0,614	-0,522	-0,202
EQ-5D (тревога, депрессия)	0,545	-0,436	-0,177
EQ-5D (оценка состояния здоровья)	-0,099	-0,231	-0,507
Самочувствие	0,614	-0,522	-0,249
Активность	-0,519	0,502	0,153
Настроение	-0,114	0,517	0,407
Возраст	0,753	0,588	-0,190
Масса тела	0,790	0,466	-0,266
Рост	0,518	0,650	-0,245
ИМТ	0,730	0,506	-0,247

После завершения курса МР был сформирован итоговый набор признаков. Его структура приведена в таблице 6.15. Изменение факторных нагрузок по результатам последующего анализа отражено на рисунке 6.12.

Таблица 6.15 – Значения факторных нагрузок показателей у пациентов с ВМ после курса МР

Факторы и их вклад в дисперсию	Нагрузочные признаки	Коэффициенты
Фактор 1 – Клинико-функциональные показатели (61,7%)	Сила сгибания в коленном суставе	0,914
	Сила разгибания в коленном суставе	0,865
	Сила разгибания в локтевом суставе	0,860
	Время спуска с 4 ступеней	-0,856
	Сила приведения в тазобедренном суставе	0,850
	Сила сгибания в локтевом суставе	0,848
	Время подъема на 4 ступени	-0,840
	Сила разгибания в тазобедренном суставе	0,825
	Время подъема с пола	-0,818
	Шкала MFM Общий счет	0,816
	Сила сгибания в тазобедренном суставе	0,814
	Сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе	0,807
	Время бега на 10 м	-0,778
	Шкала MFM D2	0,741
	Шкала MFM D1	0,738
	Подъем на 4 ступени (ФК)	0,711
	6MTX	0,702
Фактор 2 – Психоэмоциональный статус и качество жизни (8,2%)	PODCI (боль, дискомфорт)	-0,802
	Самочувствие	0,797
	Активность	0,705
	PODCI (спорт и физическое функционирование)	-0,699
	PODCI (общее функционирование)	-0,621
Фактор 3 – Функции внешнего дыхания (4,8%)	MEP	0,890
	MIP	0,846
	ФЖЕЛ	0,807
	ОФВ1	0,804
	ПСВ	0,759

После проведенного курса МР у пациентов с ВМ суммарная доля нагрузок составила 74,7%. Первый фактор «Клинико-функциональные показатели» продемонстрировал положительную динамику – повышение вклада в общую дисперсию до 61,7% за счет улучшения двигательных функций, повышения факторных нагрузок отдельных признаков. Было выявлено значимое перераспределение нагрузочных признаков, наряду с мышечной силой, в фактор

вошли тесты на время – время спуска с 4 ступеней (-0,856), подъема на 4 ступени (-0,840), время подъема с пола (-0,818), бег на 10 метров (-0,778), а также 6MTX (0,702) и общий счет (0,816), раздел D2 (0,741) и D1 (0,738) шкалы MFM. Таким образом, положительный реабилитационный эффект достигается за счет улучшения биомеханики движений, повышения объема активных движений в суставах, увеличения мышечной силы, улучшения нейромышечной передачи. Второй фактор «Психоэмоциональный статус и качество жизни» характеризовался снижением доли до 8,2% за счет коррекции психоэмоционального статуса пациентов. После курса МР значительно сократилось число признаков, отражающих нарушение двигательных функций. На первый план вышли показатели качества жизни, самочувствия и активности (0,802-0,705), что свидетельствует об улучшении психоэмоционального состояния и функциональной активности пациентов. Третий фактор «Функции внешнего дыхания» не продемонстрировал значимых изменений в своей структуре, его доля после курса составляла 4,8%, однако было отмечено повышение коэффициентов.

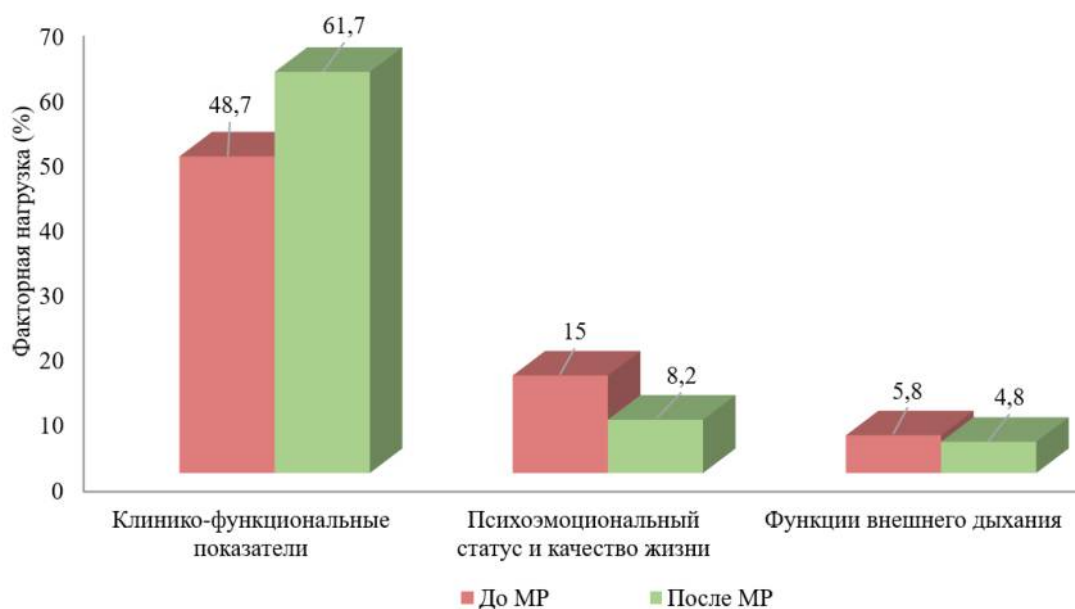


Рисунок 6.12 – Динамика нагрузки факторов в общей дисперсии у пациентов с ВМ до и после курса МР

Реабилитационный эффект разработанного курса МР у пациентов с ВМ реализуется через механизм функциональной компенсации. Реабилитационные процедуры повышают функциональные возможности сохранных скелетных мышц за счет нейромышечной адаптации, улучшения биомеханики движений и улучшения показателей силы, скорости и выносливости. Положительная динамика показателей функции внешнего дыхания, входящих в структуру клинического фактора, ассоциируется с увеличением функциональных резервов и более высокой толерантностью к физической нагрузке.

Разработанный курс МР также значительно влияет на психофизические показатели и качество жизни пациентов, что проявляется уменьшением субъективной выраженности боли и дискомфорта и улучшением самочувствия и активности, повышая приверженность к реабилитационным мероприятиям.

Таким образом, курс МР у пациентов с врожденными миопатиями позволяет улучшить клинические показатели за счет повышения двигательных функций, мышечной силы, улучшения биомеханики движений, а также позволяет снизить выраженность двигательных нарушений по результатам опросников, повысить качество жизни. Ведущими являлись локомоторно-корригирующий, тонизирующий и анальгезирующий лечебные эффекты, проявляющиеся под воздействием РТ.

6.10 Детерминанты эффективности

Определение предикторов проводилось на основании показателей, зарегистрированных у пациентов с ВМ на исходном уровне до включения в курс МР. Регрессионный анализ проводился для определения признаков, значимых для математической модели расчета тяжести снижения дистанции 6МТХ. Для группы пациентов был выбран регрессионный анализ с пошаговым включением наиболее значимых детерминант по причине небольшой выборки.

Статистический критерий отбора соответствовал уровню значимости 95% ($p \leq 0,05$). По итогам выполненного анализа были выделены 5 признаков (таблица 6.16).

Таблица 6.16 – Признаки, включенные в регрессионную модель прогноза тяжести двигательных нарушений толерантности к субмаксимальной физической нагрузке у пациентов с ВМ, их коэффициенты и уровни значимости

Признаки	Код	Коэффициенты	p
Время спуска на 4 ступени (с)	X1	-1,64	$\leq 0,01$
Время подъема на 4 ступени (с)	X2	1,18	$\leq 0,05$
Масса тела (кг)	X3	-0,75	$\leq 0,01$
Рост (см)	X4	0,65	$\leq 0,01$
Сила сгибания в коленном суставе (Н)	X5	0,37	$\leq 0,05$
Свободный член уравнения		325,6	

Количественную оценку выраженности нарушений толерантности к субмаксимальной физической нагрузке после курса МР проводили по формуле 6.1:

$$\text{Дистанция 6МТХ} = 325,6 - 1,64 \times X1 + 1,18 \times X2 - 0,75 \times X3 + 0,65 \times X4 + 0,37 \times X5, \quad [6.1]$$

где X – значение соответствующего признака, включенного в модель.

В уравнение включены нестандартизированные регрессионные коэффициенты. Для определения выраженности нарушений в модель необходимо внести количественные значения соответствующих показателей вместо X, после чего рассчитать итоговую сумму.

Статистическая значимость модели составляла $p < 0,001$, объем дисперсии (R^2) составлял 87,9%, $CO = 44,3$.

На рисунке 6.13 представлен нормальный график вероятности, не было выявлено систематических отклонений фактических данных от линии нормального распределения.

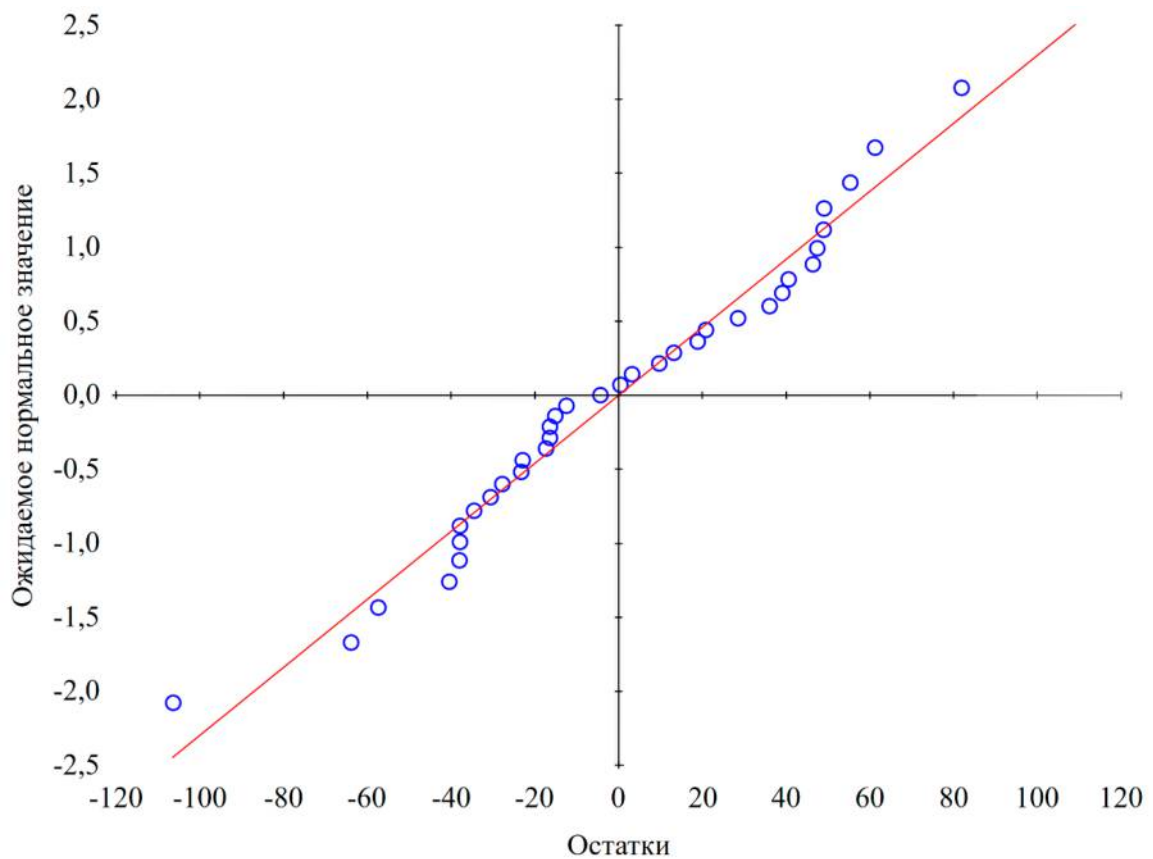


Рисунок 6.13 – Нормальный график вероятности распределения признаков у пациентов с ВМ

Таким образом, детерминантами эффективности МР у пациентов с ВМ являлись время спуска и подъема на 4 ступени, рост, масса тела и сила сгибания в коленном суставе.

6.11 Оценка эффективности медицинской реабилитации

Клиническая эффективность МР у пациентов с врожденными миопатиями оценивалась с учетом динамики показателей 6МТХ. Улучшение признавалось значимым в тех случаях, когда прирост пройденного расстояния превышал минимальную клинически значимую разницу (MCID). По данному критерию положительная динамика у пациентов с ВМ была зарегистрирована у 84,4% пациентов (таблица 6.17).

Таблица 6.17 – Эффективность МР у пациентов с ВМ

Результат	Пациенты с врожденными миопатиями (n=32)		
	Степень нарушения		
	1 ст. (n=24)	2 ст. (n=5)	3ст. (n=3)
Улучшение	23 (95,8%)	4 (80%)	0
Без динамики	1 (4,2%)	1 (20%)	3 (100%)

В группе пациентов с ВМ преобладали случаи с 1-й степенью снижения толерантности к субмаксимальной физической нагрузке. Данная степень соответствовала категории «легкие нарушения». Именно у этих пациентов была отмечена наиболее выраженная положительная динамика, достигшая 95,8%.

При 2-й степени, обозначенной как «умеренные нарушения», улучшение функциональных возможностей регистрировалось реже. В этой группе положительная динамика была установлена в 80% случаев.

У пациентов с 3-й степенью снижения толерантности к физическим нагрузкам, соответствующей категории «тяжелые нарушения», клинически значимого улучшения двигательных возможностей не выявлено.

6.12 Оценка безопасности медицинской реабилитации

В течение всего курса МР осуществляли мониторинг НЯ, которые могли иметь связь с проводимыми реабилитационными мероприятиями. Учитывались события, возникшие непосредственно во время проведения занятий ЛФК или гидрокинезотерапии, а также в течение суток после завершения занятия.

За период исследования были зарегистрированы единичные случаи мышечной боли в нижних конечностях и спине легкой интенсивности. НЯ были зарегистрированы у 4 пациентов (12,5%). Все 7 зарегистрированных НЯ характеризовались 1 степенью тяжести по критериям оценки тяжести нежелательных явлений СТСАЕ v.6.0. НЯ характеризовались легким непродолжительным течением.

Не было зарегистрировано СНЯ и НЯ, которые привели к дальнейшему отказу пациентов или их законных представителей от прохождения курса реабилитации. Данные о зарегистрированных НЯ представлены в таблице 6.18.

Таблица 6.18 – Нежелательные явления, выявленные в период проведения МР или в первые 24 часа после ее завершения

Нежелательные явления		Пациенты с ВМ (n=32)
		Частота n = (%)
Мышечная боль легкая (1-3 балл по ВАШ)		4 (12,5%)
Мышечная боль умеренная (4-6 балл по ВАШ)		0
Мышечная боль выраженная (7-10 балл по ВАШ)		0
Нарастание мышечной слабости		0
Нарушение артериального давления		0
Аритмии		0
Миоглобинурия		0
Травмы суставов		0
Травмы мышц		0
Боль в спине	Легкая (ВАШ 1-3 балл)	3 (9,4%)
	Умеренная (ВАШ 4-6 балл)	0
	Выраженная (ВАШ 7-10 балл)	0

У пациентов, которым выполняли МРТ скелетных мышц, безопасность персонализированной МР дополнительно оценивали по критерию отсутствия превышения постнагрузочных пороговых значений минимальной клинически значимой разности МР-сигнала ($\Delta \geq 3,7$ мс), рассматриваемой как маркер неспецифической воспалительной активности. Результаты представлены в таблице 6.19.

Таблица 6.19 – Безопасность МР у пациентов с ВМ по нейровизуализационным критериям

Результат	Пациенты с ВМ (n=16)
Без ухудшения	15 (93,8%)
Ухудшение	1 (6,3%)

У 93,8% пациентов выполняемый комплекс МР не приводил к постнагрузочной травматизации мышечных волокон верхних и нижних конечностей. Зарегистрированные изменения у одного пациента отмечались в отдельных скелетных мышцах нижних конечностей и не приводили к возникновению клинической симптоматики.

