

ГБОУ ВПО «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

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.

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор Магжанов Р.В.

Уфа – 2014

Оглавление.

Список сокращений	4
Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	11
1.1.Эпидемиология и основные регистры миотонической дистрофии	11
1.2.Церебральные нарушения при миотонической дистрофии.....	20
1.2.1.Когнитивные расстройства при МД.....	20
1.2.2.Эмоциональные нарушения при МД	22
1.2.3.Дневная гиперсомния у пациентов с МД	23
1.2.4.Вегетативные расстройства при МД.....	25
1.2.5.Морфометрия головного мозга у пациентов с МД.....	26
1.2.6. Генез развития когнитивных нарушений при МД.....	32
1.3. Качество жизни у пациентов с МД.....	36
Глава 2. Материалы и методы исследований	38
2.1. Структура и организация обследования	38
2.2. Методы исследований	39
2.2.1. Клинико-эпидемиологический метод исследования	39
2.2.2. Нейропсихологическое тестирование.....	40
2.2.3. Оценка нарушений сна и бодрствования.....	40
2.2.4. Вариабельность ритма сердца.....	41
2.2.5. Магнитно резонансная томография	42
2.2.6. Ультразвуковая доплерография.....	43
2.2.7. Оценка качества жизни.....	45
2.2.8. Статистическая обработка результатов исследования.....	45
Глава 3. Краткая характеристика Республики Башкортостан	47
Глава 4. Результаты собственных исследований.....	50
4.1.Эпидемиологическая характеристика миотонической дистрофии в Республике Башкортостан	50
4.2. Автоматизированный регистр "Миотоническая дистрофия"	56

4.3. Клиническая характеристика обследованных больных миотонической дистрофией.....	63
4.4. Церебральные нарушения у больных миотонической дистрофией I типа	69
4.4.1. Изменение когнитивных функций у пациентов с МД1	69
4.4.2. Характеристика нарушений эмоциональной сферы у больных МД1	72
4.4.3. Нарушение сна и бодрствования у пациентов с МД1	73
4.4.4. Показатели вариабельности ритма сердца больных МД1	77
4.4.5. Морфометрическая характеристика головного мозга пациентов с МД1 по данным магнитно-резонансной томографии.....	84
4.4.6. Состояние магистральных сосудов головы, церебральных сосудов и кровотока в них, цереброваскулярной реактивности при МД1 по данным ультразвукового исследования	90
4.5. Результаты исследования качества жизни пациентов с МД1	98
Глава 5. Обсуждение.....	101
Выводы	108
Практические рекомендации.....	109
Список литературы	110

Список сокращений

- АОП – активная ортостатическая проба
- БТЛД – батарея тестов лобной дисфункции
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВРС - вариабельность ритма сердца
- ГГНС - система гипоталамус-гипофиз-надпочечники
- ИАГ - индекс апноэ/гипопноэ
- ИВМР - индекс вазомоторной реактивности
- КО - коэффициент овершута
- Кр+ - коэффициент реактивности на гиперкапнию
- Кр- - коэффициент реактивности на гипокапнию
- КШОПС - краткая шкала оценки психического статуса
- МГК - медико-генетическая консультация
- МД – миотоническая дистрофия
- МД1 – миотоническая дистрофия I типа
- МД2 - миотоническая дистрофия 2 типа (PROMM)
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- ПИ - пульсационный индекс
- ПСИ – полисомнографическое исследование
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- СОАС - синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна
- ТКДГ – транскраниальная доплерография
- УДС – ультразвуковое дуплексное сканирование
- МАГ - магистральные артерии головы
- ЦВР – церебро-васкулярная реактивность
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- V_s – конечная систолическая скорость кровотока
- V_d - конечная диастолической скоростью кровотока
- V_m - средняя скорость кровотока

