

На правах рукописи

МУХАМЕТОВА РЕГИНА РИНАТОВНА

**МИОТОНИЧЕСКАЯ ДИСТРОФИЯ I ТИПА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН:
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛИНИКО-
ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2014

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Магжанов Рим Валеевич

Официальные оппоненты:

Сидорова Ольга Петровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского

Руденская Галина Евгеньевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится: «02» декабря 2014 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.006.01
кандидат медицинских наук

Елена Владимировна Гнедовская

Общая характеристика работы.

Актуальность проблемы. Миотоническая дистрофия I типа (МД1, 19q13.2-q13.3) является тяжелой прогрессирующей наследственной патологией, характеризующейся мультисистемностью поражения, ранней инвалидизацией и смертностью [Harper et al., 2004]. Государство несет значительные экономические потери, связанные с лечением пациентов и потерей их трудоспособности [Larkindale et al., 2013].

На данный момент в арсенале современной медицины нет достаточно эффективных методов лечения МД1, что придает совершенствованию методов профилактики заболевания еще большее социально-экономическое значение. Такие характеристики заболевания, как однотипность молекулярно-генетического дефекта и малая доля случаев, обусловленных новыми мутациями, делают медико-генетическое консультирование весьма перспективным [Mathieu et al., 2012]. Для обеспечения контроля над заболеваемостью и эффективностью проводимых профилактических мероприятий необходим мониторинг эпидемиологической ситуации по МД в регионе.

Ведение пациентов с МД является достаточно трудоемким для врача процессом, в связи с чем важной задачей является оптимизация работы, облегчающая хранение, систематизацию информации и доступ к ней [Hilbert et al., 2012].

Церебральные проявления заболевания, часто недооцениваемые клиницистами и работниками медико-социальной экспертной комиссии, в ряде случаев доминируют в клинической картине, приводят к диагностическим ошибкам, существенно снижают трудоспособность и качество жизни пациентов [Laberge et al., 2013]. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования [Магжанов и др., 1996, Паршина, 2006, Minnerop et al., 2011, Kobayakawa et al., 2012, Caliandro et al., 2013, Peric et al., 2013] свидетельствуют о разнообразных нарушениях центральной нервной системы при МД1, однако комплексные исследования, посвященные патогенетическим механизмам формирования церебральных проявлений, оценке церебральной гемодинамики до настоящего времени отсутствовали.

В связи с вышесказанным, определена **цель исследования:** оптимизация диагностики и улучшение качества жизни пациентов с МД в Республике Башкортостан на основании результатов клинко-эпидемиологического исследования.

Задачи исследования.

1. Оценить распространенность, территориально-этническое распределение миотонической дистрофии в Республике Башкортостан и создать региональный регистр заболевания.

2. Провести качественную и количественную оценку состояния когнитивных функций, психологического статуса, степени дневной гиперсомнии и показателей качества жизни у пациентов с МД1.

3. Исследовать состояние церебральной гемодинамики у больных миотонической дистрофией с помощью методов ультразвукового исследования сосудов головного мозга.

4. Определить функциональное состояние регуляторных систем организма и тип вегетативной регуляции методом вариабельности ритма сердца.

5. Изучить морфологические изменения головного мозга у больных миотонической дистрофией с помощью магнитно-резонансной томографии, а также уточнить их значение в развитии когнитивных нарушений.

Научная новизна.

Изучены популяционно-эпидемиологические особенности миотонической дистрофии в Республике Башкортостан с проведением сравнительного анализа с показателями предыдущих исследований. Впервые проведено сравнение с результатами математического моделирования распространения МД в регионе [Ахмадеева, 2001]. Установлено увеличение распространенности заболевания, что связано с улучшением выявления заболевания.

На основании нейропсихологического исследования определен характерный для МД1 паттерн нарушения когнитивных функций, представленный преимущественно нейродинамическими и регуляторными расстройствами, пространственными нарушениями, снижением кратковременной слухо-речевой памяти и внимания, дана оценка психологического статуса пациентов.

Впервые в стране проведены полисомнографическое исследование и количественная оценка степени дневной гиперсомнии у больных МД1.

Впервые изучено состояние и оценена роль кровоснабжения головного мозга в патогенезе формирования церебральных отклонений, установлена частая встречаемость венозной дисфункции при МД1.

Впервые в стране на основании результатов МРТ дана оценка выраженности диффузных атрофических изменений и степени поражения белого вещества головного мозга у больных МД1, уточнено их значение в развитии когнитивных нарушений.

Впервые проанализирована роль вегетативных нарушений в формировании церебральных отклонений при МД1.

Проведена оценка качества жизни больных МД1, определена зависимость показателей от проявлений заболевания.

Практическая значимость.

Для активного мониторинга отягощенных семей создан автоматизированный региональный регистр миотонической дистрофии (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010620534). Определен характерный для МД1 паттерн когнитивных нарушений и предложен скрининговый диагностический алгоритм для их выявления. Установлено негативное влияние тревожно-депрессивных расстройств и нарастания мышечной слабости на качество жизни пациентов. Выявлено, что диффузная церебральная атрофия и поражение белого вещества головного мозга, вегетативные, венозные церебральные нарушения и апноэ сна характерны для пациентов с МД1. Полученные результаты являются основанием для внедрения шкал и опросников оценки когнитивных функций, качества жизни, степени тревожности, депрессии, дневной гиперсомнии и методов инструментальной диагностики церебральных нарушений (магнитно-резонансная томография, транскраниальная доплерография, вариабельность ритма сердца, полисомнография) в клиническую практику врачей для своевременного проведения лечебных и реабилитационных мероприятий, медико-социальной экспертизы.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Распространенность МД в Республике Башкортостан характеризуется высокими показателями (6,53/100000 населения) и территориально-этнической неравномерностью распределения, обусловленной эффектом основателя и дрейфом генов.
2. Созданный автоматизированный регистр позволяет оптимизировать ведение пациентов с МД.

3. Церебральные проявления являются важной составляющей клинической картины миотонической дистрофии, включая в себя когнитивные нарушения, дневную гиперсомнию и изменения психологического статуса.
4. Дисфункция вегетативных вазомоторных центров при МД1 проявляется изменением цереброваскулярной реактивности по всем контурам ауторегуляции, приводящей к уменьшению цереброваскулярного резерва, обуславливает снижение как адаптационных, так и компенсаторных механизмов церебральной гемодинамики.
5. Отсутствует зависимость между выраженностью церебральной атрофии и тяжестью когнитивного дефицита. Степень поражения супратенториального белого вещества коррелирует с показателями краткосрочной слухо-речевой памяти.

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики и кафедры психиатрии и наркологии с курсом постдипломного образования БГМУ 11.04.2014г. Основные результаты исследований представлены на совместном заседании кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики и кафедры психиатрии и наркологии с курсом постдипломного образования БГМУ, обсуждались на VI съезде Российского общества медицинских генетиков (г. Ростов-на-Дону, 15-18 мая 2010 года), XII Российском конгрессе молодых ученых с международным участием «Науки о человеке» (г. Томск, 26-27 мая 2011 г.), Российско-французской научно-практической конференции «Когнитивные и другие нервно-психические нарушения» (г. Москва, 22-23 июня 2011 г.), X Всероссийском съезде неврологов (г. Нижний Новгород, 17-21 июня 2012 года), XII межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» с обсуждением смежных вопросов неврологии и медицинской генетики (г. Новосибирск, 3 мая 2012 года).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в практику работы кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» (БГМУ) Минздрава России. Разработанный автоматизированный регистр применяется в работе медико-генетической консультации Республиканского перинатального центра.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 1 автоматизированная база данных.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. При участии автора работы проводился анализ МРТ-изображений с использованием пакета специализированных программ. Самостоятельно был проведён полный клинический осмотр участников исследования, нейропсихологическое обследование, оценка качества жизни, степени дневной гиперсомнии и статистическая обработка полученного материала.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, анализа и результатов собственных исследований. Указатель литературы включает 60 отечественных и 217 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 23 рисунками. Приведены 3 клинических примера.