Таким образом, разработанная и внедренная программа МР характеризовалась высоким профилем безопасности, что подтверждается как клиническими данными, так и нейровизуализационными биомаркерами.

ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования, посвященные МР пациентов с наследственными миопатиями, представлены преимущественно в зарубежной литературе. Большинство исследований методов МР характеризуется повышенным риском систематических ошибок, что связано с методологическими ограничениями, включая трудности реализации плацебо-контроля и ослепления участников. Значительная часть исследований преимущественно ориентирована на анализ механизмов воздействия на отдельные показатели функционального состояния организма и на выявление частных лечебных эффектов. Для достижения лучшего реабилитационного эффекта необходимо формирование комплекса методов МР, которые характеризуются наиболее высоким качеством с позиции доказательной медицины [50, 51, 64].

Персонализированная медицина в настоящее время рассматривается как методологическая основа концепции 4П-медицины, включающей предсказательный, профилактический, персонализированный и партнерский компоненты. Реализация данной модели обеспечивает не только индивидуализацию лечебной тактики, но и выстраивание партнерского взаимодействия между врачом и пациентом, что имеет существенное значение для повышения приверженности проводимой терапии [34, 142, 163].

Ряд ведущих исследователей связывает ключевые направления развития медицинской науки в предстоящем десятилетии с расширением клинического применения фармакогеномики, молекулярной диагностики, фармакогенетики и фармакопротеомики, а также с преодолением барьеров трансляции научных разработок в здравоохранение. Указанные предпосылки обусловили интенсивное становление трансляционной медицины, являющейся одной из ключевых основ персонализированного подхода к выбору лекарственной терапии [17, 198].

Не меньшую актуальность имеет и концепция персонализированной МР [48]. Персонализированная реабилитация относится к инновационным технологиям и к числу приоритетных современных направлений научно-технологического

развития (указ Президента Российской Федерации от 18.06.2024 № 529). Развитие и реализация данной концепции позволят значительно повысить качество оказываемой медицинской помощи пациентам при назначении лекарственных средств и медицинской реабилитации [16, 17].

Эффективность персонализированной МР ранее была продемонстрирована при широком спектре неврологических [4, 203, 260, 268], пульмонологических [45, 72, 154, 354], онкологических [25, 26] и ревматологических заболеваний [46]. Однако персонализированная МР пациентов с НМЗ в настоящее время изучена недостаточно [271, 310, 332], что определило актуальность и цель настоящего исследования.

Для обеспечения корректного применения комплекса РТ у пациентов с НМ требуется учитывать индивидуальные особенности состояния здоровья пациента, в частности – выраженность клинических и морфологических изменений. В настоящем исследовании выполнена апробация именно такого персонализированного подхода, реализованного в рамках научной проверки гипотезы о целесообразности персонализированной реабилитации пациентов с различными формами НМ.

В качестве основного методологического основания организации реабилитационного процесса рассматривается разработанная и научно аргументированная концепция персонализированной МР пациентов с НМ. Данная концепция основана на установлении взаимосвязей между результативностью МР и совокупностью клинических, инструментальных и антропометрических характеристик пациента.

Научное обоснование предложенной концепции позволило определить наиболее информативные детерминанты эффективности МР. В медицинском контексте под детерминантами понимают факторы, способные оказывать потенциальное влияние на состояние здоровья человека. В рамках настоящей работы к детерминантам отнесены клинические (тесты двигательных функций, динамометрия и др.) и антропометрические компоненты. Их взаимосвязанное влияние определяет интегральный эффект МР.

Определение указанных детерминант создает для практикующего врача основу для прогнозирования эффективности, аргументированного выбора РТ и разработки обоснованных стратегий МР у пациентов с НМ. В связи с этим выявление и оценка ДЭ МР у пациентов с НМ были организованы как последовательный исследовательский алгоритм, включавший несколько этапов.

На первом этапе был выполнен количественный и качественный наукометрический анализ (НМА) методов МР, применяемых у пациентов с различными формами НМ и описываемых в отечественных и зарубежных КИ и РКИ, с последующим выделением наиболее оптимальных из них для включения в комплекс РТ. Проведенный НМА продемонстрировал, что большинство КИ посвящено изучению эффективности различных комплексов физических упражнений на двигательные функции пациентов с НМ. Согласно данным мета-анализов [223, 263, 304] было выявлено, что комплекс РТ детей с НМ состоит из методов, имеющих наибольшую эффективность с позиции доказательной медицины, и включает в себя упражнения ЛФК – комплекс аэробных упражнений без отягощения, механокинезотерапию и дыхательную гимнастику. К дополнительным методам относят гидрокинезотерапию и упражнения на растягивание мышечно-сухожильного аппарата.

На втором этапе были сформулированы цель и задачи исследования, разработан его дизайн, а также определен комплекс методов для оценки клиничко-функциональных, инструментальных и лабораторных показателей. Также были отобраны опросники, позволяющие наиболее эффективно анализировать качество жизни и психофизическое состояние у данной категории пациентов. Выбор клиничко-функциональных методов оценки основывался на данных научных публикаций, в которых была продемонстрирована их валидность, способность отражать динамику состояния и клиническую значимость при обследовании пациентов с наследственными НМЗ [185, 245, 284].

На третьем этапе осуществлялось формирование обособленных нозологических выборок пациентов с учетом их генотипической, патогенетической

и клинической классификации. Комплексный анализ данных факторов позволил разделить пациентов с НМ на 3 подгруппы – МДД, КПМД и ВМ.

Задачей четвертого этапа являлась оценка изменений, возникающих у пациентов с различными формами НМ после проводимого курса МР. Для этого анализировали клинико-функциональные, инструментальные, лабораторные и психофизиологические показатели. По итогам проведенного исследования было установлено, что курс МР ассоциировался со значимым улучшением показателей функционального статуса, данных инструментального обследования и психофизиологических характеристик. Наиболее выраженные изменения характеризуются улучшением локомоторных функций и функций внешнего дыхания, а также снижением выраженности болевого синдрома, что ассоциируется с повышением качества жизни пациентов и формированием большей приверженности к дальнейшему проведению реабилитации.

Выявленная положительная динамика локомоторных и респираторных показателей согласуется с данными опубликованных исследований, в которых дозированные программы физических упражнений и гидрокинезотерапии сопровождалась улучшением показателей 6МТХ, тестов на время и функций внешнего дыхания у пациентов с различными формами НМ [121, 184, 200, 303, 338].

На пятом этапе алгоритма осуществлялось выявление потенциальных детерминант эффективности реабилитации. После определения уровня значимости различий исходных и конечных показателей, в качестве параметра-отклика для потенциальных ДЭ был избран 6МТХ.

У пациентов с МДД канонический корреляционный анализ показал сильные корреляционные связи дистанции 6МТХ с показателями других тестов двигательных функций, силы мышц нижних конечностей, данными опросников здоровья и качества жизни и заметную корреляцию с антропометрическими и демографическими характеристиками. Детерминантами эффективности у пациентов с МДД являются показатели силы разгибания в тазобедренном

суставе и подошвенного сгибания в голеностопном суставе, время подъема на 4 ступени, время бега на дистанцию 10 метров и время подъема с пола.

В группе пациентов с КПМД результаты канонического корреляционного анализа показали наличие сильной связи между дистанцией 6МТХ и показателями функциональных тестов на время, данными опросников состояния здоровья и качества жизни, а также силой мышц нижних конечностей. На основании полученных взаимосвязей в данной группе были определены три ДЭ МР, включающие количественные показатели – время бега на дистанцию 10 метров, время подъема с пола и сила сгибания в коленном суставе.

В группе пациентов с ВМ сильная и заметная корреляции были выявлены со следующими показателями – тестами двигательных функций, данными опросников здоровья и качества жизни, силой мышц нижних конечностей, показателями ФВД и антропометрическими показателями. Детерминанты эффективности проводимой МР у пациентов с ВМ включали время спуска и подъема на 4 ступени, рост, массу тела и силу сгибания в коленном суставе.

С целью определения механизмов реализации эффектов РТ у пациентов с НМ был проведен факторный анализ, направленный на оценку структуры взаимосвязей между исследуемыми переменными. Во всех трех клинических группах данный подход позволил выделить клинико-функциональный компонент, отражающий недостаточность локомоторных функций. Однако его положение в факторной структуре различалось в зависимости от нозологической группы.

Изменение архитектуры факторной модели у пациентов с НМ после курса МР характеризовалось увеличением вклада фактора клинико-функциональных показателей. Наибольшая динамика была отмечена в группах пациентов с КПМД и ВМ – повышение вклада до 57,0% и 61,7%, соответственно. У пациентов с МДД отмечено повышение вклада фактора до 33,9%.

Фактор «Психоэмоциональный статус и качество жизни» также значительно изменялся после курса МР во всех наблюдаемых группах, что происходило в первую очередь за счет улучшения показателей физического функционирования и компенсаторных механизмов. Было выявлено значимое перераспределение

нагрузочных признаков внутри данного фактора. После курса МР ведущими являлись психофизические характеристики и параметры, ассоциированные с качеством жизни больных.

В отличие от большинства опубликованных работ, в которых анализируются преимущественно отдельные корреляции между двигательными, инструментальными показателями и результатами анкетирования [97, 192, 244, 284], проведенный факторный анализ позволил охарактеризовать перестройку интегральной структуры клинико-функционального ответа на МР и выявить ведущие лечебные эффекты. Лечебный эффект у пациентов с НМ реализуется за счет улучшения локомоторных функций, биомеханики движений, а также повышения показателей мышечной силы, скорости и выносливости. Таким образом, применяемые РТ обладают локомоторно-корригирующим, респираторно-корригирующим, адаптационно-компенсаторным, тонизирующим, анксиолитическим и анальгезирующим лечебными эффектами.

Углубленный анализ внутрифакторной перестройки признаков позволил выявить, что у пациентов с МДД ведущими являются локомоторно-корригирующий и адаптационно-компенсаторный эффекты. Отличительной особенностью данной группы является конституционально-модулированный характер реабилитационного ответа, что отражается появлением после курса МР отдельного фактора антропометрических показателей, не присущего другим исследуемым группам.

У пациентов с КПМД ведущими являлись локомоторно-корригирующий, анксиолитический и респираторно-корригирующий лечебные эффекты, что отражает одновременное повышение двигательных и респираторных функциональных резервов.

У пациентов с ВМ ведущими являются локомоторно-корригирующий, тонизирующий и анальгезирующий эффекты. В данной группе реабилитационный ответ характеризуется наибольшим вкладом клинического фактора, выраженной связью показателей мышечной силы с функциональными двигательными тестами, а также более отчетливым снижением боли и дискомфорта, что позволяет рассматривать анальгезирующий эффект как наиболее выраженный для группы

пациентов с ВМ. Тонизирующий эффект реализуется за счет повышения психофизических показателей активности и самочувствия.

На седьмом этапе проводилась интегральная оценка эффективности и безопасности проводимого курса МР. Показатели эффективности МР у пациентов с МДД составили 76,3%, у пациентов с КПМД 91,5%, а у пациентов с ВМ – 84,4%.

Применяемые РТ характеризуются благоприятным профилем безопасности. Доля зарегистрированных НЯ легкой степени тяжести составила 91,7% в группе МДД, и 100% в группах КПМД и ВМ. Зарегистрированные НЯ имели транзиторный характер, не влияли на возможность продолжения реабилитационного курса и не сопровождалась необходимостью назначения сопутствующей терапии. Кроме того, они не приводили к последующему отказу пациентов либо их родителей или опекунов от продолжения реабилитационного курса.

По данным количественной МРТ у пациентов с НМ под воздействием комплекса РТ не было выявлено статистически значимого повышения показателей неспецифического воспаления в скелетных мышцах верхних и нижних конечностей. Изменения показателя не достигали клинически значимых критериев у большинства пациентов, а единичные зарегистрированные случаи повышения данного показателя в отдельных мышцах не были ассоциированы с клиническими проявлениями травматизации мышечных волокон, обусловленной избыточным воздействием при выполнении упражнений ЛФК. Использование МРТ мышц для такой задачи согласуется с данными других авторов, рассматривавших различные протоколы количественной МРТ как методы объективной оценки состояния скелетных мышц до и после реабилитационных или терапевтических воздействий [202, 237, 356].

Таким образом, персонализированная реабилитация пациентов с МДД, КПМД и ВМ является новым подходом к назначению РТ, основанным на комплексной оценке характеристик пациента, что позволяет прогнозировать выраженность лечебного эффекта и ожидаемое улучшение качества жизни детей. Прогностическая модель эффективности РТ у пациентов с НМ базируется на детерминантах эффективности – клинико-функциональных, инструментальных и антропометрических показателях.

ВЫВОДЫ

1. Концепция персонализированной медицинской реабилитации пациентов детского возраста с наследственными миопатиями определяет зависимость эффективности реабилитационных технологий от детерминант эффективности – двигательной активности пациента, механических свойств пораженных скелетных мышц и антропометрических характеристик пациента.

2. Наиболее эффективными методами медицинской реабилитации пациентов детского возраста с наследственными миопатиями являются аэробные физические упражнения, механокинезотерапия и дыхательная гимнастика, дополнительными – гидрокинезотерапия, упражнения на растяжение мышц и суставов, а также ортезирование.

3. Комплекс медицинской реабилитации улучшает локомоторные функции у пациентов с наследственными миопатиями: оптимизирует двигательные паттерны (при подъеме с пола, подъеме и спуске по лестнице, ходьбе и беге), повышает толерантность к физическим нагрузкам, увеличивает мышечную силу и скорость, улучшает функцию внешнего дыхания, что приводит к улучшению психофизического статуса и повышению качества жизни детей.

4. У пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна ведущими лечебными эффектами реабилитационных технологий являются локомоторно-корректирующий и адаптационно-компенсаторный эффекты, у пациентов с конечностно-поясными мышечными дистрофиями – локомоторно-корректирующий, анксиолитический и респираторно-корректирующий эффекты, а у пациентов с врожденными миопатиями наиболее выражены локомоторно-корректирующий, тонизирующий и анальгезирующий эффекты.

5. Наиболее благоприятный прогноз эффектов медицинской реабилитации выявлен у пациентов с 1-й степенью нарушений толерантности к субмаксимальной физической нагрузке: клинически значимые исходы медицинской реабилитации зарегистрированы у 93,2% пациентов с мышечной

дистрофией Дюшенна, у 100% пациентов с конечностно-поясными мышечными дистрофиями и у 95,8% пациентов с врожденными миопатиями.

6. Детерминантами эффективности медицинской реабилитации у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна являются сила разгибания в тазобедренном суставе и сила подошвенного сгибания в голеностопном суставе, время подъема на 4 ступени, время бега на дистанцию 10 метров и время подъема с пола. У пациентов с конечностно-поясными мышечными дистрофиями детерминантами эффективности являлись время бега на дистанцию 10 метров, время подъема с пола и сила сгибания в коленном суставе. У пациентов с врожденными миопатиями детерминантами эффективности являлись время спуска и подъема на 4 ступени, рост, масса тела и сила сгибания в коленном суставе.

7. Наибольшая эффективность медицинской реабилитации была установлена у пациентов с конечностно-поясными мышечными дистрофиями и составила 91,5%. У пациентов с врожденными миопатиями данный показатель достигал 84,4%. В группе пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна эффективность проведенных реабилитационных мероприятий составила 76,3%.

8. Применяемые реабилитационные технологии характеризовались благоприятным профилем безопасности. Доля зарегистрированных нежелательных явлений легкой степени тяжести была равна 91,7% в группе мышечной дистрофии Дюшенна и 100% в группах конечностно-поясных мышечных дистрофий и врожденных миопатий.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Формирование программ медицинской реабилитации у пациентов с наследственными миопатиями должно осуществляться на основе алгоритма, предусматривающего последовательное прохождение взаимосвязанных этапов: проведение наукометрического анализа для выявления эффективных реабилитационных технологий, последующее формирование их комплекса, оценку клинического статуса и инструментальных показателей, выявление детерминант эффективности, оценку их вклада в формирование лечебных эффектов и последующее итоговое определение эффективности медицинской реабилитации.