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Миотоническая дистрофия I типа (МД1,19q13.2-q13.3) является тяжелой прогрессирующей наследственной патологией, характеризующейся мультисистемностью поражения, ранней инвалидизацией и смертностью [129]. Государство несет значительные экономические потери, связанные с лечением пациентов и потерей их трудоспособности. Для сравнения, в Австралии в 2005 году экономические потери, обусловленные мышечными дистрофиями, насчитывали 435 млн. долларов [249], в США по данным, опубликованным в 2013 году, ежегодные потери, связанные с миотонической дистрофией, составили 448 млн. долларов, при этом годовое ведение одного пациента с МД обходилось в 32236 долларов [166]. Большая часть этой суммы приходится на расходы, связанные с полной или частичной потерей трудоспособности пациентов, а также на потери, обусловленные временной нетрудоспособностью и преждевременной смертностью среди работающих лиц, страдающих МД [166]. Сложно переоценить и бремя, ложащееся на плечи родственников больных в связи с утратой независимости последних в профессиональной, социальной сфере и в быту. В нашей стране подобных исследований не проводилось, однако приведенные цифры позволяют косвенно оценить масштаб проблемы. Значительные успехи, достигнутые в области репродуктологии, могут также способствовать росту числа больных МД. Так, описан случай врожденной формы миотонической дистрофии у близнецов, зачатых методом экстракорпорального оплодотворения от матери с неустановленным на момент зачатия диагнозом [241].

На данный момент в арсенале современной медицины нет достаточно эффективных методов лечения заболевания, что придает совершенствованию методов медико-генетического консультирования 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. 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 многообразием проявлений заболевания, зачастую протекающих субклинически, но требующих своевременной диагностики и коррекции, необходимостью динамического наблюдения за пациентом и его родственниками. В связи с этим, важной задачей является оптимизация работы врача, облегчающая хранение, систематизацию информации и доступ к ней.

Церебральные проявления заболевания, часто недооцениваемые клиницистами и работниками МСЭК, в ряде случаев доминируют в клинической картине, приводят к диагностическим ошибкам, существенно снижают трудоспособность и качество жизни пациентов [163]. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования [29, 31, 61, 63, 70, 72, 74, 84, 88, 89, 90, 141] свидетельствуют о разнообразных нарушениях состояния ЦНС при заболевании, однако комплексные исследования, посвященные патогенетическим механизмам формирования церебральных нарушений, оценке церебральной гемодинамики до настоящего времени отсутствовали.

В связи с вышесказанным, исследования, посвященные анализу основных эпидемиологических характеристик МД и церебральных проявлений заболевания, приобретают особую значимость, что определяет актуальность данной работы, ее цели и задачи.

Цель исследования

Оптимизация диагностики и улучшение качества жизни пациентов с МД в Республике Башкортостан на основании результатов клинико-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 работы

Изучены популяционно-эпидемиологические особенности миотонической дистрофии в Республике Башкортостан с проведением сравнительного анализа с показателями предыдущих исследований. Установлено увеличение распространенности заболевания, что связано с улучшением выявления заболевания вследствие динамического наблюдения за пациентами и членами их семей, а также санитарно-просветительской и учебно-методической работы, осуществляемой сотрудниками кафедры неврологии БГМУ, института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, медико-генетической консультации республики.

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 тяжести мышечного поражения, длительности заболевания, наличия тревожно-депрессивных расстройств.

Практическая значимость

Для активного мониторинга отягощенных семей создан автоматизированный региональный регистр миотонической дистрофии (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010620534), содержащий генеалогические, клинические данные, результаты нейропсихологического, инструментального исследований. Полученные данные о распространенности заболевания позволяют оценить потребность в медико-генетическом консультировании для планирования объема ее оказания в республике. 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 с МД1. 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.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в педагогическую практику 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 Министерства образования и науки РФ, и 1 автоматизированная база данных.

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 11.04.2014 г. Основные результаты исследований 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).