Материалы и методы исследования

Собранные данные о больных МД в Республике Башкортостан вносились в республиканский автоматизированный генетический регистр «Миотоническая дистрофия». При наличии клинических проявлений заболевания либо семейного анамнеза для подтверждения диагноза проводились игольчатая электронейромиография на аппарате «Viking select» фирмы "Nicolet Biomedical" (США), электрокардиография, осмотр специалистов (офтальмолога, кардиолога, при необходимости эндокринолога, уролога, пульмонолога), молекулярно-генетическое исследование (лаборатория молекулярной генетики человека ИБГ УНЦ РАН).

Пациентам проводились нейропсихологическое тестирование с помощью краткой шкалы оценки психического статуса [Folstein et al., 1975], батареи тестов лобной дисфункции [Dubois et al., 2000], методики запоминания 10 слов А.Р. Лурия, теста рисования часов [Cosentino et al., 2004], шкалы депрессии А. Бека [Beck et al., 1961], теста на тревожность Спилбергера в интерпретации Ханина [Ханин, 1976], определение

выраженности дневной сонливости с помощью шкалы сонливости Эпворта [Johns et al., 1991], оценка качества жизни по результатам валидизированной русской версии опросника SF-36 [Бримкулов, 1991]. Использовались методы функциональной диагностики (полисомнография, ЭЭГ, ВРС, УДС МАГ, ТКДГ) и магнитно-резонансная томография головного мозга. Полисомнографическое исследование проводилось утром после депривации сна в течение трех часов на аппарате «Embla 7000» фирмы «Embla» (США). Электроэнцефалография (ЭЭГ) проводилась на аппарате «Alliance Worke» фирмы «Nicolet» (США). Анализ ВРС проводился по 5-минутным записям кардиоинтервалограммы при проведении ортостатической пробы на аппарате «Поли-Спектр» (Нейрософт, Россия) согласно «Рекомендациям рабочей группы Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии» [1996] в режиме временного и спектрального анализа. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) проводили с помощью томографа «Intera» фирмы «Philips» (Голландия) с напряженностью магнитного поля 1 Т, используя стандартную методику. Степень атрофических изменений головного мозга оценивалась при подсчете линейных желудочковых индексов [Верещагин, 1986], для оценки степени наружной гидроцефалии измерялась ширина борозд: прецентральной, постцентральной, шпорной, переднего отдела межполушарной щели, силвиевой щели и субарахноидального пространства полушарий. Для оценки выраженности внутренней гидроцефалии проводилось измерение объема желудочков мозга с помощью программного пакета ScanTools Intera R11. Степень поражения белого вещества оценивалась на T2/FLAIR изображениях в соответствии со шкалой возрастных изменений белого вещества головного мозга [Wahlund et al., 2001]. Для оценки церебральной гемодинамики проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы аппаратом Envisor HD (Philips, Голландия) и транскраниальная доплерография (ТКДГ) с помощью системы сосудистой диагностики "Pioneer" фирмы «Nicolet» (США). Для оценки степени выраженности мышечных проявлений применяли шкалу мышечного поражения Muscular Impairment Rating Scale (MIRS) [Mathieu et al., 2001].

В группу контроля вошли практически здоровые добровольцы, соответствующие по возрасту и полу исследуемой группе. Исследование проводилось с согласия пациентов, информированных об условиях его проведения и используемых методиках.

Распространенность МД рассчитана по месту проживания больных по отдельным районам и республике в целом, при этом использовались данные Росстата 2013 года [<http://bashstat.gks.ru/>], а также по этническим группам, исходя из структуры национального состава населения согласно данным Всероссийской переписи 2010 года [<http://www.gks.ru/>].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов программ STATISTICA 6.0 и SPSS 16.0. В связи с распределением, отличающимся от нормального, данные представлялись в виде медианы значений и межквартильного интервала [Me (25%; 75%)]. Для сопоставлений групп по качественным и количественным признакам использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей распространенности заболевания применялся критерий хи-квадрат. Анализ связи двух признаков осуществлялся с помощью непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Диссертационное исследование «Миотоническая дистрофия I типа в Республике Башкортостан: эпидемиологическая характеристика, клинико-инструментальная оценка церебральных проявлений» одобрено экспертным советом по биомедицинской этике по клиническим дисциплинам ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России.

Результаты исследований и их обсуждение.

Эпидемиологическая характеристика МД в Республике Башкортостан.

На 1.01.2014 года в РБ зарегистрировано 265 живых больных МД. Распространенность заболевания в республике, таким образом, составляет 6,53 на 100 тыс. населения, характеризуясь этнической и территориальной неравномерностью распределения (рис. 1).

Распространенность заболевания среди башкир составляет 11,09/100000 (1:13878), что в 2 раза превышает показатели среди татарской субпопуляции, равные 5,46/100 тысяч населения (1:25402) ($\chi^2 = 13,75$, $p < 0,001$) и в 3 раза показатели русской этнической группы, составившие 3,35/100000 населения (1:40290) ($\chi^2 = 56,52$, $p < 0,001$). Различия между русскими и татарами также статистически значимы ($\chi^2 = 11,55$, $p < 0,01$). Высокие показатели распространенности заболевания среди башкир, вероятно, обусловлены большей рождаемостью в башкирских семьях [Сафин, 2011].

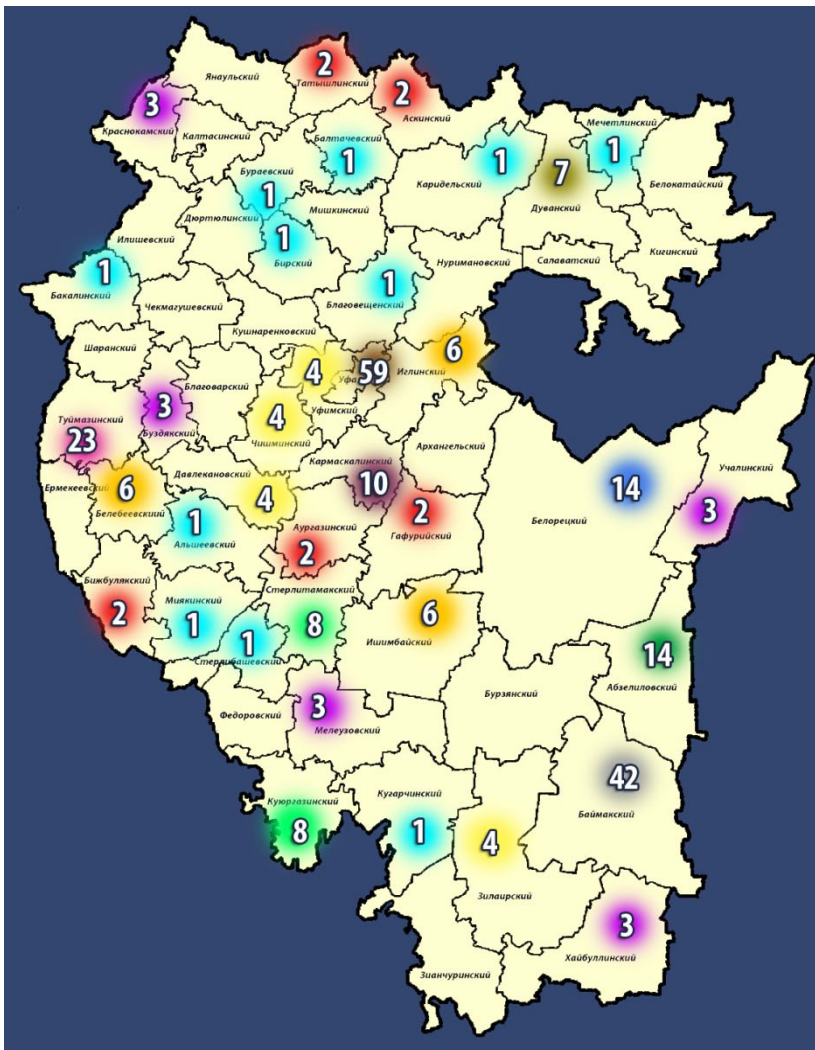


Рис. 1. Распространенность МД в Республике Башкортостан по месту проживания больных.