2. Реабилитационная программа детей с наследственными миопатиями должна рассматриваться как комплекс упражнений, в основу которого входят динамические аэробные упражнения, механокинезотерапия, упражнения, направленные на улучшение равновесия, амортизационной функции стоп и укрепление стабилизирующих мышц туловища, коррекцию статического стереотипа, а также дыхательная гимнастика. Занятия проводятся 3 раза в неделю по 60 минут. Интенсивность физической нагрузки определяется индивидуально с учетом функционального резерва сердца.

3. Гидрокинезотерапия у пациентов с различными формами наследственных миопатий предусматривает комплекс занятий в бассейне, включающий аэробные динамические упражнения с применением спортивного инвентаря, тренировку равновесия, растяжение мышечно-сухожильного аппарата и дыхательную гимнастику с погружением. Рекомендуемая температура воды составляет +32 °С. Занятия проводятся 3 раза в неделю по 60 минут. Интенсивность физической нагрузки определяется индивидуально с учетом функционального резерва сердца.

4. Для комплексной оценки безопасности выполняемых курсов лечебной физкультуры и гидрокинезотерапии у пациентов детского возраста с наследственными миопатиями рекомендуется сочетанная оценка клинических, лабораторных (определение активности креатинфосфокиназы,

лактатдегидрогеназы в биохимическом анализе крови) и нейровизуализационных маркеров – количественная оценка выраженности неспецифической воспалительной активности на основании результатов количественной магнитно-резонансной томографии.

5. Эффективность медицинской реабилитации у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна определяется рядом ключевых детерминант эффективности: силой разгибания в тазобедренном суставе и подошвенного сгибания в голеностопном суставе, временем подъема на 4 ступени, временем бега на дистанцию 10 метров и временем подъема с пола.

6. У пациентов с конечностно-поясными мышечными дистрофиями эффективность реабилитации в наибольшей степени определяется показателями локомоторной функции и мышечной силы, среди которых ведущими являются время выполнения бега на 10 метров, время подъема с пола и сила сгибания в коленном суставе.

7. Для пациентов с врожденными миопатиями ведущими детерминантами эффективности медицинской реабилитации служат показатели тестов на время – подъема и спуска по лестнице на 4 ступени, рост, масса тела и сила сгибания в коленном суставе.

8. Для пациентов с наследственными миопатиями, способных к самостоятельному передвижению, критерием оценки результата медицинской реабилитации должна служить толерантность к субмаксимальной физической нагрузке.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Научное обоснование и формирование программ МР для пациентов с НМ на неамбулаторных стадиях заболевания и определение детерминант их эффективности с учетом результатов комплексной оценки сердечно-сосудистой и дыхательной систем, выраженности скелетных деформаций, а также степени фиброзно-жирового замещения мышц верхних конечностей и туловища.

2. Формирование программ МР для пациентов раннего детского возраста с НМ различной тяжести, включая оценку применимости клинических и инструментальных методов оценки, а также выделение ДЭ МР с учетом возрастных особенностей данной категории пациентов.

3. С учетом высокой генетической гетерогенности, поиск детерминант эффективности, обусловленных особенностями мутаций и морфологических изменений скелетных мышц у пациентов с различными формами миопатий.

4. Разработка нейровизуализационных методов селективного разделения сигнала от жировой и фиброзной тканей в скелетных мышцах с целью изучения патогенетических особенностей динамики повреждения скелетных мышц на различных этапах прогрессирования наследственных миопатий и возможной дальнейшей разработки методов терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
АТФ	—	аденозинтрифосфат
БД	—	база данных
ВАШ	—	визуальная аналоговая шкала
ВМ	—	врожденная миопатия
ВМД	—	врожденная мышечная дистрофия
ДИ	—	доверительный интервал
ДРЛЖ	—	диастолический размер левого желудочка
ДЭ	—	детерминанты эффективности
ЗСЛЖ	—	задняя стенка левого желудочка
ИМТ	—	индекс массы тела
ИРК	—	индивидуальная регистрационная карта
ИФРС	—	индивидуальный функциональный резерв сердца
КИ	—	клиническое исследование
КДЦ	—	консультативно-диагностический центр
КПМД	—	конечностно-поясная мышечная дистрофия
КПТ	—	когнитивно-поведенческая терапия
КФК	—	креатинфосфокиназа
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛДФ	—	линейная дискриминантная функция
ЛЛПМД	—	лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия
ЛФК	—	лечебная физкультура

МДБ	— мышечная дистрофия Беккера
МДД	— мышечная дистрофия Дюшенна
МЖП	— межжелудочковая перегородка
МКБ	— международная классификация болезней
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МР	— медицинская реабилитация
НМ	— наследственная миопатия
НМА	— наукометрический анализ
НМЗ	— нервно-мышечные заболевания
НЯ	— нежелательное явление
ОФВ1	— объем форсированного выдоха за первую секунду
ПМД	— прогрессирующая мышечная дистрофия
ПСВ	— пиковая скорость выдоха
РКИ	— рандомизированное клиническое исследование
РС	— разность средних
РТ	— реабилитационные технологии
САН	— самочувствие, активность, настроение
СМА	— спинальная мышечная атрофия
СНЯ	— серьезное нежелательное явление
СРЛЖ	— систолический размер левого желудочка
СО	— стандартное отклонение
T1-ВИ	— T1 взвешенные изображения
T2-ВИ	— T2 взвешенные изображения
ФВД	— функции внешнего дыхания
ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких

ФК	– функциональный класс
ФВ	– фракция выброса
ФУ	– фракция укорочения
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– Эхокардиография
6MTX	– 6-минутный тест ходьбы
AFO	– ankle foot orthosis (ортез на голеностопный сустав и стопу)
BMD	– Becker muscular dystrophy (мышечная дистрофия Беккера)
CTCAE	– Common Terminology Criteria for Adverse Events (общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений)
DMD	– Duchenne muscular dystrophy (мышечная дистрофия Дюшенна)
EQ-5D	– EuroQol 5-dimensions (европейский опросник качества жизни по 5 измерениям)
KAFO	– knee ankle foot orthosis (ортез на коленный сустав, голеностопный сустав и стопу)
LGMD	– limb girdle muscular dystrophy (конечностно-поясные мышечные дистрофии)
MCID	– minimal clinically important difference (минимальное клинически значимое различие)
MEP	– maximum expiratory pressure (максимальное экспираторное давление)
MFM	– Motor Function Measure (шкала оценки двигательных функций)
MIP	– maximum inspiratory pressure (максимальное инспираторное давление)
MLPA	– multiplex ligation-dependent probe amplification (мультиплексная

лигазозависимая амплификация зондов)

NGS	– next generation sequencing (секвенирование нового поколения)
MSME	– multi slice multi echo (мультисрезовая многоэховая последовательность)
NSAA	– North Star Ambulatory Assessment (шкала амбулаторной оценки Северная Звезда)
PODCI	– Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (педиатрический опросник оценки исходов)
STIR	– Short Tau Inversion Recovery (инверсия-восстановление с коротким временем релаксации)
TE	– echo time (время эхо)
wT2	– water T2 (T2-релаксация воды)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаимов, Д. А. Принципы персонализированной медицины и современные фармацевтические технологии в оптимизации леводопаминотерапии болезни Паркинсона / Д. А. Абаимов, Е. Ю. Федотова, В. В. Полещук [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 73-82.
2. Абдрахманова, Ж. Клинико-диагностические аспекты верификации мышечной дистрофии Дюшенна / Ж. Абдрахманова // Клиническая медицина Казахстана. – 2012. – Т. 26, № 4. – С. 97-100.
3. Архипова, Е. Н. Поражения сердца при нервно-мышечных заболеваниях у детей / Е. Н. Архипова // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 10-15.
4. Ашрафова, У. Ш. Персонализированный подход к применению методов роботизированной механотерапии у детей с церебральным параличом разных возрастных групп: обзор литературы / У. Ш. Ашрафова, О. С. Куприянова, Е. К. Кармазина [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20, № 6. – С. 588-596.
5. Бадалян, Л. О. Детская неврология / Л. О. Бадалян. – Москва : Медицина, 1984. – 576 с.
6. Баранич, Т. И. Конечностно-поясная прогрессирующая мышечная дистрофия типа 2А (кальпаинопатия) / Т. И. Баранич, С. Б. Артемьева, Н. В. Клейменова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 69-74.
7. Боткин, С. П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции / С. П. Боткин. – Москва : Медгиз, 1950. – Т. 1. – 181 с.
8. Вельтищев, Ю. Е. Наследственные болезни нервной системы / Ю. Е. Вельтищев, П. А. Темин. – Москва : Медицина, 1998. – 496 с.
9. Влодавец, Д. В. Диагностические возможности МРТ мышц при нервно-мышечных заболеваниях / Д. В. Влодавец, Д. О. Казаков // Неврологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 4-12.

10. Гехт, Б. М. Нервно-мышечные болезни / Б. М. Гехт, Н. А. Ильина. – Москва : Медицина, 1982. – 352 с.
11. Гремякова, Т. А. Мышечная дистрофия Дюшенна – молекулярный патогенез и противовоспалительная фармакотерапия ингибиторами NF-κB / Т. А. Гремякова, Н. Н. Савва // Pallium: паллиативная и хосписная помощь. – 2019. – № 2 (3). – С. 17-24.
12. Гремякова, Т. А. Ранняя диагностика миодистрофии Дюшенна: актуальность, проблемы, возможности и перспективы / Т. А. Гремякова, О. И. Гремякова, Е. В. Зинина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, № 3. – С. 96-110.
13. Гришина, Д. А. Наследственная прогрессирующая пояснично-конечностная мышечная дистрофия 2А типа (кальпаинопатия): клинический случай / Д. А. Гришина, Н. А. Супонева, В. В. Шведков [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 42-47.
14. Грознова, О. С. Поражение сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна: особенности диагностики, наблюдения и лечения / О. С. Грознова, Д. В. Влодавец, С. Б. Артемьева // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 95-102.
15. Дадали, Е. Л. Мерозин-дефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А) / Е. Л. Дадали, Г. Е. Руденская, О. А. Щагина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 3. – С. 83-89.
16. Дедов, И. И. Персонализированная медицина / И. И. Дедов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, № 1. – С. 61-70.
17. Дедов, И. И. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы / И. И. Дедов, А. Н. Тюльпаков, В. П. Чехонин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 12. – С. 4-12.
18. Дедов, И. И. Перспективы создания Национального центра персонализированной медицины эндокринных заболеваний / И. И. Дедов,

Н. Г. Мокрышева, М. В. Шестакова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 1. – С. 13-19.

19. Доскин, В. А. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния / В. А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, М. П. Мирошников [и др.] // Вопросы психологии. – 1973. – № 6. – С. 141-145.

20. Зирин, А. Г. Федеральный проект как катализатор развития высокотехнологичной персонализированной онкологической помощи в регионе / А. Г. Зирин, Е. А. Румянцева, А. В. Шейко [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3S1. – С. 12-15.

21. Исабекова, П. Ш. Наследственная прогрессирующая пояснично-конечностная мышечная дистрофия 2L типа (аноктаминопатия) / П. Ш. Исабекова, Т. М. Алексеева // Современные проблемы науки и образования. – 2020.

22. Казаков, В. М. Врожденные миопатии. Обзор клинико-генетических и морфологических особенностей отдельных форм / В. М. Казаков, Д. И. Руденко, Т. Р. Стучевская [и др.] // Неврологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 9-15.

23. Казаков, В. М. Конечностно-поясничная мышечная дистрофия типа 2A (КПМД2A) – кальпаинопатия. Описание случая / В. М. Казаков, Д. И. Руденко, В. О. Колынин [и др.] // Неврологический журнал. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 27-32.

24. Каспаров, Б. С. Исследование эффективности персонализированной реабилитации больных операбельным раком предстательной железы / Б. С. Каспаров, Д. В. Ковлен, Т. Ю. Семиглазова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 3. – С. 422-428.

25. Каспаров, Б. С. Комплексный анализ эффективности персонализированных программ реабилитации больных раком молочной железы / Б. С. Каспаров, Д. В. Ковлен, Т. Ю. Семиглазова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2023. – Т. 100, № 2. – С. 31-38.

26. Каспаров, Б. С. Персонализированная реабилитация больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии: сравнительный анализ показателей уродинамики / Б. С. Каспаров, Д. В. Ковлен,

Т. Ю. Семиглазова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 23-30.

27. Китаева, В. Е. Прогрессирующие мышечные дистрофии / В. Е. Китаева, А. С. Котов, М. С. Бунак // Российский неврологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 43-57.

28. Ключкова, О. А. Мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А): клинический пример врожденной мышечной дистрофии с вовлечением центральной нервной системы / О. А. Ключкова, А. Л. Куренков, А. М. Мамедъяров // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 81-87.

29. Колпачкова, Е. В. Персонализированная медицина в кардиологии: состояние проблемы и перспективы / Е. В. Колпачкова, А. А. Соколова, Д. А. Напалков // Медицинский совет. – 2017. – № 12. – С. 162-168.

30. Курушко, Т. В. Ламин А/С-ассоциированная дилатационная кардиомиопатия: вариабельность клинических проявлений / Т. В. Курушко, Т. Г. Вайханская, А. Г. Булгак [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2018. – Т. 10, № 6. – С. 892-903.

31. Мамедов, С. А. Классификация физических упражнений / С. А. Мамедов // Инновационная наука. – 2024. – № 6-2. – С. 166-167.

32. Маткеева, А. Т. Врожденная мышечная дистрофия Ульриха I: сравнительное клиническое наблюдение двух родственных случаев / А. Т. Маткеева, У. Н. Эркинбек, Т. Ф. Рафиков // Здоровье матери и ребенка. – 2025. – № 1. – С. 12-19.

33. Мирошниченко, И. И. Методические основы персонализированной медицины / И. И. Мирошниченко, С. Н. Птицина, А. Н. Симонов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2014. – № 3 (17). – С. 18-24.

34. Мокрышева, Н. Г. Персонализированная медицина – этапы формирования концепции и пути практической ее реализации / Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко // Российский журнал персонализированной медицины. – 2021. – Т. 1, № 1. – С. 34-42.

35. Монахова, А. В. Особенности генетической диагностики мерозин-дефицитной мышечной дистрофии (клинический случай) / А. В. Монахова, Д. В. Влодавец, И. В. Канивец // Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2024. – Т. 5, № 4. – С. 218-224.

36. Монахова, А. В. Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия: патогенез, клинические проявления и стратегии терапии / А. В. Монахова, Д. В. Влодавец, Н. Н. Заваденко [и др.] // Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2020. – Т. 1, № 3. – С. 159-168.

37. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года : Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 // Официальный интернет-портал правовой информации : [сайт]. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001201805070038> (дата обращения: 01.06.2025).

38. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» : Постановление Правительства Российской Федерации от 26.12.2017 № 1640 // Официальный интернет-портал правовой информации : [сайт]. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001201712290017> (дата обращения: 01.09.2025).

39. Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины : Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.04.2018 № 186 // ГАРАНТ.РУ : [сайт]. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/> (дата обращения: 01.09.2025).

40. Об утверждении Концепции развития в Российской Федерации системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов, в том числе детей-инвалидов, на период до 2025 года : Распоряжение Правительства Российской Федерации от 18.12.2021 № 3711-р // Официальный интернет-портал правовой информации : [сайт]. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202112280026> (дата обращения: 01.09.2025).

41. Об утверждении плана основных мероприятий, проводимых в рамках Десятилетия детства, на период до 2027 года : Распоряжение Правительства

Российской Федерации от 23.01.2021 № 122-р // КонсультантПлюс : [сайт]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_375249/ (дата обращения: 01.09.2025).

42. Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации : Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н : ред. от 28.09.2023 // КонсультантПлюс : [сайт]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324276/ (дата обращения: 01.09.2025).

43. Об утверждении приоритетных направлений научно-технологического развития и перечня важнейших наукоемких технологий : Указ Президента Российской Федерации от 18.06.2024 № 529 // Официальный интернет-портал правовой информации : [сайт]. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202406180018> (дата обращения: 01.06.2025).

44. Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года : Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28.12.2012 № 2580-р // КонсультантПлюс : [сайт]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140249/ (дата обращения: 01.09.2025).