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. Приведено 3 клинических примера.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и основные регистры миотонической дистрофии

Миотоническая дистрофия I типа (МД1) это наследственное мультисистемное заболевание, характеризующееся наличием миотонии, миопатии, катаракты, кардиопатии, дневной гиперсомнии, нейропсихологического дефицита, а также нарушением функции эндокринной системы, кожи, опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта [130].

В 1909 году немецкий врач Steinert и британские доктора Batten и Gibb описали «классический» тип миотонической дистрофии [232]. Позднее, в 1912 году в связи с частой встречаемостью катаракты в семьях больных МД1 был установлен мультисистемный характер поражения [232]. В отличие от большинства аутосомно-доминантных заболеваний для МД1 характерен феномен антиципации, обнаруженный в 1918 году и заключающийся в более раннем возникновении и усугублении клинических проявлений болезни в последующих поколениях [232].

Исходя из клинических проявлений, выделяют три формы МД1: мягкую, классическую и врожденную [198]. Мягкая МД1 характеризуется наличием слабой миотонии (затруднением расслабления мышц после сокращения), продолжительность жизни при этом не изменяется. Классической форме заболевания присущи слабость и атрофия мышц, миотония, наличие катаракты, нарушение сердечной проводимости, возможно укорочение продолжительности жизни. Для врожденной МД1 характерно наличие гипотонии и выраженной генерализованной слабости с рождения, часто сопровождающихся дыхательной недостаточностью и ранней смертью, а также умственной отсталости [36, 198].

Мутация, вызывающая миотоническую дистрофию, идентифицирована в 1992 году, оказавшись третьей после спинально-бульбарной мышечной атрофии и синдрома ломкой X-хромосомы среди заболеваний, вызываемых экспансией нуклеотидных повторов ДНК. Генетический дефект, лежащий в основе МД1, заключается в экспансии тринуклеотидного повтора CTG на 3'-нетранслируемом участке гена миотонин-протеинкиназы (DMPK) 19-й хромосомы (19q13.3) [80, 121]. В норме число CTG-повторов варьирует от 5 до 35, а при МД1

увеличивается от 50 до нескольких тысяч [80, 121, 128, 176, 238]. Молекулярные механизмы развития заболевания до сих пор неясны. Предполагается нарушение экспрессии и угнетение функции гена DMPK либо изменение экспрессии соседних генов [253].

В настоящее время распространенность заболевания в мире колеблется в широких пределах. Считается, что миотоническая дистрофия наиболее распространена в западноевропейской и японской популяции, менее представлена в южно-азиатских популяциях, встречается редко или отсутствует в южно- и центральноафриканской популяции [64]. Общемировые показатели, по мнению Harper et al. составляют 4,0-5,0 на 100 тыс. населения [129].

Причиной столь неравномерного распределения МД1, возможно, является различная частота встречаемости в популяциях аллелей (CTG)₁₉₋₃₀, являющихся резервуаром для повторных мутаций ввиду нестабильности [15]. Предполагается, что предрасположенность к нестабильности (CTG)_n-повтора в гене миотонин-протеинкиназы, приводящая к его экспансии, могла возникнуть в Евразии уже после первого разделения африканских и неафриканских популяций и в распространенности МД1 имеет место эффект основателя [15].

Общая доля аллелей (CTG)₁₉₋₃₀ в популяции, по мнению Imbert et al. составляет 10% [143]. Однако, по результатам исследований полиморфизма CTG-повторов гена миотонинпротеинкиназы жителей Кувейта [64], Мексики [172], афроамериканцев штата Алабама [62], корейской [160], чилийской [66] и других популяций [75,119], установлена значительная варибельность распределения аллелей с CTG-повторами в зависимости от этнической принадлежности. Зависимость распространенности заболевания от частоты встречаемости нестабильных аллелей в популяции неоднозначна. Так, в Кувейте среди коренного населения МД1 выявлена только в двух семьях, при этом частота встречаемости аллелей с числом CTG-повторов, превышающих 18, была ниже чем в европейской популяции [64]. Однако, распространенность МД среди якутов составляет 21,3 на 100 тыс. населения [50], значительно превышая общемировые показатели, несмотря на низкое содержание нестабильных аллелей в сравнении с

популяциями Евразии [52]. Такое накопление авторы исследования объясняют изолированностью якутской популяции, а также высокой рождаемостью в якутских семьях [50].