На сегодняшний день случаи миотонической дистрофии зарегистрированы в 34 (62,96%) административных районах республики и в 17 (80,95%) городах. Распространенность МД среди сельских жителей составляет 8,78/100000 населения, что статистически значимо превышает показатели среди жителей городов, равные 5,15/100000 населения ($\chi^2 = 19,43$, $p < 0,001$). По нашему мнению, это связано с более высокими показателями рождаемости в сельских семьях [http://www.perepis2002.ru]. В 18 районах Башкортостана случаев МД до сего времени не зарегистрировано, причиной чего, вероятно, являются особенности формирования популяций районов с отсутствием носителей мутации среди их коренного населения и мигрантов. С наибольшей частотой заболевание встречается в районах Зауралья, расположенного на юго-востоке республики и являющегося в определенной степени географическим и этническим изолятом с преобладанием башкир. Высокие показатели в

Зилаирском районе ($25,19/10^5$ населения) могут быть связаны с эффектом малых выборок, тогда как в Баймакском ($57,25/10^5$ населения) и Абзелиловском районах ($30,95/10^5$ населения) отчетливо прослеживается эффект родоначальника. Среди выявленных в данных районах больных МД также численно преобладают башкиры. Эффект основателя прослеживается и в Куюргазинском ($32,58/10^5$ населения), Белорецком ($26,46/10^5$ населения), Туймазинском ($23,42/10^5$ населения), Кармаскалинском ($19,76/10^5$ населения) районах республики, характеризующихся высокой частотой встречаемости заболевания.

На сегодняшний день установлено несколько фокусов происхождения семей с МД. Один из них - в северо-восточном регионе республики, где из 3 сопредельных районов (Мечетлинский, Дуванский и Салаватский) происходят 5 неродственных башкирских семей с МД, другой - в юго-восточном регионе, где из 3 сопредельных районов (Абзелиловский, Баймакский и Зилаирский) происходят 15 семей: 14 башкирских и 1 татарская. Юго-западная часть представлена Куюргазинским и Миякинским районами, из которых происходят 2 большие семьи с МД: 1 татарская и 1 башкирская. В территориальном центре Башкортостана (Уфимский, Иглинский, Белорецкий, Архангельский, Кармаскалинский, Кушнаренковский и Гафурийский районы) выявлен очаг, из которого происходят 24 семьи с МД: 9 русских, 12 башкирских и 3 татарских. На западе республики в Туймазинском районе зарегистрировано происхождение 6 семей с МД, 5 из которых татарские и 1 башкирская, 2 семьи происходят из прилегающего с юга Белебеевского района.

Вместе с тем, рост урбанизации и миграции, отмеченный среди жителей Башкортостана, оказывает существенное влияние на распространение заболевания, расширяя «географию» заболевания, что определяет актуальность создания регистров и объединение их в сети.

Автоматизированный регистр "Миотоническая дистрофия".

Автоматизированный генетический регистр «Миотоническая дистрофия» содержит информацию о пациентах с МД, проживающих на территории Республики Башкортостан, вероятных носителях мутации, а также умерших больных. Основное меню состоит из четырех больших разделов: «Пациенты», «Список пациентов», «Выборка» и «Статистика» (рис.2).

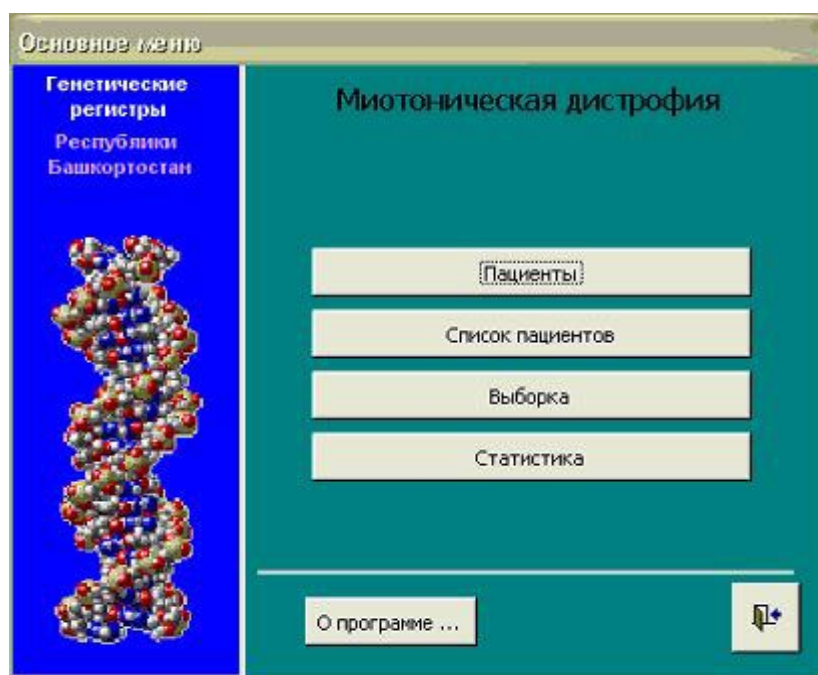


Рис. 2. Основное меню автоматизированного генетического регистра «Миотоническая дистрофия».

В подраздел «Общие данные» вносятся общие сведения о пациенте. Наличие кода дает возможность обезличить информацию о больных при отборе для клинических исследований, а также выделить ядерные семьи с МД в республике. Критерии, позволяющие формировать выборки в разделе «Выборка» подобраны с учетом потребностей исследователей, работников медико-генетической службы, а также работников социальных служб и медико-социальных экспертных комиссий для обеспечения удобства отбора, облегчения мониторинга эпидемиологической ситуации по заболеванию. В разделе «Статистика» возможен автоматический подсчет распространенности заболевания по городам и районам республики, а также построение диаграмм. Информация, размещенная в регистре, охраняется паролем, исследователи получают доступ лишь к обезличенным данным пациентов.

Клиническая характеристика обследованных больных миотонической дистрофией.

Под активным наблюдением медико-генетической консультации находятся 228 пациентов, среди которых преобладают лица с классической формой заболевания (192 человека – 84%); манифестация заболевания в раннем детстве (до 10 лет) отмечалась реже (30 случаев – 13%). Врожденная форма заболевания зарегистрирована у 6 больных (3%), при этом во всех случаях передача мутации осуществлялась по материнской линии. Возраст дебюта болезни составил 27,00 [17,25;35,00] лет.

Требованиям, позволявшим проводить подробный анализ проявлений заболевания, соответствовала документация 182 больных МД. В числе первых проявлений заболевания большинство из них отмечало возникновение слабости в мышцах конечностей (44%) и наличие миотонии (36%), проявлявшейся ощущением скованности в конечностях, сложностью разжатия кистей, затруднением жевания. Следующими частыми начальными признаками болезни служили бульбарные расстройства (21%), включавшие изменение голоса, речи, нарушение глотания, и повышенная утомляемость (15%). Такие ранние симптомы, как боль в суставах и позвоночнике встречались реже, но часто приводили к ошибочной диагностике остеохондроза позвоночника и ревматоидного артрита. На неприятные ощущения со стороны сердца в начале заболевания указали 3% пациентов. Из церебральных проявлений больные называли дневную сонливость (15%), головную боль (13%), головокружение (5 %). В целом, пациенты не всегда могли точно указать возраст дебюта и первые проявления заболевания, либо вследствие когнитивных нарушений и апатико-абулических расстройств, либо вследствие медленного прогрессирования патологии.