45. Овчаренко, С. И. Персонализированный подход к легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких / С. И. Овчаренко, Б. А. Волель, Я. К. Галецкайте // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 3. – С. 18-23.

46. Паникар, В. И. Персонализированная программа реабилитации пациентов старшего возраста с остеоартритом / В. И. Паникар, Е. И. Коршун, С. Г. Аникин [и др.] // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 69-74.

47. Пономарева, И. А. Физиология физической культуры и спорта (физиологические основы мышечной деятельности) : учебное пособие /

И. А. Пономарева, В. В. Хренкова; Южный федеральный университет. – Ростов-на-Дону : Издательство Южного федерального университета, 2015. – 122 с.

48. Пономаренко, Г. Н. Концепция трансляционной медицины в физиотерапии и реабилитации / Г. Н. Пономаренко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 4-12.

49. Пономаренко, Г. Н. Медицинская реабилитация : учебник / Г. Н. Пономаренко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 368 с.

50. Пономаренко, Г. Н. Физическая и реабилитационная медицина: фундаментальные основы и клиническая практика / Г. Н. Пономаренко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 284-289.

51. Пономаренко, Г. Н. Физические методы лечения : справочник / Г. Н. Пономаренко. – 5-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург : Модерн, 2024. – 294 с.

52. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера: клинические рекомендации / Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России, Российская ассоциация педиатрических центров, РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным заболеваниям», Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи, Национальная ассоциация детских реабилитологов. – 2023. – URL: <https://praesens.ru/rubricator/klinicheskie-rekomendatsii/34e99bdb-eec7-48dd-83f7-bdc44025e666/> (дата обращения: 11.09.2025).

53. Родичкин, П. В. Физиологическая характеристика классификаций физических упражнений / П. В. Родичкин // Психофармакология и биологическая наркология. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 623-625.

54. Рыжкова, О. П. Клинико-генетические характеристики поясно-конечностной прогрессирующей мышечной дистрофии типа 2А / О. П. Рыжкова, Д. С. Билева, Е. Л. Дадали [и др.] // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 9, № 11 (101). – С. 3-10.

55. Рыжкова, О. П. Клинико-генетический анализ поясно-конечностной мышечной дистрофии 2I типа / О. П. Рыжкова, И. В. Шаркова, Е. Л. Дадали [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 6. – С. 55-59.

56. Сахарова, Е. В. Применение физических факторов в реабилитации детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями / Е. В. Сахарова, О. М. Конова // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 282.

57. Свистильник, В. А. Диагностика и современные подходы в терапии прогрессирующих мышечных дистрофий у детей / В. А. Свистильник // Современная педиатрия. – 2019. – № 1 (97). – С. 138-141.

58. Сивицкая, Л. Н. Клинический случай поздней диагностики мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса, ассоциированной с мутацией в гене LMNA / Л. Н. Сивицкая, Т. Г. Вайханская, Н. Г. Даниленко [и др.] // Медицинская генетика. – 2016. – Т. 15, № 8 (170). – С. 33-35.

59. Сидорова, О. П. Новая классификация поясно-конечностной мышечной дистрофии / О. П. Сидорова, А. С. Котов, М. С. Бунак [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 10-16.

60. Соколова, М. Г. Патогенез когнитивных расстройств при мышечной дистрофии Дюшенна / М. Г. Соколова, С. В. Лобзин, О. А. Никишина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 12. – С. 78-84.

61. Татаурщикова, Н. С. Персонализированная иммунотерапия: в фокусе часто и длительно болеющий ребенок / Н. С. Татаурщикова // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – № 3. – С. 50-54.

62. Федеральная служба государственной статистики : [сайт]. – 2022. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13964> (дата обращения: 01.06.2025).

63. Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. В. И. Гузевой. – Москва : Специальное издательство медицинских книг, 2016. – 656 с.

64. Физическая и реабилитационная медицина : национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. Н. Пономаренко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 704 с.

65. Чаусова, П. А. Клинико-генетическая характеристика врожденных мышечных дистрофий (часть 1) / П. А. Чаусова, О. П. Рыжкова, А. В. Поляков // Нервно-мышечные болезни. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 10-21.

66. Чаусова, П. А. Клинико-генетическая характеристика врожденных мышечных дистрофий (часть 2) / П. А. Чаусова, О. П. Рыжкова, А. В. Поляков // Нервно-мышечные болезни. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 12-21.

67. Чаусова, П. А. Врожденная мерозин-дефицитная мышечная дистрофия: от диагностики к перспективам лечения / П. А. Чаусова, Т. Б. Миловидова, М. В. Булах [и др.] // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21, № 10. – С. 60-64.

68. Черкашина, И. В. Персонализированная реабилитация больных с заболеваниями суставов : автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук : 14.03.11 / Черкашина Ирина Викторовна ; Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2017.

69. Шаркова, И. В. Сравнительный анализ особенностей фенотипов двух распространенных генетических вариантов поясно-конечностной мышечной дистрофии / И. В. Шаркова, Е. Л. Дадали, И. В. Угаров [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 42-49.

70. Шнайдер, Н. А. Конечностно-поясная мышечная дистрофия с аутосомно-доминантным типом наследования: пельвиофemorальная форма Лейдена-Мебиуса / Н. А. Шнайдер, Т. Я. Николаева, Е. Н. Борова [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2013. – № 1. – С. 46-61.

71. Щербакова, М. А. Методы реабилитации при прогрессирующих поясно-конечностных мышечных дистрофиях в условиях санатория / М. А. Щербакова // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10, № 5. – С. 83-85.

72. Юбицкая, Н. С. Комплексная персонализированная реабилитация пациентов с постковидным синдромом / Н. С. Юбицкая, А. В. Юренко,

Н. Г. Косьяненко [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2023. – № 4. – С. 32-36.

73. Carlier, R. МРТ мышц, МРТ всего тела в диагностике и динамическом наблюдении пациентов с нервно-мышечными заболеваниями / R. Carlier // Нервно-мышечные болезни. – 2014. – № 2. – С. 16-26.

74. Rivier, F. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика / F. Rivier, P. Meyer, U. Walther-Louvie [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 6-20.

75. Urtizberea, J. A. Дисферлинопатии: проблема за пределами дистальных миопатий / J. A. Urtizberea // Нервно-мышечные болезни. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 20-28.

76. Adamchuk, N. M. Analysis of psycho-emotional state and the severity of asthenic syndrome in children with acute leukemia after the first stage of chemotherapy / N. M. Adamchuk, O. Y. Sorokina // Wiadomosci Lekarskie. – 2019. – Vol. 72, № 8. – P. 1460-1462.

77. Agarwala, P. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement / P. Agarwala, S. H. Salzman // Chest. – 2020. – Vol. 157, № 3. – P. 603-611.

78. Aivazoglou, L. U. Whole-Body MRI in Limb Girdle Muscular Dystrophy Type R1/2A: Correlation With Clinical Scores / L. U. Aivazoglou, J. B. Guimarães, M. A. F. Costa [et al.] // Muscle & Nerve. – 2022. – Vol. 66, № 4. – P. 471-478.

79. Albayda, J. Muscle imaging in myositis: MRI, US, and PET / J. Albayda, G. Demonceau, P. G. Carlier // Best Practice & Research. Clinical Rheumatology. – 2022. – Vol. 36, № 2. – Article 101765.

80. Alemdaroğlu, I. Different types of upper extremity exercise training in Duchenne muscular dystrophy: effects on functional performance, strength, endurance, and ambulation / I. Alemdaroğlu, A. Karaduman, Ö. T. Yilmaz [et al.] // Muscle & Nerve. – 2015. – Vol. 51, № 5. – P. 697-705.

81. Alic, L. Using MRI to quantify skeletal muscle pathology in Duchenne muscular dystrophy: a systematic mapping review / L. Alic, J. F. Griffin 4th, A. Eresen [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 2021. – Vol. 64, № 1. – P. 8-22.
82. Alonso-Pérez, J. Clinical and genetic spectrum of a large cohort of patients with δ -sarcoglycan muscular dystrophy / J. Alonso-Pérez, L. González-Quereda, C. Bruno [et al.] // *Brain*. – 2022. – Vol. 145, № 2. – P. 596-606.
83. Amburgey, K. Genotype-phenotype correlations in recessive RYR1-related myopathies / K. Amburgey, A. Bailey, J. H. Hwang [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2013. – Vol. 8. – Article 117.
84. Andersen, G. Aerobic training and postexercise protein in facioscapulohumeral muscular dystrophy: RCT study / G. Andersen, K. P. Prahm, J. R. Dahlqvist [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 85, № 5. – P. 396-403.
85. Andersen, G. High-intensity interval training in facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1: a randomized clinical trial / G. Andersen, K. Heje, A. E. Buch [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2017. – Vol. 264, № 6. – P. 1099-1106.
86. Angelini, C. LGMD. Identification, description and classification / C. Angelini // *Acta Myologica*. – 2020. – Vol. 39, № 4. – P. 207-217.
87. Ankala, A. A comprehensive genomic approach for neuromuscular diseases gives a high diagnostic yield / A. Ankala, C. da Silva, F. Gualandi [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2015. – Vol. 77, № 2. – P. 206-214.
88. Anthony, K. Dystrophin quantification and clinical correlations in Becker muscular dystrophy: implications for clinical trials / K. Anthony, S. Cirak, S. Torelli [et al.] // *Brain*. – 2011. – Vol. 134, № 12. – P. 3547-3559.
89. Aprile, I. Balance and walking involvement in facioscapulohumeral dystrophy: a pilot study on the effects of custom lower limb orthoses / I. Aprile, C. Bordieri, A. Gilardi [et al.] // *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. – 2013. – Vol. 49, № 2. – P. 169-178.
90. Archibald, K. C. A study of contractures in muscular dystrophy / K. C. Archibald, P. J. Vignos Jr. // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 1959. – Vol. 40. – P. 150-157.

91. Ardisson, A. SEPN1-related myopathy in three patients: novel mutations and diagnostic clues / A. Ardisson, C. Bragato, F. Blasevich [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2016. – Vol. 175, № 8. – P. 1113-1118.

92. Awano, H. FKRP mutations cause congenital muscular dystrophy 1C and limb-girdle muscular dystrophy 2I in Asian patients / H. Awano, Y. Saito, M. Shimizu [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2021. – Vol. 92. – P. 215-221.

93. Azzabou, N. Validation of a generic approach to muscle water T2 determination at 3T in fat-infiltrated skeletal muscle / N. Azzabou, P. Loureiro de Sousa, E. Caldas [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2015. – Vol. 41, № 3. – P. 645-653.

94. Bähr, M. Über die systemmedizinische Analyse zur personalisierten Neurologie = From systems medicine to personalized neurology / M. Bähr // *Der Nervenarzt*. – 2021. – Vol. 92, № 10. – P. 975-976.

95. Balistreri, C. R. Towards personalized management of myasthenia gravis phenotypes: from the role of multi-omics to the emerging biomarkers and therapeutic targets / C. R. Balistreri, C. Vinciguerra, D. Magro [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2024. – Vol. 23, № 12. – Article 103669.

96. Bankolé, L. C. Safety and efficacy of a 6-month home-based exercise program in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy: a randomized controlled trial / L. C. Bankolé, G. Y. Millet, J. Temesi [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, № 31. – Article e4497.

97. Barnard, A. M. Skeletal muscle magnetic resonance biomarkers correlate with function and sentinel events in Duchenne muscular dystrophy / A. M. Barnard, R. J. Willcocks, E. L. Finanger [et al.] // *PLOS ONE*. – 2018. – Vol. 13, № 3. – Article e0194283.

98. Barthélémy, F. Personalized gene and cell therapy for Duchenne Muscular Dystrophy / F. Barthélémy, N. Wein // *Neuromuscular Disorders*. – 2018. – Vol. 28, № 10. – P. 803-824.

99. Batti Angulski, A. Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies / A. Batti Angulski, N. Hosny, H. Cohen [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2023. – Vol. 14. – Article 1183101.

100. Bekkelund, S. I. Leisure physical exercise and creatine kinase activity. The Tromsø study / S. I. Bekkelund // *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. – 2020. – Vol. 30, № 12. – P. 2437-2444.

101. Bello, L. DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study / L. Bello, L. P. Morgenroth, H. Gordish-Dressman [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87, № 4. – P. 401-409.

102. Bello, L. Is it time for genetic modifiers to predict prognosis in Duchenne muscular dystrophy? / L. Bello, E. P. Hoffman, E. Pegoraro // *Nature Reviews Neurology*. – 2023. – Vol. 19, № 7. – P. 410-423.

103. Bendixen, R. M. Participation in daily life activities and its relationship to strength and functional measures in boys with Duchenne muscular dystrophy / R. M. Bendixen, D. J. Lott, C. Senesac [et al.] // *Disability and Rehabilitation*. – 2014. – Vol. 36, № 22. – P. 1918-1923.

104. Benemei, S. If you cannot measure it, you cannot improve it. Outcome measures in Duchenne Muscular Dystrophy: current and future perspectives / S. Benemei, F. Gatto, L. Boni [et al.] // *Acta Neurologica Belgica*. – 2025. – Vol. 125, № 1. – P. 1-12.

105. Bertini, E. Congenital muscular dystrophies: a brief review / E. Bertini, A. D'Amico, F. Gualandi [et al.] // *Seminars in Pediatric Neurology*. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 277-288.

106. Bhamidipati, K. Precision medicine in rheumatoid arthritis / K. Bhamidipati, K. Wei // *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*. – 2022. – Vol. 36, № 1. – Article 101742.

107. Bidanset, D. J. Binding of the proteoglycan decorin to collagen type VI / D. J. Bidanset, C. Guidry, L. C. Rosenberg // *Journal of Biological Chemistry*. – 1992. – Vol. 267. – P. 5250-5266.

108. Birnkrant, D. J. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management / D. J. Birnkrant, K. Bushby, C. M. Bann [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. 251-267.
109. Bladen, C. L. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations / C. L. Bladen, D. Salgado, S. Monges [et al.] // *Human Mutation*. – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 395-402.
110. Blake, D. J. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle / D. J. Blake, A. Weir, S. E. Newey [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2002. – Vol. 82, № 2. – P. 291-329.
111. Boffetta, P. Application of P4 (Predictive, Preventive, Personalized, Participatory) approach to occupational medicine / P. Boffetta, G. Collatuzzo // *La Medicina del Lavoro*. – 2022. – Vol. 113, № 1. – Article e2022009.
112. Bolano-Díaz, C. MRI for the diagnosis of limb girdle muscular dystrophies / C. Bolano-Díaz, J. Verdú-Díaz, J. Díaz-Manera // *Current Opinion in Neurology*. – 2024. – Vol. 37, № 5. – P. 536-548.
113. Bonaldo, P. Structural and functional features of the alpha 3 chain indicate a bridging role for chicken collagen VI in connective tissues / P. Bonaldo, V. Russo, F. Bucciotti [et al.] // *Biochemistry*. – 1990. – Vol. 29, № 5. – P. 1245-1254.
114. Bonati, U. Quantitative muscle MRI: a powerful surrogate outcome measure in Duchenne muscular dystrophy / U. Bonati, P. Hafner, S. Schädelin [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2015. – Vol. 25, № 9. – P. 679-685.
115. Bonkhoff, A. K. Precision medicine in stroke: towards personalized outcome predictions using artificial intelligence / A. K. Bonkhoff, C. Grefkes // *Brain*. – 2022. – Vol. 145, № 2. – P. 457-475.
116. Bönnemann, C. G. The collagen VI-related myopathies Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy / C. G. Bönnemann // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2011. – Vol. 101. – P. 81-96.

117. Bouchard, C. Limb-Girdle Muscular Dystrophies Classification and Therapies / C. Bouchard, J. P. Tremblay // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 14. – Article 4769.
118. Bouma, S. Respiratory features of centronuclear myopathy in the Netherlands / S. Bouma, N. Cobben, K. Bouman [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2023. – Vol. 33, № 7. – P. 580-588.
119. Brun, B. N. Childhood activity on progression in limb girdle muscular dystrophy 2I / B. N. Brun, S. R. Mockler, K. M. Laubscher [et al.] // Journal of Child Neurology. – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 204-209.
120. Brunton, L. K. Description of exercise participation of adolescents with cerebral palsy across a 4-year period / L. K. Brunton, D. J. Bartlett // Pediatric Physical Therapy. – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 180-187.
121. Bulut, N. The effect of aerobic training on motor function and muscle architecture in children with Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled study / N. Bulut, A. Karaduman, İ. Alemdaroğlu-Gürbüz [et al.] // Clinical Rehabilitation. – 2022. – Vol. 36, № 8. – P. 1062-1071.
122. Burakiewicz, J. Quantifying fat replacement of muscle by quantitative MRI in muscular dystrophy / J. Burakiewicz, C. D. J. Sinclair, D. Fischer [et al.] // Journal of Neurology. – 2017. – Vol. 264, № 10. – P. 2053-2067.
123. Bushby, K. M. Collagen type VI myopathies / K. M. Bushby, J. Collins, D. Hicks // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2014. – Vol. 802. – P. 185-199.
124. Butterfield, R. J. Congenital muscular dystrophy and congenital myopathy / R. J. Butterfield // Continuum. – 2019. – Vol. 25, № 6. – P. 1640-1661.
125. Caggiano, S. Diaphragmatic dysfunction in SEPN1-related myopathy / S. Caggiano, S. Khirani, I. Dabaj [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2017. – Vol. 27, № 8. – P. 747-755.
126. Cardamone, M. Inherited myopathies and muscular dystrophies / M. Cardamone, B. T. Darras, M. M. Ryan // Seminars in Neurology. – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 250-259.

127. Carlier, P. G. Global T2 versus water T2 in NMR imaging of fatty infiltrated muscles: different methodology, different information and different implications / P. G. Carlier // *Neuromuscular Disorders*. – 2014. – Vol. 24, № 5. – P. 390-392.

128. Carlier, P. G. Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy as an outcome measure for clinical trials / P. G. Carlier, B. Marty, O. Scheidegger [et al.] // *Journal of Neuromuscular Diseases*. – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 1-28.

129. Carlton, J. Measuring carer quality of life in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review of the reliability and validity of self-report instruments using COSMIN / J. Carlton, P. A. Powell; Project HERCULES Carer Group // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2022. – Vol. 20, № 1. – Article 57.

130. Carroll, K. The effects of calf massage in boys with Duchenne muscular dystrophy: a prospective interventional study / K. Carroll, E. M. Yiu, M. M. Ryan // *Disability and Rehabilitation*. – 2021. – Vol. 43. – P. 3803-3809.

131. Case, L. E. Rehabilitation management of the patient with Duchenne muscular dystrophy / L. E. Case, S. D. Apkon, M. Eagle [et al.] // *Pediatrics*. – 2018. – Vol. 142, Suppl. 2. – P. S17-S33.

132. Cejudo, P. Exercise training in mitochondrial myopathy: a randomized controlled trial / P. Cejudo, J. Bautista, T. Montemayor [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 2005. – Vol. 32, № 3. – P. 342-350.

133. Chan, I. S. Personalized medicine: progress and promise / I. S. Chan, G. S. Ginsburg // *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. – 2011. – Vol. 12. – P. 217-244.

134. Chaput, J. P. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17 years: summary of the evidence / J. P. Chaput, J. Willumsen, F. Bull [et al.] // *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. – 2020. – Vol. 17, № 1. – Article 141.

135. Chelly, J. Progressive muscular dystrophies / J. Chelly, I. Desguerre // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2013. – Vol. 113. – P. 1343-1366.

136. Chen, C. Y. Personalized medicine in severe asthma: from biomarkers to biologics / C. Y. Chen, K. H. Wu, B. C. Guo [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 25, № 1. – Article 182.

137. Christophers, B. Pediatric nemaline myopathy: a systematic review using individual patient data / B. Christophers, M. A. Lopez, V. A. Gupta [et al.] // Journal of Child Neurology. – 2022. – Vol. 37, № 7. – P. 652-663.

138. Ciafaloni, E. Age at onset of first signs or symptoms predicts age at loss of ambulation in Duchenne and Becker muscular dystrophy: data from the MD STARnet / E. Ciafaloni, A. Kumar, K. Liu [et al.] // Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 5-11.

139. Cohen, J. A power primer / J. Cohen // Psychological Bulletin. – 1992. – Vol. 112, № 1. – P. 155-159.

140. Colombo, I. Congenital myopathies: natural history of a large pediatric cohort / I. Colombo, M. Scoto, A. Y. Manzur [et al.] // Neurology. – 2015. – Vol. 84, № 1. – P. 28-35.

141. Pasrija, D. Congenital muscular dystrophy / D. Pasrija, P. Tadi. – Текст : электронный // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2026. – Дата обновления: 03.07.2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558956/> (дата обращения: 06.09.2025).

142. Cotton, R. J. Precision rehabilitation: optimizing function, adding value to health care / R. J. Cotton, R. L. Segal Rick, B. A. Seamon [et al.] // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2022. – Vol. 103, № 9. – P. 1883-1884.

143. Craig, J. Effectiveness of stretch interventions for children with neuromuscular disabilities: evidence-based recommendations / J. Craig, C. Hilderman, G. Wilson [et al.] // Pediatric Physical Therapy. – 2016. – Vol. 28, № 3. – P. 262-275.

144. Crisafulli, S. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis / S. Crisafulli, J. Sultana, A. Fontana [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2020. – Vol. 15, № 1. – Article 141.

145. Dabaj, I. Neuromuscular disorders in the omics era / I. Dabaj, F. Ducatez, S. Marret [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2024. – Vol. 553. – Article 117691.
146. Darras, B. T. Dystrophinopathies / B. T. Darras, D. K. Union, P. S. Ghosh. – Текст : электронный // *GeneReviews* / M. P. Adam [et al.], editors. – Seattle (WA) : University of Washington, Seattle, 1993– . – Дата пересмотра: 20.01.2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/> (дата обращения: 06.09.2025).
147. Demonbreun, A. R. A gene-edited mouse model of limb-girdle muscular dystrophy 2C for testing exon skipping / A. R. Demonbreun, E. J. Wyatt, K. S. Fallon [et al.] // *Disease Models & Mechanisms*. – 2019. – Vol. 13, № 2. – Article dmm040832.
148. Diella, E. The Performance of Upper Limb (PUL) module in limb-girdle muscular dystrophy / E. Diella, A. LoMauro, M. Delle Fave [et al.] // *Acta Myologica*. – 2022. – Vol. 41, № 4. – P. 207-211.
149. Dijkstra, J. N. Quality of life and support needs in children, adolescents, and young adults with facioscapulohumeral dystrophy, a mixed-method study / J. N. Dijkstra, N. B. Rasing, H. T. M. Boon [et al.] // *European Journal of Paediatric Neurology*. – 2024. – Vol. 50. – P. 64-73.
150. Drakou, E. Treatment guidelines and rehabilitation in spinal muscular atrophy and Duchenne's muscular dystrophy / E. Drakou, S. Wright, L. D. Delfiner [et al.] // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. – 2025. – Vol. 36, № 3. – P. 531-554.
151. Duan, D. Duchenne muscular dystrophy / D. Duan, N. Goemans, S. Takeda [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – Article 13.
152. Elangkovan, N. Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy / N. Elangkovan, G. Dickson // *Journal of Neuromuscular Diseases*. – 2021. – Vol. 8, Suppl. 2. – P. S303-S316.
153. Engel, A. G. Congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibers / A. G. Engel, M. R. Gomes // *Transactions of the American Neurological Association*. – 1966. – Vol. 91. – P. 222-223.

154. Evans, R. A. Walking towards personalized medicine in pulmonary rehabilitation: comorbidities and COPD / R. A. Evans // *Chronic Respiratory Disease*. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 284-285.

155. Fanin, M. Protein and genetic diagnosis of limb girdle muscular dystrophy type 2A: the yield and the pitfalls / M. Fanin, C. Angelini // *Muscle & Nerve*. – 2015. – Vol. 52, № 2. – P. 163-173.

156. Filipe, A. Defective endoplasmic reticulum-mitochondria contacts and bioenergetics in SEPN1-related myopathy / A. Filipe, A. Chernorudskiy, S. Arbogast [et al.] // *Cell Death & Differentiation*. – 2021. – Vol. 28, № 1. – P. 123-138.

157. Finanger, E. L. Use of skeletal muscle MRI in diagnosis and monitoring disease progression in Duchenne muscular dystrophy / E. L. Finanger, B. Russman, S. C. Forbes [et al.] // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 1-10.

158. Findlay, A. R. Genetic-based treatment strategies for muscular dystrophy and congenital myopathies / A. R. Findlay, C. C. Weihl // *Continuum*. – 2022. – Vol. 28, № 6. – P. 1800-1816.

159. Fionda, L. Muscle MRI as a biomarker of disease activity and progression in myotonic dystrophy type 1: a longitudinal study / L. Fionda, L. Leonardi, L. Tufano [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2024. – Vol. 271, № 9. – P. 5864-5874.

160. Fischer, D. The 6-minute walk test, motor function measure and quantitative thigh muscle MRI in Becker muscular dystrophy: a cross-sectional study / D. Fischer, P. Hafner, D. Rubino [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2016. – Vol. 26, № 7. – P. 414-422.

161. Flanigan, K. M. Duchenne and Becker muscular dystrophies / K. M. Flanigan // *Neurologic Clinics*. – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 671-688.

162. Forbes, S. C. Upper and lower extremities in Duchenne muscular dystrophy evaluated with quantitative MRI and proton MR spectroscopy in a multicenter cohort / S. C. Forbes, H. Arora, R. J. Willcocks [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 295, № 3. – P. 616-625.

163. French, M. A. Precision rehabilitation: optimizing function, adding value to health care / M. A. French, R. T. Roemmich, K. Daley [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 2022. – Vol. 103, № 6. – P. 1233-1239.

164. Friedman, S. D. Longitudinal features of STIR bright signal in FSHD / S. D. Friedman, S. L. Poliachik, R. K. Otto [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 2014. – Vol. 49, № 2. – P. 257-260.

165. Galbiati, F. Limb-girdle muscular dystrophy (LGMD-1C) mutants of caveolin-3 undergo ubiquitination and proteasomal degradation. Treatment with proteasomal inhibitors blocks the dominant negative effect of LGMD-1C mutants and rescues wild-type caveolin-3 / F. Galbiati, D. Volonte, C. Minetti [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275, № 48. – P. 37702-37711.

166. Gallardo, E. Limb-girdle muscular dystrophy 2A / E. Gallardo, A. Saenz, I. Illa // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2011. – Vol. 101. – P. 97-110.

167. Gambetta, K. E. Diversity of dystrophin gene mutations and disease progression in a contemporary cohort of Duchenne muscular dystrophy / K. E. Gambetta, M. A. McCulloch, A. K. Lal [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2022. – Vol. 43, № 4. – P. 855-867.

168. Ganassi, M. Involvement of muscle satellite cell dysfunction in neuromuscular disorders: expanding the portfolio of satellite cell-opathies / M. Ganassi, P. S. Zammit // *European Journal of Translational Myology*. – 2022. – Vol. 32, № 1. – Article 10064.

169. Gandhi, S. Cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy and the potential for mitochondrial therapeutics to improve treatment response / S. Gandhi, H. L. Sweeney, C. C. Hart [et al.] // *Cells*. – 2024. – Vol. 13, № 14. – Article 1168.

170. Gao, Q. Q. The dystrophin complex: structure, function, and implications for therapy / Q. Q. Gao, E. M. McNally // *Comprehensive Physiology*. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 1223-1239.

171. Gates, P. Functioning and health-related quality of life of adolescents with cerebral palsy: self versus parent perspectives / P. Gates, N. Otsuka, J. Sanders [et al.] // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2010. – Vol. 52, № 9. – P. 843-849.

172. Geranmayeh, F. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations / F. Geranmayeh, E. Clement, L. H. Feng [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 241-250.

173. Germani, S. SEPN1-related myopathy depends on the oxidoreductase ERO1A and is druggable with the chemical chaperone TUDCA / S. Germani, A. T. Van Ho, A. Cherubini [et al.] // *Cell Reports Medicine*. – 2024. – Vol. 5, № 3. – Article 101439.

174. Giraud, Q. MTM1 overexpression prevents and reverts BIN1-related centronuclear myopathy / Q. Giraud, C. Spiegelhalter, N. Messaddeq [et al.] // *Brain*. – 2023. – Vol. 146, № 10. – P. 4158-4173.

175. Glanzman, A. M. Serial casting for the management of ankle contracture in Duchenne muscular dystrophy / A. M. Glanzman, J. M. Flickinger, K. H. Dholakia // *Pediatric Physical Therapy*. – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 275-279.

176. Godi, C. Longitudinal MRI quantification of muscle degeneration in Duchenne muscular dystrophy / C. Godi, A. Ambrosi, F. Nicastro [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2016. – Vol. 3, № 8. – P. 607-622.

177. Groot, I. J. M. 184th ENMC International Workshop: pain and fatigue in neuromuscular disorders: 20-22 May 2011, Naarden, The Netherlands / I. J. M. Groot, N. B. M. Voet, H. van Middendorp [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2013. – Vol. 23, № 12. – P. 1028-1032.

178. Hammer, S. Exercise training in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis / S. Hammer, M. Toussaint, M. Vollsæter [et al.] // *Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2022. – Vol. 54. – Article jrm00250.

179. Happi Mbakam, C. CRISPR-Cas9 gene therapy for Duchenne muscular dystrophy / C. Happi Mbakam, G. Lamothe, G. Tremblay [et al.] // *Neurotherapeutics*. – 2022. – Vol. 19, № 3. – P. 931-941.

180. Harmelink, M. Differentiating congenital myopathy from congenital muscular dystrophy / M. Harmelink // *Clinics in Perinatology*. – 2020. – Vol. 47, № 1. – P. 197-209.

181. Hasenfuß, G. Präzisionsmedizin vertieft die personalisierte Medizin in der Kardiologie = Precision medicine enhances personalized medicine in cardiology /

G. Hasenfuß, A. Schuster, L. Bergau [et al.] // Die Innere Medizin. – 2024. – Vol. 65, № 3. – P. 239-247.

182. Hathout, Y. Clinical utility of serum biomarkers in Duchenne muscular dystrophy / Y. Hathout, H. Seol, M. H. J. Han [et al.] // Clinical Proteomics. – 2016. – Vol. 13, № 1. – Article 9.

183. Hayashi, Y. K. Mutations in the integrin $\alpha 7$ gene cause congenital myopathy / Y. K. Hayashi, F.-L. Chou, E. Engvall [et al.] // Nature Genetics. – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 94-97.

184. Hedermann, G. Aerobic training in patients with congenital myopathy / G. Hedermann, C. R. Vissing, K. Heje [et al.] // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11, № 1. – Article e0146036.

185. Henricson, E. The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically meaningful changes over one year / E. Henricson, R. Abresch, J. J. Han [et al.] // PLOS Currents. – 2013. – Vol. 5. – Article ecurrents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06.

186. Hind, D. Aquatic therapy for boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD): an external pilot randomised controlled trial / D. Hind, J. Parkin, V. Whitworth [et al.] // Pilot and Feasibility Studies. – 2017. – Vol. 3. – Article 16.

187. Ho, R. Cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy: overview / R. Ho, M. L. Nguyen, P. Mather // World Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 8, № 6. – P. 356-361.

188. Hoang, T. A review of muscular dystrophies / T. Hoang, R. A. E. Dowdy // Anesthesia Progress. – 2024. – Vol. 71, № 1. – P. 44-52.

189. Hoffman, E. P. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus / E. P. Hoffman, R. H. Brown Jr., L. M. Kunkel // Cell. – 1987. – Vol. 51, № 6. – P. 919-928.

190. Hollingsworth, K. G. Quantitative MRI in muscular dystrophy: an indispensable trial endpoint? / K. G. Hollingsworth // Neurology. – 2014. – Vol. 83, № 11. – P. 956-957.

191. Huang, K. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of congenital myopathy / K. Huang, F. F. Bi, H. Yang // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Vol. 12. – Article 761636.

192. Huang, M. Chronic pain, psychological distress, and quality of life in males with Duchenne muscular dystrophy / M. Huang, T. Chen, Y. Wang [et al.] // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2023. – Vol. 65, № 5. – P. 640-654.