Многообразие проявлений заболевания, включающее признаки поражения практически всех систем организма, часто приводило к диагностическим ошибкам. Так, неверные диагнозы в направлении к нейрогенетику были отмечены в 34 из 62 случаев (55%). В ряде случаев, лица, страдающие МД, находились на учете у смежных специалистов, случайно попадая в поле зрения неврологов и нейрогенетиков. Анализ направительных диагнозов продемонстрировал недостаточную осведомленность врачей республики об особенностях заболевания.

В регистре содержится информация о 64 умерших пациентах с МД, возраст смерти для указанных 36 случаев составил 49,50 [39,00;60,75] лет. Причины смерти были указаны в 30 случаях. Наиболее часто отмечены внезапная смерть (9 человек), смерть от сердечно-легочной недостаточности (8 человек), онкологические заболевания (5 человек), в 3 случаях смерть наступила в результате суицида. Проведенный анализ клинических проявлений выявил достаточно частую встречаемость и значимость церебральных проявлений у пациентов с МД, что и обусловило их дальнейший анализ.

Церебральные нарушения у больных миотонической дистрофией I типа.

Нейропсихологическое тестирование проведено 50 пациентам с МД1 (22 мужчин, 28 женщин) в возрасте от 15 до 56 лет (39[27;44]). Показатель тяжести мышечного поражения составил 3,00 [2,75;3,00] балла, возраст дебюта - 29,00 [16,50;35,00] лет, продолжительность заболевания - 7,50 [4,75;13,25] лет. В группу контроля вошли 30 практически здоровых добровольцев (13 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 15 до 55 лет (39[29;45]). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и уровню образования.

Изменение когнитивных функций у пациентов с МД1.

Показатели когнитивных функций по всем примененным методикам (Me[LQ;UQ]) у пациентов с МД1 были значимо ниже, чем в группе контроля (табл. 1).

По результатам краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) изменения выявлены у 23 (46%) пациентов с МД1. У 17 (34%) больных они соответствовали умеренным когнитивным нарушениям (27,00 [25,50;27,00] баллов), у 5 (10%) достигали степени легкой деменции (22,00 [21,00;23,00] балла), и еще у 1 (2%) пациента – деменции средней степени выраженности (18 баллов). Результаты КШОПС у всех лиц контрольной группы соответствовали нормальным значениям. Результаты батареи тестов лобной дисфункции (БТЛД) больных МД1, хотя и были ниже в сравнении с контролем, при совместном анализе с КШОПС ни у одного из пациентов не соответствовали степени деменции.

Таблица 1.

Показатели оценки когнитивных функций у больных МД1 и в группе контроля (Me[LQ;UQ]).

Показатель	Пациенты с МД (n=50)	Группа контроля (n=30)	U	p
КШОПС	28,00 [27,00;29,00]	30,00 [29,75;30,00]	251,00	<0,001
БТЛД	15,00 [14,00;17,00]	18,00 [17,00;18,00]	201,00	<0,001
Тест 10 слов (средний показатель четырёх серий)	7,00 [5,63;8,00]	8,00 [7,38;8,50]	363,00	<0,001
Тест рисования часов	9,00 [8,00;10,00]	10,00 [10,00;10,00]	333,00	<0,001

Качественный анализ отклонений выявил неравномерность выпадения когнитивных функций. Ограничения в большей степени касались процессов планирования. В целом, пациенты тратили на выполнение заданий больше времени, чем группа контроля, что свидетельствовало о нарушении исполнительных функций, а также о замедленности мышления и других когнитивных процессов (брадифрении).

Дефект исполнительных функций проявлялся и более низкими, в сравнении с контролем, показателями беглости речи (7[7;10] 10[9;11], $p < 0,001$), а также результатами выполнения заданий на произвольное внимание БТЛД (чувствительность к интерференции (3 [3;3] и 3 [3;3], $p = 0,024$); контроль торможения (3 [3;3] и 3 [3;3], $p = 0,033$)).

О нарушении мышления, в свою очередь, свидетельствовало снижение способности к обобщению по результатам БТЛД, выявленное у 68% пациентов. На расстройство внимания и мышления указывали затруднения при выполнении арифметических операций, обнаруженные у 66% пациентов по результатам выполнения задания на обратный счет КШОПС.

Помимо этого для пациентов с МД1 было характерно нарушение зрительно-пространственных функций, определяемое при выполнении задания «перерисовать два пересекающихся пятиугольника» КШОПС и теста рисования часов (рис. 3).

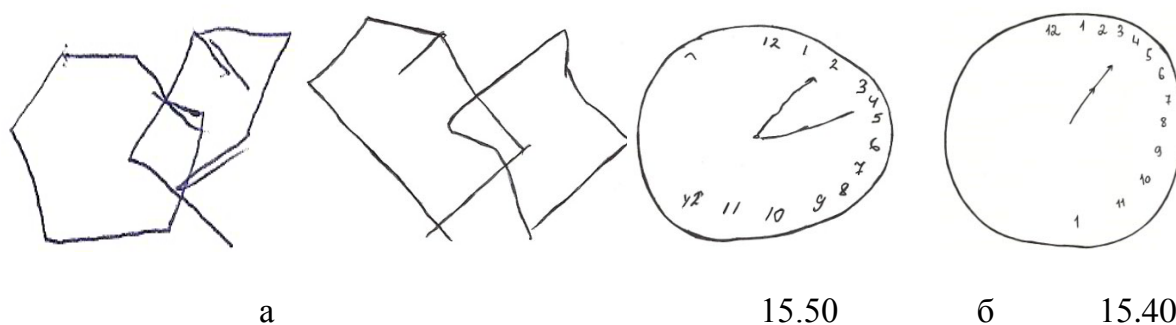


Рис. 3. Примеры выполнения пациентами с МД1: а) задания КШОПС – «перерисовать два пересекающихся пятиугольника»; б) теста рисования часов.

Эти изменения являются свидетельством как зрительно-пространственного дефицита, так и нарушения процессов планирования и организации действий.

Результаты выполнения субтеста «память» КШОПС у больных МД1 не отличались от контроля, однако при выполнении теста на запоминание 10 слов количество заученных и воспроизведенных слов оказалось значительно меньшим, чем в

контрольной группе (табл. 1), наблюдались привнесения посторонних слов и персеверации. Количество слов при отстроченном воспроизведении существенно не изменялось, что свидетельствовало в пользу снижения преимущественно кратковременной памяти, а также о нарушении целенаправленности запоминания.

У пациентов с МД1 не было выявлено корреляции с возрастом для показателей КШОПС, БТЛД, теста рисования часов ($r=-0,257$, $p=0,072$; $r=-0,256$, $p=0,073$; $r=-0,140$, $p=0,334$), однако установлена обратная связь для показателей беглости речи, способности к обратному счету и теста на запоминание 10 слов ($r=-0,335$, $p=0,017$; $r=-0,282$, $p=0,047$; $r=-0,448$, $p=0,001$). Также по результатам проведенных тестов не было выявлено различий показателей когнитивных функций в зависимости от пола пациентов и пола родителя, передавшего мутацию. Связи между степенью мышечного поражения и выраженностью когнитивного дефицита не установлено. Также не обнаружено корреляции когнитивного дефицита с продолжительностью заболевания.

Характеристика нарушений эмоциональной сферы у больных МД1.