193. Huguet-Rodríguez, M. Impact of aquatic exercise on respiratory outcomes and functional activities in children with neuromuscular disorders: findings from an open-label and prospective preliminary pilot study / M. Huguet-Rodríguez, J. L. Arias-Buría, B. Huguet-Rodríguez [et al.] // *Brain Sciences*. – 2020. – Vol. 10, № 7. – Article 458.

194. Hurvitz, E. A. Complementary and alternative medicine use in families of children with cerebral palsy / E. A. Hurvitz, C. Leonard, R. Ayyangar [et al.] // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2003. – Vol. 45, № 6. – P. 364-370.

195. Hyde, S. A. A randomized comparative study of two methods for controlling Tendo Achilles contracture in Duchenne muscular dystrophy / S. A. Hyde, I. Floytrup, S. Glent [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2000. – Vol. 10, № 4-5. – P. 257-263.

196. Incecik, F. Merosin-negative congenital muscular dystrophy: report of five cases / F. Incecik, O. M. Herguner, S. Ceylaner [et al.] // *Journal of Pediatric Neurosciences*. – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. 346-349.

197. Jackson, M. J. An examination of some factors influencing creatine kinase in the blood of patients with muscular dystrophy / M. J. Jackson, J. M. Round, D. J. Newham [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 1987. – Vol. 10, № 1. – P. 15-21.

198. Jain, K. K. Textbook of personalized medicine / K. K. Jain. – 2nd ed. – New York : Humana Press, 2015. – 732 p.

199. James, M. K. Validation of the North Star Assessment for Limb-Girdle Type Muscular Dystrophies / M. K. James, L. N. Alfano, R. Muni-Lofra [et al.] // *Physical Therapy*. – 2022. – Vol. 102, № 10. – Article pzac113.

200. Jansen, M. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial “no use is disuse” /

M. Jansen, N. van Alfen, A. C. Geurts [et al.] // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. – 2013. – Vol. 27, № 9. – P. 816-827.

201. Janssen, B. H. Distinct disease phases in muscles of facioscapulohumeral dystrophy patients identified by MR detected fat infiltration / B. H. Janssen, N. B. M. Voet, C. I. Nabuurs [et al.] // *PLOS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – Article e85416.

202. Janssen, B. Quantitative MRI reveals decelerated fatty infiltration in muscles of active FSHD patients / B. Janssen, N. Voet, A. Geurts [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 86, № 18. – P. 1700-1707.

203. Jia, T. Tailoring brain-machine interface rehabilitation training based on neural reorganization: towards personalized treatment for stroke patients / T. Jia, C. Li, L. Mo [et al.] // *Cerebral Cortex*. – 2023. – Vol. 33, № 6. – P. 3043-3052.

204. Johnson, E. R. Contractures in neuromuscular disease / E. R. Johnson, W. M. Fowler Jr., J. S. Lieberman // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 1992. – Vol. 73. – P. 807-810.

205. Johnson, N. E. The limb-girdle muscular dystrophies / N. E. Johnson, J. M. Statland // *Continuum*. – 2022. – Vol. 28, № 6. – P. 1698-1714.

206. Jungbluth, H. Centronuclear (myotubular) myopathy / H. Jungbluth, C. Wallgren-Pettersson, J. Laporte // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2008. – Vol. 3. – Article 26.

207. Jungbluth, H. Core myopathies / H. Jungbluth, C. A. Sewry, F. Muntoni // *Seminars in Pediatric Neurology*. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 239-249.

208. Kaido, M. Muscle histology in Becker muscular dystrophy / M. Kaido, K. Arahata, E. P. Hoffman [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 1991. – Vol. 14, № 11. – P. 1067-1073.

209. Katalinic, O. M. Effectiveness of stretch for the treatment and prevention of contractures in people with neurological conditions: a systematic review / O. M. Katalinic, L. A. Harvey, R. D. Herbert // *Physical Therapy*. – 2011. – Vol. 91, № 1. – P. 11-24.

210. Kierkegaard, M. Feasibility and effects of a physical exercise programme in adults with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled pilot study / M. Kierkegaard, K. Harms-Ringdahl, L. Edström [et al.] // *Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2011. – Vol. 43, № 8. – P. 695-702.

211. Kim, E. Y. Correlation of serum creatine kinase level with pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy / E. Y. Kim, J. W. Lee, M. R. Suh [et al.] // *Annals of Rehabilitation Medicine*. – 2017. – Vol. 41, № 2. – P. 306-312.

212. Kim, H. K. Analysis of fatty infiltration and inflammation of the pelvic and thigh muscles in boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD): grading of disease involvement on MR imaging and correlation with clinical assessments / H. K. Kim, A. C. Merrow, S. Shiraj [et al.] // *Pediatric Radiology*. – 2013. – Vol. 43, № 10. – P. 1327-1335.

213. Kim, M. K. Effects of different types of exercise on muscle activity and balance control / M. K. Kim, J. H. Choi, M. A. Gim [et al.] // *Journal of Physical Therapy Science*. – 2015. – Vol. 27, № 6. – P. 1875-1881.

214. Koch, A. J. The creatine kinase response to resistance exercise / A. J. Koch, R. Pereira, M. Machado // *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 68-77.

215. Koenig, M. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals / M. Koenig, E. P. Hoffman, C. J. Bertelson [et al.] // *Cell*. – 1987. – Vol. 50, № 3. – P. 509-517.

216. Kostek, M. Precision medicine and exercise therapy in Duchenne muscular dystrophy / M. Kostek // *Sports*. – 2019. – Vol. 7, № 3. – Article 64.

217. Kourakis, S. Standard of care versus new-wave corticosteroids in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: can we do better? / S. Kourakis, C. A. Timpani, D. G. Campelj [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2021. – Vol. 16, № 1. – Article 117.

218. Lakens, D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs / D. Lakens // *Frontiers in Psychology*. – 2013. – Vol. 4. – Article 863. – P. 1-12.

219. Lamandé, S. R. Collagen VI disorders: insights on form and function in the extracellular matrix and beyond / S. R. Lamandé, J. F. Bateman // *Matrix Biology*. – 2018. – Vol. 71-72. – P. 348-367.

220. Lasa-Elgarresta, J. Calcium mechanisms in limb-girdle muscular dystrophy with CAPN3 mutations / J. Lasa-Elgarresta, L. Mosqueira-Martín, N. Naldaiz-Gastesi [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 18. – Article 4548.

221. Lateur, B. J. Effect on maximal strength of submaximal exercise in Duchenne muscular dystrophy / B. J. Lateur, R. M. Giaconi // *American Journal of Physical Medicine*. – 1979. – Vol. 58, № 1. – P. 26-36.

222. Lattre, C. Motor Function Measure: validation of a short form for young children with neuromuscular diseases / C. Lattre, C. Payan, C. Vuillerot [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 2013. – Vol. 94, № 11. – P. 2218-2226.

223. Leone, E. Effectiveness of conservative non-pharmacological interventions in people with muscular dystrophies: a systematic review and meta-analysis / E. Leone, A. Pandyan, A. Rogers [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2024. – Vol. 95, № 5. – P. 442-453.

224. Li, D. Precision medicine through antisense oligonucleotide-mediated exon skipping / D. Li, F. L. Mastaglia, S. Fletcher [et al.] // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2018. – Vol. 39, № 11. – P. 982-994.

225. Liang, R. Health-related quality of life in Chinese boys with Duchenne muscular dystrophy and their families / R. Liang, S. H. S. Chan, F. K. W. Ho [et al.] // *Journal of Child Health Care*. – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 495-506.

226. Liang, W. C. Clinical, pathological, imaging, and genetic characterization in a Taiwanese cohort with limb-girdle muscular dystrophy / W. C. Liang, Y. J. Jong,

C. H. Wang [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2020. – Vol. 15, № 1. – Article 160.

227. Lindeman, E. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial / E. Lindeman, P. Leffers, F. Spaans [et al.] // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 1995. – Vol. 76, № 7. – P. 612-620.

228. Liu, W. Estimating prevalence for limb-girdle muscular dystrophy based on public sequencing databases / W. Liu, S. Pajusalu, N. J. Lake [et al.] // Genetics in Medicine. – 2019. – Vol. 21, № 11. – P. 2512-2520.

229. Liu, Y. Acupuncture improves the facial muscular function in a case of facioscapulohumeral muscular dystrophy / Y. Liu, F. Xiao, X. Liang // Journal of Acupuncture and Meridian Studies. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 73-76.

230. LoMauro, A. Over three decades of natural history of limb girdle muscular dystrophy type R1/2A and R2/2B: mathematical modelling of a multifactorial study / A. LoMauro, S. Gandossini, A. Russo [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2021. – Vol. 31, № 6. – P. 489-497.

231. Lott, D. J. Safety, feasibility, and efficacy of strengthening exercise in Duchenne muscular dystrophy / D. J. Lott, T. Taivassalo, K. D. Cooke [et al.] // Muscle & Nerve. – 2021. – Vol. 63, № 3. – P. 320-326.

232. Lott, D. J. Walking activity in a large cohort of boys with Duchenne muscular dystrophy / D. J. Lott, T. Taivassalo, C. R. Senesac [et al.] // Muscle & Nerve. – 2021. – Vol. 63, № 2. – P. 192-198.

233. Mah, J. K. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of the muscular dystrophies / J. K. Mah, L. Korngut, K. M. Fiest [et al.] // Canadian Journal of Neurological Sciences. – 2016. – Vol. 43, № 1. – P. 163-177.

234. Malhotra, S. B. Frame-shift deletions in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy / S. B. Malhotra, K. A. Hart, H. J. Klamut [et al.] // Science. – 1988. – Vol. 242, № 4879. – P. 755-759.

235. Malina, R. M. Weight training in youth-growth, maturation, and safety: an evidence-based review / R. M. Malina // *Clinical Journal of Sport Medicine*. – 2006. – Vol. 16, № 6. – P. 478-487.

236. Mandarakas, M. R. Neuromuscular rehabilitation – what to do? / M. R. Mandarakas, P. Young, J. Burns // *Current Opinion in Neurology*. – 2021. – Vol. 34, № 5. – P. 697-705.

237. Mankodi, A. Quantifying disease activity in fatty-infiltrated skeletal muscle by IDEAL-CPMG in Duchenne muscular dystrophy / A. Mankodi, C. A. Bishop, S. Auh [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2016. – Vol. 26, № 10. – P. 650-658.

238. Mao, B. Congenital muscular dystrophies and myopathies: the leading cause of genetic muscular disorders in eleven Chinese families / B. Mao, X. Cai, N. Lin [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2025. – Vol. 26, № 1. – Article 51.

239. Marty, B. Simultaneous muscle water T2 and fat fraction mapping using transverse relaxometry with stimulated echo compensation / B. Marty, P. Y. Baudin, H. Reyngoudt [et al.] // *NMR in Biomedicine*. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 431-443.

240. Mary, P. Neuromuscular diseases: diagnosis and management / P. Mary, L. Servais, R. Vialle // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. – 2018. – Vol. 104, № 1S. – P. S89-S95.

241. Mayhew, A. G. Performance of Upper Limb module for Duchenne muscular dystrophy / A. G. Mayhew, G. Coratti, E. S. Mazzone [et al.] // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2020. – Vol. 62, № 5. – P. 633-639.

242. McDonald, C. M. Disease progression rates in ambulatory Duchenne muscular dystrophy by steroid type, patient age and functional status / C. M. McDonald, J. R. Marden, P. B. Shieh [et al.] // *Journal of Comparative Effectiveness Research*. – 2023. – Vol. 12, № 4. – Article e220190.

243. McDonald, C. M. Limb contractures in progressive neuromuscular disease and the role of stretching, orthotics, and surgery / C. M. McDonald // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. – 1998. – Vol. 9. – P. 187-211.

244. McDonald, C. M. Relationship between clinical outcome measures and parent proxy reports of health-related quality of life in ambulatory children with Duchenne

muscular dystrophy / C. M. McDonald, D. A. McDonald, A. Bagley [et al.] // Journal of Child Neurology. – 2010. – Vol. 25, № 9. – P. 1130-1144.

245. McDonald, C. M. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study / C. M. McDonald, E. K. Henricson, R. T. Abresch [et al.] // Muscle & Nerve. – 2013. – Vol. 48, № 3. – P. 357-368.

246. Mercuri, E. Muscular dystrophies / E. Mercuri, C. G. Bönnemann, F. Muntoni // The Lancet. – 2019. – Vol. 394, № 10213. – P. 2025-2038.

247. Moghadaszadeh, B. Mutations in SEPN1 cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome / B. Moghadaszadeh, N. Petit, C. Jaillard [et al.] // Nature Genetics. – 2001. – Vol. 29, № 1. – P. 17-18.

248. Moore, U. Water T2 could predict functional decline in patients with dysferlinopathy / U. Moore, E. Caldas de Almeida Araújo, H. Reyngoudt [et al.] // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. – 2022. – Vol. 13, № 6. – P. 2888-2897.

249. Muntoni, F. DMD genotypes and motor function in Duchenne muscular dystrophy: a multi-institution meta-analysis with implications for clinical trials / F. Muntoni, J. Signorovitch, G. Sajeev [et al.] // Neurology. – 2023. – Vol. 100, № 15. – P. e1540-e1554.

250. Muntoni, F. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes / F. Muntoni, S. Torelli, A. Ferlini // The Lancet Neurology. – 2003. – Vol. 2, № 12. – P. 731-740.

251. Murali, C. N. Pediatric Outcomes Data Collection Instrument is a useful patient-reported outcome measure for physical function in children with osteogenesis imperfecta / C. N. Murali, D. Cuthbertson, B. Slater [et al.] // Genetics in Medicine. – 2020. – Vol. 22, № 3. – P. 581-589.

252. Murphy, L. B. Global FKRP Registry: observations in more than 300 patients with Limb Girdle Muscular Dystrophy R9 / L. B. Murphy, O. Schreiber-Katz, K. Rafferty [et al.] // Annals of Clinical and Translational Neurology. – 2020. – Vol. 7, № 5. – P. 757-766.

253. Mylius, C. F. Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: a systematic review / C. F. Mylius, D. Paap, T. Takken // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2016. – Vol. 10, № 12. – P. 1335-1352.

254. Nadeau, A. Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy / A. Nadeau, M. Kinali, M. Main // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73, № 1. – P. 25-31.

255. Nakamura, A. The association between physical activity/heart rate variability data obtained using a wearable device and timed motor functional tests in patients with Duchenne muscular dystrophy: a pilot study / A. Nakamura, T. Matsumura, Y. Takeshima [et al.] // *Journal of Neuromuscular Diseases*. – 2024. – Vol. 11, № 3. – P. 715-724.

256. Nallamilli, B. R. R. Genetic landscape and novel disease mechanisms from a large LGMD cohort of 4656 patients / B. R. R. Nallamilli, S. Chakravorty, A. Kesari [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2018. – Vol. 5, № 12. – P. 1574-1587.

257. Narasimhaiah, D. Genetics and muscle pathology in the diagnosis of muscular dystrophies: an update / D. Narasimhaiah, M. S. Uppin, P. Ranganath // *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. – 2022. – Vol. 65, Suppl. – P. S259-S270.

258. Nelson, L. L. Clinical outcome assessments in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy: past, present and future / L. L. Nelson, S. T. Iannaccone // *Neuromuscular Disorders*. – 2021. – Vol. 31, № 10. – P. 1028-1037.

259. Nigro, V. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update / V. Nigro, M. Savarese // *Acta Myologica*. – 2014. – Vol. 33. – P. 1-12.

260. Nonnekes, J. Towards personalized rehabilitation for gait impairments in Parkinson's disease / J. Nonnekes, A. Nieuwboer // *Journal of Parkinson's Disease*. – 2018. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. S101-S106.

261. North, K. N. Approach to the diagnosis of congenital myopathies / K. N. North, C. H. Wang, N. Clarke [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2014. – Vol. 24, № 2. – P. 97-116.

262. Ogasawara, M. A review of core myopathy: central core disease, multiminicore disease, dusty core disease, and core-rod myopathy / M. Ogasawara, I. Nishino // *Neuromuscular Disorders*. – 2021. – Vol. 31, № 10. – P. 968-977.

263. Ogonowska-Słodownik, A. Aquatic therapy for persons with neuromuscular diseases: a scoping review / A. Ogonowska-Słodownik, A. A. R. de Lima, L. Cordeiro [et al.] // *Journal of Neuromuscular Diseases*. – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 237-256.

264. Pangilinan, P. H. Rehabilitation of the muscular dystrophies / P. H. Pangilinan, J. E. Hornyak // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2013. – Vol. 110. – P. 471-481.

265. Papadimas, G. K. Update on congenital myopathies in adulthood / G. K. Papadimas, S. Xirou, E. Kararizou [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 10. – Article 3694.

266. Papadopoulos, C. Caveolinopathies in Greece / C. Papadopoulos, G. K. Papadimas, K. Kekou [et al.] // *The Neurologist*. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 8-12.

267. Patel, N. J. Limb-girdle muscular dystrophy 2B and Miyoshi presentations of dysferlinopathy / N. J. Patel, K. W. Van Dyke, L. R. Espinoza // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 353, № 5. – P. 484-491.

268. Pelosi, A. D. Personalized rehabilitation approach for reaching movement using reinforcement learning / A. D. Pelosi, N. Roth, T. Yehoshua [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – Article 17675.

269. Peng, F. Multi-parametric quantitative MRI in the early differential diagnosis of ambulatory children with Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy / F. Peng, H. Xu, T. Xu [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2025. – Vol. 62, № 2. – P. 457-467.

270. Péréon, Y. Physiopathologie de la dystrophie musculaire de Duchenne = Duchenne muscular dystrophy pathophysiology / Y. Péréon, S. Mercier, A. Magot // *Archives de Pédiatrie*. – 2015. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. 12S18-12S23.

271. Pijpers, E. J. Effectiveness of the capability approach in rehabilitation for persons with neuromuscular diseases: a controlled before-after study / E. J. Pijpers,

B. Bloemen, W. J. Oortwijn [et al.] // PLOS ONE. – 2025. – Vol. 20, № 9. – Article e0332388.

272. Poudel, B. H. Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2B (LGMD2B): diagnosis and therapeutic possibilities / B. H. Poudel, S. Fletcher, S. D. Wilton [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 11. – Article 5572.

273. Pouliot-Laforte, A. What is the current state of precision rehabilitation? Protocol for a scoping study with a consultation phase / A. Pouliot-Laforte, E. Dubé, D. Kairy [et al.] // BMJ Open. – 2025. – Vol. 15, № 1. – Article e094119.

274. Powell, K. E. Physical activity and health / K. E. Powell, M. Pratt // BMJ. – 1996. – Vol. 313, № 7050. – P. 126-127.

275. Quinn, L. From disease to health: physical therapy health promotion practices for secondary prevention in adult and pediatric neurologic populations / L. Quinn, D. Morgan // Journal of Neurologic Physical Therapy. – 2017. – Vol. 41, Suppl. 3. – P. S46-S54.

276. Rao, F. Management of respiratory complications and rehabilitation in individuals with muscular dystrophies: 1st Consensus Conference report from UILDM – Italian Muscular Dystrophy Association (Milan, January 25-26, 2019) / F. Rao, G. Garuti, M. Vitacca [et al.] // Acta Myologica. – 2021. – Vol. 40, № 1. – P. 8-42.

277. Rao, S. K. SEPN1 related myopathy presenting as chronic respiratory insufficiency / S. K. Rao, G. Jhalaria, N. Rambabu [et al.] // Indian Journal of Pediatrics. – 2024. – Vol. 91, № 3. – P. 304.

278. Ricotti, V. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials / V. Ricotti, D. A. Ridout, M. Pane [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2016. – Vol. 87, № 2. – P. 149-155.

279. Robinson, R. Mutations in RYR1 in malignant hyperthermia and central core disease / R. Robinson, D. Carpenter, M. A. Shaw [et al.] // Human Mutation. – 2006. – Vol. 27, № 10. – P. 977-989.

280. Rodrigues, M. R. Effects of yoga breathing exercises on pulmonary function in patients with Duchenne muscular dystrophy: an exploratory analysis /

M. R. Rodrigues, C. R. Carvalho, D. F. Santaella [et al.] // *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. – 2014. – Vol. 40, № 2. – P. 128-133.

281. Romeike, B. F. M. A family with limb girdle muscular dystrophy type 1B and multiple exostoses / B. F. M. Romeike, K. Becker, J. Großkreutz [et al.] // *Clinical Neuropathology*. – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 225-232.

282. Ropars, J. Muscle MRI: a biomarker of disease severity in Duchenne muscular dystrophy? A systematic review / J. Ropars, F. Gravot, D. Ben Salem [et al.] // *Neurology*. – 2020. – Vol. 94, № 3. – P. 117-133.

283. Rudenskaia, G. E. Rigid spine congenital muscular dystrophy produced by SEPN1 mutations (RSMD1) / G. E. Rudenskaia, V. A. Kadnikova, A. V. Poliakov // S. S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. – 2014. – Vol. 114, № 5. – P. 70-74.

284. Ruiz-Cortés, X. Reliability of home-based, Motor Function Measure in hereditary neuromuscular diseases / X. Ruiz-Cortés, F. Ortiz-Corredor, C. Mendoza-Pulido // *Journal of International Medical Research*. – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 261-271.

285. Sabatelli, P. Collagen VI deficiency affects the organization of fibronectin in the extracellular matrix of cultured fibroblasts / P. Sabatelli, P. Bonaldo, G. Lattanzi [et al.] // *Matrix Biology*. – 2001. – Vol. 20, № 7. – P. 475-486.

286. Saini, A. G. SEPN1-related rigid spine muscular dystrophy / A. G. Saini, H. Padmanabha, S. Kumar [et al.] // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2018. – Vol. 85, № 11. – P. 1033-1034.

287. Salari, N. Global prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis / N. Salari, B. Fatahi, E. Valipour [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. – 2022. – Vol. 17, № 1. – Article 96.

288. Sandford, G. N. Anaerobic speed/power reserve and sport performance: scientific basis, current applications and future directions / G. N. Sandford, P. B. Laursen, M. Buchheit // *Sports Medicine*. – 2021. – Vol. 51, № 10. – P. 2017-2028.

289. Sansović, I. Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method /

I. Sansović, I. Barišić, K. Dumić // *Biochemical Genetics*. – 2013. – Vol. 51, № 3-4. – P. 189-201.

290. Sarhangi, N. Precision medicine path at personalized medicine research center/endocrinology and metabolism research institute: a systematic review / N. Sarhangi, S. Nikfar, M. Hasanzad [et al.] // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. – 2021. – Vol. 23, № 2. – P. 1507-1513.

291. Sarkozy, A. Long-term natural history of pediatric dominant and recessive RYR1-related myopathy / A. Sarkozy, M. Sa, D. Ridout [et al.] // *Neurology*. – 2023. – Vol. 101, № 15. – P. e1495-e1508.

292. Savcun Demirci, C. Effect of taping on scapular kinematics of patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy / C. Savcun Demirci, Ö. Onursal Kılınç, T. İ. Yıldız [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2019. – Vol. 40, № 8. – P. 1583-1588.

293. Scott, K. S. Using the PODCI to measure motor function and parent expectations in children with cerebral palsy / K. S. Scott, G. O. Barbosa, J. Pan [et al.] // *Physical Therapy*. – 2021. – Vol. 101, № 12. – Article pzab215.

294. Sewry, C. A. Nemaline myopathies: a current view / C. A. Sewry, J. M. Laitila, C. Wallgren-Pettersson // *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 111-126.

295. Sframeli, M. Congenital muscular dystrophies in the UK population: clinical and molecular spectrum of a large cohort diagnosed over a 12-year period / M. Sframeli, A. Sarkozy, M. Bertoli [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2017. – Vol. 27, № 9. P. 793-803.

296. Sheikh, A. A multi-sensor approach to improve interpretability of the 6-min walk test as an outcome in muscular dystrophies: an observational study / A. Sheikh, M. Claramunt-Molet, K. Rudolf [et al.] // *Brain Communications*. – 2025. – Vol. 7, № 3. – Article fcab205.

297. Sherief, A. E. A. Efficacy of two intervention approaches on functional walking capacity and balance in children with Duchene muscular dystrophy / A. E. A. Sherief, H. G. Abd ElAziz, M. S. Ali // *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*. – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 343-350.

298. Sheriffs, I. N. Paraffin wax embedded muscle is suitable for the diagnosis of muscular dystrophy / I. N. Sheriffs, D. Rampling, V. V. Smith // *Journal of Clinical Pathology*. – 2001. – Vol. 54, № 7. – P. 517-520.

299. Sherlock, S. P. Quantitative muscle MRI biomarkers in Duchenne muscular dystrophy: cross-sectional correlations with age and functional tests / S. P. Sherlock, Y. Zhang, M. Binks [et al.] // *Biomarkers in Medicine*. – 2021. – Vol. 15, № 10. – P. 761-773.

300. Sherlock, S. P. Relationship between quantitative magnetic resonance imaging measures and functional changes in patients with Duchenne muscular dystrophy / S. P. Sherlock, A. McCrady, J. Palmer [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 2025. – Vol. 71, № 3. – P. 343-352.

301. Shieh, P. B. Muscular dystrophies and other genetic myopathies / P. B. Shieh // *Neurologic Clinics*. – 2013. – Vol. 31, № 4. – P. 1009-1029.

302. Shklyar, I. Composite biomarkers for assessing Duchenne muscular dystrophy: an initial assessment / I. Shklyar, A. Pasternak, K. Kapur [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2015. – Vol. 52, № 2. – P. 202-205.

303. Siciliano, G. Muscle exercise in limb girdle muscular dystrophies: pitfall and advantages / G. Siciliano, C. Simoncini, S. Giannotti [et al.] // *Acta Myologica*. – 2015. – Vol. 34, № 1. – P. 3-8.

304. Silva, I. S. Respiratory muscle training in children and adults with neuromuscular disease / I. S. Silva, R. Pedrosa, I. G. Azevedo [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – № 9. – Article CD011711.

305. Silverstein, R. S. Bethlem myopathy (collagen VI-related dystrophies): a retrospective cohort study on musculoskeletal pathologies and clinical course / R. S. Silverstein, D. D. Wang, L. S. Haruno [et al.] // *Journal of Pediatric Orthopaedics*. – 2023. – Vol. 43, № 2. – P. e163-e167.

306. Skalsky, A. J. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases / A. J. Skalsky, C. M. McDonald // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 675-687.

307. Slim, K. Conceptual innovation: 4P medicine and 4P surgery / K. Slim, M. Selvy, J. Veziat // *Journal of Visceral Surgery*. – 2021. – Vol. 158, № 3S. – P. S12-S17.

308. Smith, S. J. Lysosomes and the pathogenesis of merosin-deficient congenital muscular dystrophy / S. J. Smith, L. Fabian, A. Sheikh [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2022. – Vol. 31, № 5. – P. 733-747.

309. Snoeck, M. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life / M. Snoeck, B. G. van Engelen, B. Küsters [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2015. – Vol. 22, № 7. – P. 1094-1112.

310. Song, W. Rehabilitation management for patients with spinal muscular atrophy: a review / W. Song, X. Ke // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2025. – Vol. 20, № 1. – Article 352.

311. Stepanyan, L. An investigation of psychological and physiological factors affecting performance in adolescent judokas / L. Stepanyan, G. Lalayan, A. Avetisyan // *Georgian Medical News*. – 2023. – № 340-341. – P. 30-36.

312. Stimpson, G. Quantifying variability in motor function in Duchenne muscular dystrophy: UK centiles for the NorthStar Ambulatory Assessment, 10 m walk run velocity and rise from floor velocity in GC treated boys / G. Stimpson, D. Ridout, A. Wolfe [et al.] // *Journal of Neuromuscular Diseases*. – 2024. – Vol. 11, № 1. – P. 153-166.

313. Sun, S. C. Changes of serum creatine kinase levels in children with Duchenne muscular dystrophy / S. C. Sun, Y. S. Peng, J. B. He // *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. – 2008. – Vol. 10, № 1. – P. 35-37.

314. Sussman, M. Duchenne muscular dystrophy / M. Sussman // *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. – 2002. – Vol. 10, № 2. – P. 138-151.

315. Suthar, R. Duchenne muscular dystrophy: a practice update / R. Suthar, N. Sankhyan // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2018. – Vol. 85, № 4. – P. 276-281.

316. Sveen, M. L. Endurance training improves fitness and strength in patients with Becker muscular dystrophy / M. L. Sveen, T. D. Jeppesen, S. Hauerslev [et al.] // *Brain*. – 2008. – Vol. 131, № 11. – P. 2824-2831.

317. Taghizadeh, E. Prevalence, pathological mechanisms, and genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: a review / E. Taghizadeh, M. Rezaee, G. E. Barreto [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. – 2019. – Vol. 234, № 6. – P. 7874-7884.

318. Taheri, F. Limb-girdle muscular dystrophy and therapy: insights into cell and gene-based approaches / F. Taheri, E. Taghizadeh, M. J. R. Pour [et al.] // *Current Gene Therapy*. – 2020. – Vol. 19, № 6. – P. 386-394.

319. Takeda, S. Exon-skipping in Duchenne muscular dystrophy / S. Takeda, P. R. Clemens, E. P. Hoffman // *Journal of Neuromuscular Diseases*. – 2021. – Vol. 8, Suppl. 2. – P. S343-S358.

320. Taktak, D. M. Lightweight, modular knee-ankle-foot orthosis for Duchenne muscular dystrophy: design, development, and evaluation / D. M. Taktak, P. Bowker // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 1995. – Vol. 76, № 12. – P. 1156-1162.

321. Tamaroff, J. Physical activity correlates with skeletal muscle MRI findings in individuals with Duchenne muscular dystrophy / J. Tamaroff, N. Joy, B. Damon [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 2025. – Vol. 71, № 3. – P. 353-359.

322. Tawil, R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy / R. Tawil // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2018. – Vol. 148. – P. 541-548.

323. Ten Dam, L. Reliability and accuracy of skeletal muscle imaging in limb-girdle muscular dystrophies / L. ten Dam, A. J. van der Kooi, M. van Watteringen [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 79, № 16. – P. 1716-1723.

324. Terkola, R. Economic evaluation of personalized medicine: a call for real-world data / R. Terkola, F. Antoñanzas, M. Postma // *The European Journal of Health Economics*. – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. 1065-1067.

325. Thada, P. K. Becker muscular dystrophy / P. K. Thada, J. Bhandari, K. C. Forshaw, K. K. Umapathi. – Текст : электронный // *StatPearls*. – Treasure Island

(FL) : StatPearls Publishing, 2026. – Дата пересмотра: 30.01.2024. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556092/> (дата обращения: 06.09.2025).

326. Theadom, A. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review / A. Theadom, M. Rodrigues, R. Roxburgh [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2014. – Vol. 43, № 3-4. – P. 259-268.

327. Tordjman, M. Muscular MRI-based algorithm to differentiate inherited myopathies presenting with spinal rigidity / M. Tordjman, I. Dabaj, P. Laforet [et al.] // *European Radiology*. – 2018. – Vol. 28, № 12. – P. 5293-5303.

328. Totsuka, M. Break point of serum creatine kinase release after endurance exercise / M. Totsuka, S. Nakaji, K. Suzuki [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2002. – Vol. 93, № 4. – P. 1280-1286.

329. Trundell, D. Assessment of the validity and reliability of the 32-item Motor Function Measure in individuals with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy / D. Trundell, S. Le Scouiller, L. Le Goff [et al.] // *PLOS ONE*. – 2020. – Vol. 15, № 9. – Article e0238786.

330. Trundell, D. Validity and reliability of the 32-item Motor Function Measure in 2- to 5-year-olds with neuromuscular disorders and 2- to 25-year-olds with spinal muscular atrophy / D. Trundell, S. Le Scouiller, K. Gorni [et al.] // *Neurology and Therapy*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 575-584.

331. Umakhanova, Z. R. Twenty-year clinical progression of dysferlinopathy in patients from Dagestan / Z. R. Umakhanova, S. N. Bardakov, M. O. Mavlikeev [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2017. – Vol. 8. – Article 77.

332. Umay, E. Rehabilitation in neuromuscular diseases: best Turkish practice recommendations by multidisciplinary experts / E. Umay, G. Tanıgör, F. Toraman [et al.] // *Acta Neurologica Belgica*. – 2026. – Vol. 126, № 1. – P. 341-381.