Анализ психоэмоционального статуса выявил ряд изменений у пациентов с МД1 в сравнении с группой контроля. Так, по данным опросника депрессии Бека нарушения имелись у 33 (66%) пациентов, в 22% случаев (11 человек) соответствуя легкой депрессии (субдепрессии), в 16% (8 человек) - умеренной депрессии и в 28% (14 человек) – депрессии средней тяжести. В целом, показатели значимо превышали показатели контрольной группы (12,00 [8,50;20,00] и 4,00 [2,00;5,25] соответственно, $U=193,00$, $p<0,001$) (рис. 4).

При проведении корреляционного анализа установлена прямая связь уровня депрессии с возрастом пациентов ($r=0,459$, $p=0,001$), возрастом дебюта ($r=0,290$, $p=0,041$), продолжительностью заболевания ($r=0,319$, $p=0,024$) и тяжестью поражения мышц ($r=0,313$, $p=0,027$). Связи показателей со степенью когнитивного дефицита не установлено ($r=-0,131$, $p=0,365$ для КШОПС, $r=-0,143$, $p=0,322$ для БТЛД, $r=-0,271$, $p=0,057$ для теста десяти слов, $r=-0,047$, $p=0,748$ для теста рисования часов). При этом показатели были значимо выше у женщин ($U=202,00$, $p=0,038$) и не зависели от пола родителя, передавшего мутацию ($U=159,50$, $p=0,115$).

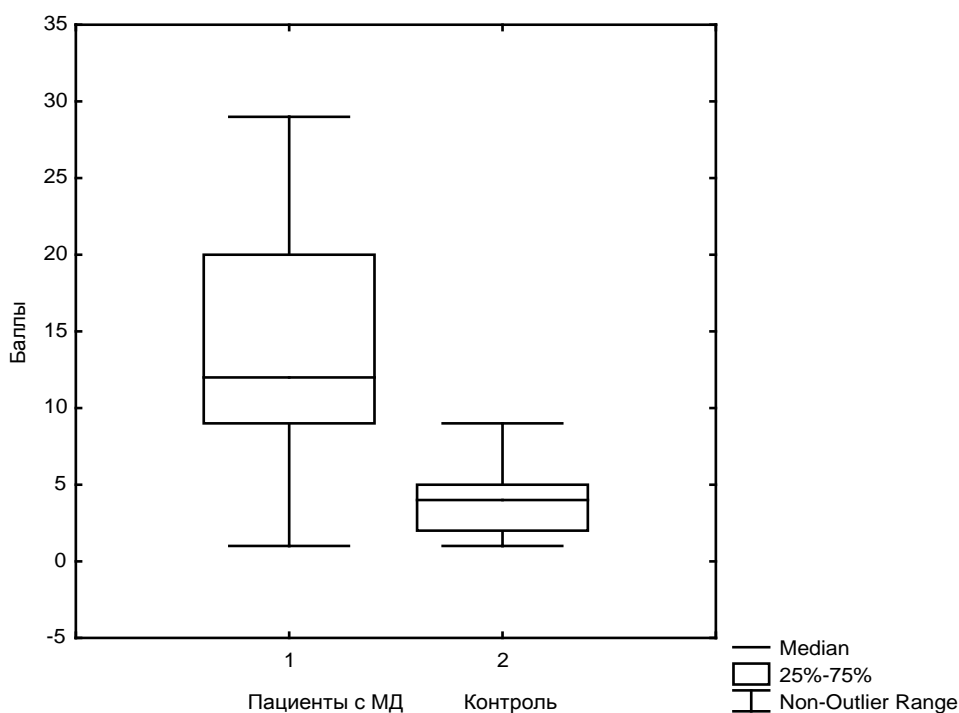


Рис. 4. Показатели уровня депрессии по шкале Бека пациентов с МД1 и группы контроля.

Количество набранных баллов по опроснику Спилбергера-Ханина у больных МД1 оказалось значимо выше, чем в группе контроля (ситуативная тревожность - 45,00 [34,00;50,50] баллов в основной группе и 33,00 [29,00;38,00] балла в контрольной, $U = 360,50$, $p < 0,001$; личностная тревожность - 51,00 [41,75;57,25] балл у пациентов с МД1 и 40,00 [34,00;45,00] баллов в группе контроля, $U = 347,00$, $p < 0,001$), что свидетельствует о более высоком уровне тревожности среди больных МД1.

Показатели как личностной ($U=154,50$, $p=0,003$), так и ситуативной ($U=172,00$, $p=0,008$) тревожности оказались выше у женщин и коррелировали с возрастом ($r=0,303$, $p=0,032$ для реактивной тревожности и $r=0,284$, $p=0,045$ для личностной). Связи уровня тревожности с продолжительностью заболевания, тяжестью мышечного поражения и когнитивного дефицита не установлено ($p > 0,05$).

Нарушение сна и бодрствования у пациентов с МД1.

Дневная сонливость оценивалась у всех пациентов, которым проводилось нейропсихологическое тестирование.

Выраженность дневной сонливости по данным шкалы Эпворта была значимо выше у пациентов с МД1 в сравнении с контролем (8,00[5,00;10,00] и 6,00 [4,00;7,25] баллов соответственно, $U=462,50$; $p=0,004$). Более чем у половины пациентов (26 человек - 52%) имелись нарушения, в 36% случаев (18 пациентов) соответствовавшие слабой сонливости и в 16% случаев (8 пациентов) - умеренной. В группе контроля у 23 человек

(77%) показатели шкалы Эпворта были в пределах нормы и у 7 человек (23%) - соответствовали слабой сонливости.

Проведенный корреляционный анализ не выявил связи между степенью дневной сонливости и возрастом пациентов ($r=-0,101$, $p=0,485$), возрастом дебюта заболевания ($r=-0,030$, $p=0,838$), продолжительностью заболевания ($r=-0,003$, $p=0,982$), тяжестью мышечного поражения ($r=0,047$, $p=0,745$), выраженностью депрессии ($r=0,113$, $p=0,433$), уровнем ситуативной ($r=-0,218$, $p=0,128$) и личностной ($r=0,170$, $p=0,237$) тревожности, а также выраженностью когнитивного дефицита ($r=-0,067$, $p=0,645$ для показателей КШОПС; $r=0,149$, $p=0,303$ - для БТЛД; $r=-0,104$, $p=0,473$ - для теста рисования часов и $r=0,089$, $p=0,539$ - для теста 10 слов).

Полисомнографическое исследование (ПСИ) проведено 10 пациентам с МД1 (4 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 16 до 43 лет ($34,50[22,00;40,25]$). Характерной особенностью сна пациентов с МД1 по данным ПСИ являлась частая регистрация случаев нарушения дыхания. Лишь у одного из обследованных пациентов не было выявлено эпизодов апноэ, гипопноэ и десатурации, а у двоих пациентов индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) не превысил 5, что соответствует нормальным значениям. Синдром апноэ/гипопноэ сна легкой степени обнаружен у трех пациентов, еще у трех пациентов дыхательные нарушения достигли средней степени, а у одного – тяжелой. Эпизоды только обструктивного апноэ/гипопноэ выявлены у 2 пациентов, а у 5 помимо обструктивных регистрировались эпизоды апноэ смешанного и центрального характера (рис. 5). Эпизоды апноэ сопровождались реакцией активации и снижением глубины сна.

Практически у всех пациентов с синдромом апноэ/гипопноэ отмечался храп, возникающий вследствие избыточного ослабления центральных активирующих влияний на соответствующие группы мышц. Снижение амплитуды дыхательных движений – гипопноэ уменьшает поступление кислорода в артериальную кровь, приводя к десатурациям. Максимальная продолжительность эпизода десатурации у пациентов составила 108,5 секунд. Эпизоды апноэ/гипопноэ и десатурации сопровождались на кардиографических каналах синусовой аритмией, а на электроэнцефалографических каналах периодами пароксизмальной медленноволновой активности.