333. Uttley, L. A review of quality of life themes in Duchenne muscular dystrophy for patients and carers / L. Uttley, J. Carlton, H. B. Woods [et al.] // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2018. – Vol. 16, № 1. – Article 237.

334. Vainzof, M. Sarcoglycanopathies: an update / M. Vainzof, L. S. Souza, J. Gurgel-Giannetti [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2021. – Vol. 31, № 10. – P. 1021-1027.

335. Verstraete, J. How does the EQ-5D-Y Proxy version 1 perform in 3-, 4- and 5-year-old children? / J. Verstraete, A. Lloyd, D. Scott [et al.] // Health and Quality of Life Outcomes. – 2020. – Vol. 18, № 1. – Article 149.

336. Villar-Quiles, R. N. The clinical, histologic, and genotypic spectrum of SEPN1-related myopathy: a case series / R. N. Villar-Quiles, M. von der Hagen, C. Métaay [et al.] // Neurology. – 2020. – Vol. 95, № 11. – P. e1512-e1527.

337. Voet, N. B. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease / N. B. Voet, E. L. van der Kooij, B. G. van Engelen [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – № 12. – Article CD003907.

338. Voet, N. Both aerobic exercise and cognitive-behavioral therapy reduce chronic fatigue in FSHD: an RCT / N. Voet, G. Bleijenberg, J. Hendriks [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 83, № 21. – P. 1914-1922.

339. Voit, T. Dystrophin as a diagnostic marker in Duchenne and Becker muscular dystrophy: correlation of immunofluorescence and western blot / T. Voit, P. Stuetzgen, M. Cremer [et al.] // Neuropediatrics. – 1991. – Vol. 22, № 3. – P. 152-162.

340. Voorn, E. L. 281st ENMC international workshop: 2nd ENMC workshop on exercise training in muscle diseases; towards consensus-based recommendations on exercise prescription and outcome measures. Hoofddorp, The Netherlands, 4-6 October 2024 / E. L. Voorn, A. Lucia, J. Vissing; on behalf of the 281st ENMC workshop study group // Neuromuscular Disorders. – 2025. – Vol. 49. – Article 105318.

341. Vuillerot, C. Responsiveness of the Motor Function Measure in neuromuscular diseases / C. Vuillerot, C. Payan, F. Girardot [et al.] // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2012. – Vol. 93, № 12. – P. 2251-2256.

342. Vuillerot, C. Responsiveness of the Motor Function Measure in patients with spinal muscular atrophy / C. Vuillerot, C. Payan, J. Iwaz [et al.] // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2013. – Vol. 94, № 8. – P. 1555-1561.

343. Wang, D. N. Limb-girdle muscular dystrophy type 2I: two Chinese families and a review in Asian patients / D. N. Wang, Z. Q. Wang, Y. Q. Chen [et al.] // *International Journal of Neuroscience*. – 2018. – Vol. 128, № 3. – P. 199-207.

344. Watson, K. Respiratory muscle training in neuromuscular disease: a systematic review and meta-analysis / K. Watson, T. Egerton, N. Sheers [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2022. – Vol. 31, № 166. – Article 220065.

345. Weber, F. J. Prognostic factors, disease course, and treatment efficacy in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis / F. J. Weber, T. D. Latshang, M. R. Blum, M. Kohler, M. M. Wertli // *Muscle & Nerve*. – 2022. – Vol. 66, № 4. – P. 462-470.

346. Weber, M. A. Quantitative imaging in muscle diseases with focus on non-proton MRI and other advanced MRI techniques / M. A. Weber, A. M. Nagel, H. E. Kan [et al.] // *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. – 2020. – Vol. 24, № 4. – P. 402-412.

347. White, Z. Limb-girdle muscular dystrophy type 2B causes HDL-C abnormalities in patients and statin-resistant muscle wasting in dysferlin-deficient mice / Z. White, Z. Sun, E. Sauge [et al.] // *Skeletal Muscle*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – Article 25.

348. Willcocks, R. J. Clinical importance of changes in magnetic resonance biomarkers for Duchenne muscular dystrophy / R. J. Willcocks, A. M. Barnard, M. J. Daniels [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2024. – Vol. 11, № 1. – P. 67-78.

349. Wille, N. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D / N. Wille, X. Badia, G. Bonsel [et al.] // *Quality of Life Research*. – 2010. – Vol. 19, № 6. – P. 875-886.

350. Williamson, E. The effect of inspiratory muscle training on Duchenne muscular dystrophy: a meta-analysis / E. Williamson, N. Pederson, H. Rawson [et al.] // *Pediatric Physical Therapy*. – 2019. – Vol. 31, № 4. – P. 323-330.

351. Willis, T. A. Quantitative magnetic resonance imaging in limb-girdle muscular dystrophy 2I: a multinational cross-sectional study / T. A. Willis, K. G. Hollingsworth, A. Coombs [et al.] // *PLOS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – Article e90377.

352. Woodcock, I. R. Correlation between whole body muscle MRI and functional measures in paediatric patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy /

I. R. Woodcock, K. de Valle, N. Varma [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2023. – Vol. 33, № 1. – P. 15-23.

353. Woods, M. A systematic review on motor outcome measures in congenital myopathy / M. Woods, G. Fisher, S. Johnson [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2025. – Vol. 51. – Article 105392.

354. Wouters, E. F. Personalised pulmonary rehabilitation in COPD / E. F. Wouters, B. B. Wouters, I. M. L. Augustin [et al.] // European Respiratory Review. – 2018. – Vol. 27, № 147. – Article 170125.

355. Xiong, Q. Gait asymmetry in children with Duchenne muscular dystrophy: evaluated through kinematic synergies and muscle synergies of lower limbs / Q. Xiong, Y. Liu, J. Mo [et al.] // BioMedical Engineering OnLine. – 2023. – Vol. 22, № 1. – Article 75.

356. Yao, L. Magnetic resonance measurement of muscle T2, fat-corrected T2 and fat fraction in the assessment of idiopathic inflammatory myopathies / L. Yao, A. L. Yip, J. A. Shrader [et al.] // Rheumatology. – 2016. – Vol. 55, № 3. – P. 441-449.

357. Yin, X. Clinico-pathological features and mutational spectrum of 16 nemaline myopathy patients from a Chinese neuromuscular center / X. Yin, C. Pu, Z. Wang [et al.] // Acta Neurologica Belgica. – 2022. – Vol. 122, № 3. – P. 631-639.

358. Younger, D. S. Childhood muscular dystrophies / D. S. Younger // Handbook of Clinical Neurology. – 2023. – Vol. 195. – P. 461-496.

Индивидуальная регистрационная карта

ФИО: _____

Дата рождения: _____

Номер пациента: _____

Дата визита: _____

ФИО исследователя: _____

Таблица А.1 – 6-минутный тест ходьбы

ФИО: _____ Дата: _____

Круг	Дистанция (м)	Время (мин:сек)
1	2	3
0	0	0:00
1	25	
2	50	
3	75	
4	100	
5	125	
6	150	
7	175	
8	200	
9	225	
10	250	
11	275	
12	300	
13	325	
14	350	
15	375	
16	400	
17	425	
18	450	
20	500	
21	525	
22	550	
23	575	
24	600	
25	625	
26	650	
27	675	
28	700	
29	725	
30	750	
31	775	
32	800	
33	825	
34	850	
35	875	
36	900	

Продолжение таблицы А.1

1	2	3
37	925	
38	950	
Дистанция за 6 минут		
Дистанция от последнего конуса (м)		
Метры перед последним конусом		
Общая дистанция (м)		
Детали падений		
Падал ли пациент: Да / Нет		
	Время падения	Время восстановления
Падение 1		
Падение 2		
Падение 3		
Падение 4		
Оценка по модифицированной шкале Борга		
0 – состояние покоя; 1 – очень легко; 2 – легко; 3 – умеренная нагрузка; 4 – трудновато; 5 – трудно; 6 – тяжело; 7 – умеренно тяжело; 8 – очень тяжело; 9 – крайне тяжело; 10 – максимальная нагрузка.		

Таблица А.2 – Шкала MFM 32/20

Пациент: _____

Описание заданий	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Дата: _____	_____	_____	_____
1	2	3	4
*1. Положение лежа, голова расположена по средней линии: удержание головы по средней линии с последующим поворотом из стороны в сторону (D2).			
2. Положение лежа на спине: подъем головы с последующим удержанием в приподнятом положении (D2).			
*3. Положение лежа: сгибание ног в тазобедренных и коленных суставах более чем на 90° с сохранением подъема ног на протяжении всего движения (D2).			
*4. Положение лежа, ноги поддерживаются исследователем: перевод стопы из положения максимального сгибания в положение максимального разгибания более чем на 90° (D3).			
*5. Положение лежа на спине: подъем рук вверх с последующим размещением на противоположном плече (D2).			
*6. Положение лежа, ноги полусогнуты в коленных суставах, стопы находятся на полу и слегка разведены: удержание исходной позиции с последующим подъемом таза при сохранении положения бедер. Поясничный отдел, таз и бедра располагаются на одной линии, стопы остаются слегка разведенными (D1).			
*7. Положение лежа на спине: переворот на живот с освобождением рук из-под туловища (D2).			
*8. Положение лежа на спине: переход в положение сидя без помощи рук (D1).			
*9. Положение сидя на полу или мате: удержание сидячего положения без опоры и помощи рук в течение 5 секунд с последующим сохранением контакта между двумя руками в течение 5 секунд (D2).			
*10. Положение сидя на полу или мате, теннисный мяч расположен перед испытуемым: наклон вперед с касанием мяча и последующим возвращением в положение сидя (D2).			
*11. Положение сидя на полу или мате: переход в положение стоя без помощи рук (D1).			

Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4
*12. Положение стоя: переход в положение сидя на стуле без помощи верхних конечностей, стопы слегка разведены (D1).			
13. Положение сидя на стуле: удержание ровного сидячего положения без помощи верхних конечностей и без опоры на спинку стула. Голова и туловище располагаются по средней линии в течение 5 секунд (D2).			
*14. Положение сидя на стуле, голова находится в положении сгибания: испытуемого располагают в положении сидя, при необходимости оказывают помощь для поддержания позы. Голова испытуемого должна находиться в положении полного сгибания.			
15. Положение сидя на стуле, предплечья, за исключением локтей, расположены на столе: одновременное размещение рук на голове при сохранении головы и туловища по средней линии на протяжении всего задания (D2).			
16. Положение сидя на стуле, карандаш расположен на столе: касание карандаша кистью или предплечьем без движения туловища, с полным разгибанием руки во время выполнения движения (D2).			
17. Положение сидя на стуле или в инвалидном кресле, 10 монет расположены на столе: захват монет с последующим удержанием их в руке в течение 20 секунд (D3).			
*18. Положение сидя на стуле или в инвалидном кресле, палец расположен в центре CD-диска: обведение CD-диска одним пальцем без помощи руки (D3).			
19. Положение сидя на стуле, карандаш расположен на столе: захват карандаша и выполнение непрерывной спирали от начала до конца формы с касанием ее верхних и нижних границ (D3).			
20. Положение сидя на стуле, испытуемый удерживает лист бумаги: разрыв листа бумаги, сложенного в 4 раза, начиная от края сгиба (D3).			
*21. Положение сидя на стуле, теннисный мяч расположен на столе: захват мяча с последующим полным поворотом кисти при его удержании (D3).			
*22. Положение сидя на стуле, палец расположен в центре диаграммы: подъем пальца и его перемещение на 8 делений без касания линий (D3).			

Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4
*23. Положение сидя на стуле, руки расположены вдоль туловища: одновременное размещение обоих предплечий и/или кистей на столе без движения туловища (D2).			
*24. Положение сидя на стуле: переход в положение стоя со стула без опоры на верхние конечности, ноги слегка разведены (D1).			
*25. Положение стоя с опорой верхними конечностями на стол или стул: удержание положения стоя без поддержки верхних конечностей в течение 5 секунд при ровном и прямом положении тела, головы и конечностей, стопы слегка разведены (D1).			
26. Положение стоя с опорой верхними конечностями на стол или стул: удержание поднятой ноги без поддержки верхних конечностей в течение 10 секунд (D1).			
*27. Положение стоя: касание пола рукой без посторонней помощи с последующим возвращением в вертикальное положение (D1).			
28. Положение стоя без поддержки: выполнение 10 шагов вперед на пятках (D1).			
29. Положение стоя без поддержки: выполнение 10 шагов вперед по прямой линии (D1).			
*30. Положение стоя без поддержки: бег на дистанцию 10 метров (D1).			
31. Положение стоя на одной ноге без поддержки: выполнение 10 прыжков на месте (D1).			
*32. Положение стоя с поддержкой: выполнение двух приседаний с последующим возвращением в положение стоя без помощи верхних конечностей (D1).			
D1 (%)			
D2 (%)			
D3 (%)			
Общий счет (%)			

Примечание: * – задания, включенные в шкалу MFM-20

Таблица А.3 – Тесты на подъем с пола и бег или ходьбу на дистанцию 10 метров

Пациент: _____

Подъем с пола				
ФК	Описание	Визит 1	Визит 2	Визит 3
	Дата: _____	_____	_____	_____
1	Не может встать из положения лежа, даже с опорой на стул			
2	Может встать с опорой на мебель			
3	Переворачивается на живот, встает с опорой на ноги обеими руками			
4	Переворачивается на живот, встает с опорой на ногу одной рукой			
5	Переворачивается на бок и встает с опорой на пол одной/двумя руками, не прикасаясь к ноге			
6	Может встать без переворота и опоры на ноги			
Бег или ходьба на дистанцию 10 метров				
ФК	Описание	Визит 1	Визит 2	Визит 3
	Дата: _____	_____	_____	_____
1	Не может ходить			
2	Может ходить, но использует ортезы или постороннюю помощь			
3	Не может ускорить ходьбу, выраженная адаптационная походка с широко расставленными ногами, лордоз.			
4	Может ускорить ходьбу, не может бежать, умеренная адаптационная походка			
5	«Бег» без отрыва обеих стоп от пола			
6	Нормальный бег с отрывом обеих стоп от пола			

Таблица А.4 – Тесты на подъем и спуск с 4 ступеней

Пациент: _____

ФК	Описание	Визит 1	Визит 2	Визит 3
	Дата: _____	_____	_____	_____
Подъем на 4 ступени				
1	Не может подняться на 4 ступеньки			
2	Поднимается на 4 ступеньки приставными шагами, опираясь обеими руками на одну или две перила ИЛИ опираясь одной рукой на перила, а второй на ногу или тело			
3	Поднимается на 4 ступеньки приставными шагами, опираясь одной рукой на перила ИЛИ на ногу или тело			
4	Поднимается на 4 ступеньки приставными шагами без помощи перил и опоры на руки			
5	Поднимается на 4 ступеньки шагом через ступеньку, с опорой руками на перила или ноги/тело			
6	Поднимается на 4 ступеньки шагом через ступеньку без перил и помощи рук			
Спуск с 4 ступеней				
1	Не может спуститься на 4 ступеньки			
2	Спускается на 4 ступеньки приставными шагами, опираясь обеими руками на одну или две перила ИЛИ опираясь одной рукой на перила, а второй на ногу или тело			
3	Спускается на 4 ступеньки приставными шагами, опираясь одной рукой на перила ИЛИ на ногу или тело			
4	Спускается на 4 ступеньки приставными шагами без помощи перил и опоры на руки			
5	Спускается на 4 ступеньки через ступеньку, с опорой руками на перила или ноги/тело			
6	Спускается на 4 ступеньки через ступеньку без перил и помощи рук			

Таблица А.5 – Показатели силы мышц и спирометрии

Пациент: _____

Оценка силы (Ньютоны)									
Дата:	Визит 1			Визит 2			Визит 3		
Сгибание в локтевом суставе									
Разгибание в локтевом суставе									
Сгибание в тазобедренном суставе									
Разгибание в тазобедренном суставе									
Приведение в тазобедренном суставе									
Сгибание в коленном суставе									
Разгибание в коленном суставе									
Подошвенное сгибание в голеностопном суставе									
Спирометрия									
	Визит 1			Визит 2			Визит 3		
ФЖЕЛ (л)									
ОФВ1 (л)									
ПСВ (л/мин)									
МЕР (см вод.ст.)									
МІР (см вод.ст.)									