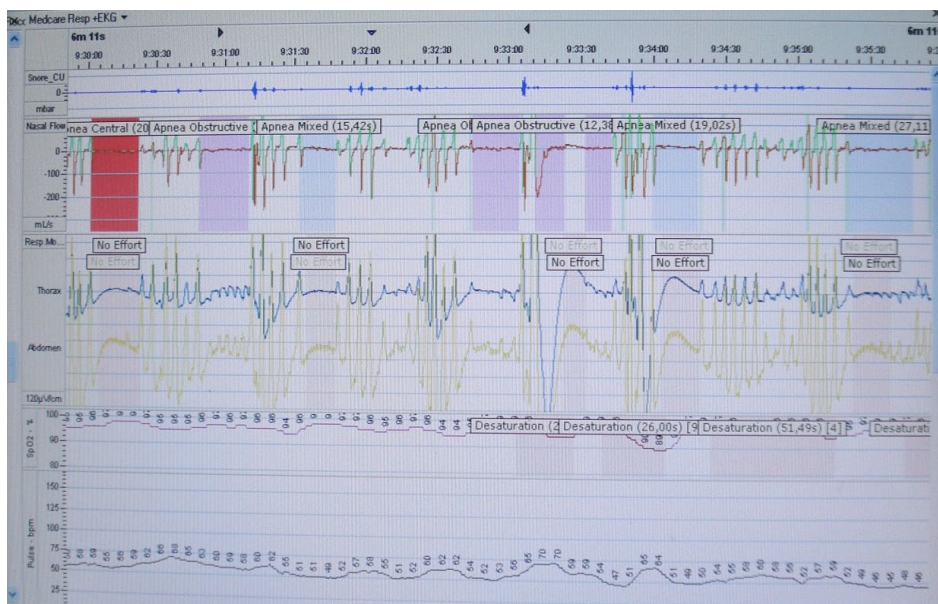


Рис. 5. Фрагмент полисомнограммы б-го М., 37 лет с миотонической дистрофией I типа. Эпизоды центрального, обструктивного и смешанного апноэ.

По данным стандартной ЭЭГ у 12 из 30 обследованных пациентов с МД1 (40%) регистрировался десинхронный тип ЭЭГ со снижением α -активности, увеличением числа низкочастотных β -колебаний, небольшим количеством медленных волн с низким амплитудным уровнем, что согласуется с результатами предыдущих исследований [Туник, 2000]. При предъявлении стимулов наблюдалась парадоксальная активация (экзальтация) α -ритма. Подобная ЭЭГ-картина в большей степени соответствует ЭЭГ-проявлениям начальных стадий засыпания, согласуясь с феноменом дневной гиперсомнии, присущей пациентам, и отражая дисфункцию надсегментарных вегетативных структур ствола мозга.

При проведении корреляционного анализа не выявлено зависимости между тяжестью синдрома апноэ/гипопноэ и степенью дневной сонливости по шкале Эпворта ($r=0,278$, $p=0,437$), возрастом пациентов ($r=0,401$, $p=0,250$), возрастом дебюта заболевания ($r=0,165$, $p=0,649$), тяжестью мышечного поражения ($r=0,291$, $p=0,415$), когнитивным статусом больных МД1 ($p>0,05$ для показателей всех проведенных тестов). При этом отмечена связь тяжести синдрома апноэ/гипопноэ с продолжительностью заболевания, лишь немного не достигающая степени значимости ($r=0,622$, $p=0,055$), что могло быть связано с величиной выборки.

Показатели вариабельности ритма сердца больных МД1.

Обследовано 30 пациентов с МД1 (13 мужчин, 17 женщин) в возрасте от 16 до 56 лет (30,00 [21,50; 45,25]). Контрольную группу составили 10 практически здоровых
19

добровольцев (5 мужчин; 5 женщин) в возрасте от 16 до 55 лет (34,50 [23,50; 48,00]).

При проведении сравнительного анализа временных показателей в состоянии расслабленного бодрствования статистически значимых различий между двумя группами выявлено не было.

При спектральном анализе ВРС в фоновой записи групп МД1 и контроля установлено значимое различие лишь по одному показателю – мощности ультранизкочастотного компонента VLF. При этом значения показателя у пациентов с МД1 были более чем в 3 раза ниже показателей контрольной группы (485,00 [281,00;1071,75] в основной и 1577,00 [817,50;2138,75] - в контрольной группе).

На сегодняшний день большинство исследователей полагает, что VLF отражает влияние высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр, характеризуя состояние нейрогуморального и метаболического уровней регуляции и позволяя судить о функциональном состоянии мозга [Хаспекова, 2003]. Таким образом, снижение мощности VLF волн свидетельствует об угнетении эрготропных механизмов, связанных с наличием церебральной патологии.

Для оценки реактивности парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы пациентам проведена активная ортостатическая проба. Среди временных показателей обеих групп при проведении пробы обнаружено достоверное различие лишь по значению показателя К 30/15, характеризующего функцию блуждающего нерва (1,06 [1,03;1,22] - у больных МД1 и 1,26 [1,19;1,42] - в группе контроля, $U=63,5$, $p=0,007$). Данный показатель был меньше у пациентов с МД1, свидетельствуя о снижении парасимпатической реактивности.

При проведении активной ортостатической пробы различий в показателях ВРС между больными МД1 и группой контроля не выявлено. В то же время установлены отличия в изменении показателей между обеими группами. Так, в группе контроля отмечались изменения, свидетельствующие об угнетении парасимпатического и активации симпатического отделов вегетативной нервной системы. У больных МД1 же снижался лишь показатель RRNN (с 848,00 [763,50;960,75] до 640,50 [571,75;703,50], $U=95,00$, $p<0,001$), характеризующий активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы, что в совокупности с увеличением показателя CV (с 5,52 [3,27;8,52] до 7,02 [5,21;11,98], $U=300,00$, $p=0,027$) свидетельствует о ваготонии у больных МД1 в условиях ортостатической пробы.

Таким образом, у пациентов с МД1 отмечается недостаточная активация симпатической и избыточная активация парасимпатической составляющих вегетативной нервной системы. Следовательно, вегетативный профиль больных МД характеризуется дисфункцией надсегментарного и стволового уровней вегетативной нервной системы по типу истощения, что свидетельствует об угнетении эрготропных механизмов, связанных с наличием церебральной патологии.

Морфометрическая характеристика головного мозга пациентов с МД1 по данным магнитно-резонансной томографии.

Магнитно-резонансное исследование проведено 20 пациентам с МД1 (8 мужчин, 12 женщин) в возрасте от 16 до 56 лет (34,50 [22,75;45,50]). В группу контроля вошли 10 практически здоровых добровольцев (5 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 15 до 55 лет (34,50 [23,50;48,00]).

При анализе магнитно-резонансных томограмм у 11 (55%) пациентов с МД1 выявлены признаки церебральной атрофии. У 2 (10%) пациентов церебральная атрофия была преимущественно наружной, на срезах определялось расширение субарахноидальных пространств и конвекситальных борозд. Еще у 2 (10%) пациентов церебральная атрофия была преимущественно внутренней и характеризовалась симметричным расширением желудочковой системы. У 7 (35%) пациентов атрофия носила смешанный характер. У 5 (25%) пациентов выявлено расширение периваскулярных пространств.

При выполнении корреляционного анализа не было установлено связи выраженности церебральной атрофии со степенью когнитивного дефицита, а также с продолжительностью заболевания.

У 9 (45%) пациентов с МД1 выявлены диффузные изменения белого вещества полушарий мозга в виде очагов гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных и FLAIR изображениях, у 4 (20%) из них МР-картина расценена специалистами как проявление демиелинизирующего процесса. Очаги чаще были множественными и крупными (более 5 мм), располагались, преимущественно, паравентрикулярно и субкортикально (рис. 6 а, б). У 2 (10%) пациентов отмечено двустороннее поражение белого вещества передних отделов височных долей (рис. 6 в). Подобные изменения белого вещества отсутствовали в группе контроля.



а

б

в

Рис. 6. Очаги гиперинтенсивного сигнала белого вещества на магнитно-резонансных томограммах головного мозга пациентов с МД1: а), в) T2-взвешенное изображение; б) FLAIR импульсная последовательность.

Выявлена положительная корреляция выраженности поражения белого вещества в супратенториальных отделах с возрастом пациентов ($r=0,536$, $p=0,015$) и продолжительностью заболевания ($r=0,476$, $p=0,034$). Установлена обратная связь между показателями теста на воспроизведение 10 слов, свидетельствующими о снижении краткосрочной памяти, и выраженностью поражения белого вещества в супратенториальных отделах ($r=-0,471$, $p=0,036$), что, вероятно, связано с поражением проводящих путей гиппокампового круга и глубинных отделов височных долей головного мозга. Корреляции с остальными показателями когнитивных функций, уровнем депрессии, дневной гиперсомнии и выраженностью синдрома апноэ/гипопноэ не обнаружено.

Выявлена связь тяжести мышечного поражения с выраженностью наружной и внутренней атрофии мозга (размерами боковых желудочков, индексом третьего желудочка, величиной субарахноидального пространства, шириной борозд), свидетельствующая о диффузном мультисистемном характере патологического процесса.

Состояние магистральных сосудов головы, церебральных сосудов и кровотока в них, цереброваскулярной реактивности при МД1 по данным ультразвукового исследования.

Обследовано 30 пациентов с МД1 (13 мужчин, 17 женщин) в возрасте от 16 до 56 лет (30,00 [21,50; 45,25]). Контрольную группу составили 10 практически здоровых добровольцев (5 мужчин; 5 женщин) в возрасте от 16 до 55 лет (34,50 [23,50; 48,00]).

Анализ структурных особенностей и гемодинамических показателей артерий экстракраниального и интракраниального уровней не выявил различий между основной и контрольной группами.

Признаки венозной дисфункции по данным транскраниальной доплерографии отмечались у 16 (53%) пациентов с МД1. Из них у 2 (13%) пациентов отмечалась легкая, 13 (81%) - умеренная и у 1 (6%) - выраженная степень венозных нарушений. У 3 (10%) пациентов имелась дилатация яремных вен по данным дуплексного сканирования. В группе контроля подобных изменений выявлено не было.

Значения пульсационного индекса Gosling у пациентов с МД1 были достоверно выше по сравнению со здоровыми обследуемыми (0,97 [0,82;1,10] и 0,76 [0,73;0,81] соответственно, $U=42,50$, $p=0,001$), свидетельствуя о повышении циркуляторного сопротивления и тонуса сосудов.

Исследование метаболического механизма ауторегуляции церебральной гемодинамики выявило значимое снижение у пациентов с МД1 в сравнении с группой контроля показателей коэффициента реактивности на гиперкапническую нагрузку (1,10 [1,05;1,19] и 1,39 [1,32;1,45], $U=22,00$, $p<0,001$) и индекса вазомоторной реактивности (47,50 [41,25;58,25] и 68,50 [65,50;75,25], $U=34,50$, $p<0,001$). Показатели коэффициента реактивности на гипокапническую нагрузку значимо не отличались между группами. Следовательно, у пациентов с МД1 отмечается снижение вазомоторной реактивности, главным образом, за счет уменьшения вазодилатационного резерва.

Также у пациентов с МД1 регистрируются нарушения миогенного механизма ауторегуляции в виде снижения дилататорного резерва, о чем свидетельствуют более низкие значения коэффициента овершута в сравнении с контролем (1,14 [1,06;1,20] и 1,31 [1,24;1,41], $U=22,50$, $p<0,001$).

У пациентов с МД1 отмечено изменение цереброваскулярной реактивности и по нейрогенному контуру, проявлявшееся снижением средней скорости мозгового кровотока на первой минуте ортостаза более чем на 10-20%. Данный показатель у больных МД статистически значимо превышал показатели контрольной группы (35,00 [28,75;43,25] и 19,50 [15,00;24,25], $U=23,00$, $p<0,001$), что обусловлено изменением функционального состояния стволовых структур мозга, осуществляющих центральную регуляцию кровообращения.

Таким образом, по результатам исследования у пациентов с МД1 выявлены изменения цереброваскулярной реактивности по всем контурам ауторегуляции, проявляющиеся снижением цереброваскулярного резерва и свидетельствующие о снижении как адаптационных, так и компенсаторных механизмов церебральной гемодинамики.

Цереброваскулярная реактивность, участвующая в поддержании мозгового гомеостаза и определяющая гемодинамический резерв системы мозгового кровотока, является одним из показателей, отражающих способность вегетативной нервной системы к адаптации [Хаспекова, 2003]. В связи с этим нами был проведен корреляционный анализ показателей цереброваскулярной реактивности и ВРС пациентов с МД1. В ходе анализа для состояния покоя установлена сильная прямая связь ($r=0,513$, $p=0,004$) коэффициента реактивности на гипокапническую нагрузку с мощностью VLF, отражающей церебральные эрготропные влияния и умеренная прямая связь ($r=0,396$, $p=0,030$) с мощностью LF, характеризующей средний уровень активности симпатического звена или суммарное влияние парасимпатического и симпатического звеньев.

В ортостазе у пациентов выявлена умеренная прямая связь показателя индекса Gosling с величиной интервала R-R min ($r=0,428$, $p=0,018$) и относительным значением мощности волн очень низкой частоты VLF% ($r=0,459$, $p=0,011$), отражающих активность симпатической вегетативной нервной системы, и умеренная обратная связь с относительным значением мощности волн высокой частоты HF% ($r=-0,401$, $p=0,028$), соответствующему активности парасимпатического центра.

Также установлена умеренная прямая связь ($r=0,396$, $p=0,030$) показателя снижения средней скорости мозгового кровотока на первой минуте ортостаза с величиной RMSSD, характеризующей активность парасимпатического звена вегетативной регуляции.

Полученные результаты свидетельствуют о дисфункции вазомоторных центров у пациентов с МД1, приводящей к нарушению вегетативной регуляции сосудистого тонуса и реактивности церебральных сосудов, что влечет за собой перестройку всех контуров ауторегуляции, сужая гомеостатический диапазон мозгового кровообращения.

Результаты исследования качества жизни пациентов с МД1.

Значимое снижение показателей качества жизни отмечается по всем субшкалам опросника SF-36, свидетельствуя о физическом, психологическом и социальном неблагополучии больных. При этом показатель общего состояния здоровья (GH) у пациентов с МД почти в два раза ниже в сравнении с контролем (35,00 [25,00;47,00] и 72,00 [60,75;87,00] соответственно, $U=102,00$, $p<0,001$). Анализ полученных данных в зависимости от пола не выявил различий между группами ($p>0,05$). Зависимость показателей качества жизни пациентов с МД1 от возраста, продолжительности заболевания, тяжести мышечного поражения, степени выраженности когнитивных и эмоциональных нарушений представлена в табл. 2.

Таблица 2.

Зависимость показателей качества жизни пациентов с МД1 от демографических и клинических признаков.

Демографические и клинические показатели	Показатели качества жизни							
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст	-0,53 **	-0,41 **	-0,34 *	-0,27	-0,50 **	-0,29 *	-0,35 *	-0,33 *
Длительность заболевания	-0,09	-0,30 *	0,01	-0,09	-0,19	-0,19	0,11	-0,07
Шкала мышечного поражения (MIRS)	-0,50 **	-0,53 **	-0,35 *	-0,47 **	-0,52 **	-0,36 **	-0,24	-0,36 **
Шкала депрессии Бека	-0,57 **	-0,39 **	-0,27	-0,38 **	-0,43 **	-0,64 **	-0,37 **	-0,45 **
Личностная тревожность	-0,39 **	-0,27	-0,22	-0,30 *	-0,32 *	-0,39 **	-0,33 *	-0,45 **
Ситуативная тревожность	-0,28 *	-0,25	-0,11	-0,36 *	-0,15	-0,35 *	-0,12	-0,18
КШОПС	0,13	0,21	0,13	0,10	0,08	0,24	0,18	0,07
БТЛД	0,25	0,17	0,18	0,16	0,18	0,13	0,27	0,16
Тест рисования часов	0,18	0,25	0,08	0,05	0,06	0,22	0,17	0,20
Тест 10 слов	0,12	0,19	0,24	0,04	0,15	0,24	0,17	0,13
Шкала сонливости Эпворта	-0,21	-0,13	-0,06	-0,20	-0,20	-0,23	-0,25	-0,16

* $p<0,05$; ** $p<0,01$.

Тяжесть мышечного поражения влияет практически на все показатели качества жизни больных МД1, за исключением показателя RE, отражающего функционирование, связанное с эмоциональным состоянием. Почти все показатели, за исключением общего здоровья (GH) снижаются с возрастом, однако продолжительность заболевания влияет лишь на показатель RP, характеризующий функционирование, связанное с физическим состоянием. Выявляемые у пациентов с МД1 тревожно-депрессивные расстройства также оказывают негативное влияние на качество жизни, затрагивая параметры психосоциального статуса и показатели, характеризующие физический статус. Связи выраженности дневной сонливости и степени когнитивного дефицита с показателями качества жизни больных МД1 выявлено не было.

Вместе с тем, несмотря на отсутствие зависимости между показателями когнитивного статуса с показателями качества жизни, обращает на себя внимание некоторая непоследовательность в результатах корреляционного анализа. Возможно, это связано с определенными особенностями пациентов с МД1, часто недооценивающих тяжесть своего состояния в связи с наличием апатико-абулических расстройств, что отмечается и другими исследователями [Туник, 2000] и свидетельствует о необходимости разработки опросников, учитывающих данный фактор, для получения более адекватных результатов.

Выводы.

1. Распространенность миотонической дистрофии в Республике Башкортостан составляет 6,53/100000 населения, что превышает результаты предыдущих исследований и показатели, полученные с помощью математического моделирования. Территориальное и этническое распределение миотонической дистрофии в Республике Башкортостан носит неравномерный характер, обусловленный эффектом основателя и особенностями расселения этнических групп при формировании популяции.
2. Церебральные проявления в виде когнитивных нарушений, дневной гиперсомнии и изменений психологического статуса, проявляющихся увеличением уровня тревожности и депрессии, характерны для пациентов с миотонической дистрофией I типа и оказывают негативное влияние на их качество жизни и степень социальной адаптации, что требует своевременной диагностики и коррекции.

3. Характер когнитивного дефицита указывает на диффузное поражение головного мозга при миотонической дистрофии I типа, что подтверждается результатами МРТ, свидетельствующими о поражении как серого, так и белого вещества.
4. Вегетативный профиль больных миотонической дистрофией I типа характеризуется недостаточной активацией симпатической и избыточной активацией парасимпатической составляющих вегетативной нервной системы, что свидетельствует о дисфункции надсегментарного и стволового уровней по типу истощения.
5. Изменение цереброваскулярной реактивности по всем контурам ауторегуляции, установленное у больных миотонической дистрофией I типа с помощью транскраниальной доплерографии, приводит к уменьшению цереброваскулярного резерва и обуславливает снижение как адаптационных, так и компенсаторных механизмов церебральной гемодинамики. Определенный вклад в развитие церебральной патологии вносят выявленные у пациентов венозная дисфункция и синдром сонных апноэ.

Практические рекомендации.

1. Ввиду инкурабельности миотонической дистрофии на сегодняшний день и высокой распространенности заболевания в республике необходимо большее внимание уделять вопросам профилактики заболевания, в том числе пренатальной ДНК-диагностике, которая должна стать более доступной населению.
2. В связи со значимостью церебральных нарушений при миотонической дистрофии I типа необходимо включение в алгоритм исследования больных методов оценки когнитивных функций, степени тревожности, депрессии, дневной гиперсомнии и методов инструментальной диагностики церебральных нарушений (магнитно-резонансная томография, транскраниальная доплерография, вариабельность ритма сердца, полисомнография)
3. Учитывая высокую частоту встречаемости среди больных миотонической дистрофией I типа дыхательных нарушений в период сна, относящихся к потенциально опасным для жизни состояниям, рекомендовано включение в алгоритм обследования полисомнографического исследования.

4. Принимая во внимание высокую вероятность обращения пациентов с миотонической дистрофией I типа к врачу любой специальности в связи с клиническим полиморфизмом миотонической дистрофии I типа, необходимо внести в программы дополнительной профессиональной подготовки неврологов, специалистов по лучевой и функциональной диагностике, интернистов и врачей общей практики вопросы диагностики заболевания, включая церебральные проявления.

Список печатных работ.

1. Магжанов Р.В., Сайфуллина Е.В., Мухаметова Р.Р., Гайсина Е.В. Компьютерный регистр «Миотоническая дистрофия» в Республике Башкортостан // Актуальные проблемы управления здоровьем населения: сборник научных трудов. Выпуск II. - Нижний Новгород, 2009. – С. 329–331.
2. Магжанов Р.В., Сайфуллина Е.В., Мухаметова Р.Р., Мухамедрахимов Р.Р. Случай ошибочной диагностики рассеянного склероза в семье с миотонической дистрофией // **Неврологический вестник.** – 2010. – Т. XLII. - №4. – С. 91-93.
3. Магжанов Р.В., Сайфуллина Е.В., Мухаметова Р.Р., Гайсина Е.В., Хидиятова И.М., Хуснутдинова Э.К. Эпидемиологическая характеристика миотонической дистрофии в Республике Башкортостан, по данным национального регистра // **Медицинская генетика.** – 2011. – Т. 10. - № 6 (108). – С. 40-44.
4. Мухаметова Р.Р., Сайфуллина Е.В. Распространенность миотонической дистрофии в Республике Башкортостан // Науки о человеке: сборник статей по материалам XII Российского конгресса молодых ученых с международным участием. - Томск, 2011. – С. 43-44.
5. Магжанов Р. В., Сайфуллина Е. В., Мухаметова Р.Р. Тактика ведения больных с наследственными нервно-мышечными заболеваниями // **Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.** – 2011. - №4. – С. 19-23.
6. Магжанов Р. В., Сайфуллина Е.В., Мухаметова Р.Р. Медико-социальная реабилитация больных миотонической дистрофией (взгляд на проблему). Современные подходы и инновационные технологии медико-социальной реабилитации инвалидов // Материалы международной научно-практической конференции. – Пермь, 2012. – С. 160-161.
7. Магжанов Р. В., Сайфуллина Е. В., Мухаметова Р. Р., Мухамедрахимов Р.Р. Когнитивные нарушения у больных миотонической дистрофией I типа (клинико–

магнитно–резонансное исследование) // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.** – 2012. – Т. 112. - № 4. – С. 18-22.

8. Автоматизированный генетический регистр Миотоническая дистрофия (АГР МД). База данных. Регистрационный номер 2010620534. Р.В. Магжанов, Е.В. Сайфуллина, Мухаметова Р.Р.

Список сокращений.

МД – миотоническая дистрофия

МД1 – миотоническая дистрофия I типа

БТЛД – батарея тестов лобной дисфункции

ВРС – вариабельность ритма сердца

КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПСИ – полисомнографическое исследование

РБ – Республика Башкортостан

ТКДГ – транскраниальная доплерография