Как известно, изоляция способствует реализации эффекта основателя. Так, наибольшая частота МД1 в мире наблюдается в регионе Saguenay-Lac-Saint-Jean в Северо-восточном Квебеке (Канада) [178, 180]. Для выявления источника заболевания в регионе Yotova et al. обследовали 50 ядерных семей с МД1 и выделили три ведущих гаплотипа: А, В и С [275]. Предполагая преобладающий гаплотип A1_21 (58%) родоначальником всех ассоциированных с болезнью гаплотипов в регионе, авторы оценили его возраст в 19 поколений, что значительно предшествует времени колонизации провинции Францией. Однако, если считать данный гаплотип родоначальником только для семей А, предполагаемый возраст эффекта основателя составит 9 поколений, совпадая со временем заселения Квебека в семнадцатом веке с последующей колонизацией SLSJ. Авторы исследования пришли к заключению, что носитель гаплотипа А с индексом носительства 1:730, ответственен за реализацию эффекта основателя в регионе, в то время как гаплотипы В и С с индексами носительства 1:3000 и 1:10000 являются второстепенными, соответствуя среднепопуляционному уровню заболеваемости МД1.

Другим примером изолята служит провинция Гипускоа в Испании. Исследователи, изучавшие эпидемиологию заболевания в регионе, не исключают влияния методологических факторов, но считают, что один из самых высоких уровней распространенности МД1 в мире (26,5:100000) связан с возможным эффектом основателя в регионе и быстрым ростом популяции в прошлом столетии [170].

До 1994 года МД считалась генетически однородным заболеванием. Однако открытие МД 2 типа (PROMM) [223] существенно изменило представление о распространенности заболевания. Так, Suominen et al. предполагают, что МД2 встречается чаще, чем МД1, но реже диагностируется. Среднепопуляционная частота МД1, по их мнению, составляет 1:2760, а МД2 1:1830 [244]. Данный

показатель для МД1 почти в три раза превышает предыдущий, составивший 1:8000 [237]. Neumaier et al., проведя ретроспективный анализ пациентов с МД, пришли к заключению, что соотношение МД1 к МД2 в Германии составляет 1:1, а распространенность для популяции центральной Европы каждого из заболеваний авторы исследования оценивают в 1:20000 [200].

Таким образом, в связи с генетической неоднородностью МД, наиболее информативны эпидемиологические исследования с подтвержденным молекулярно-генетическим способом диагнозом, то есть проводимые после 1992 года, однако, как видно из табл. 1, таких работ немного и при их проведении не всегда используется прямой молекулярно-генетический анализ.

Таблица 1.

Распространенность МД1 в популяциях мира.

Страна	Год	Проводилась ли ДНК-диагностика	Показатели распростран-ти (на 100 тыс. населения)	Источник
Великобритания Северная Ирландия	1993 - 1994		11,9	Hughes et al., 1996 [142]
Северная Англия	2007	Проводилась	10,4	Norwood et al., 2009 [201]
Израиль: Средняя распр-ть Среди: евреев Ashkenasi Евреи Sephardum/Oriental		Проводилась у части пациентов (307 из 416)	15,7 (1:6369) 5,7 (1:17544) 20,0 (1:5000)	Segel et al., 2003 [234]

Евреи Yemenite			47,3 (1:2114)	
Исландия	2004	Не проводилась	28,2	Leifsdóttir G. et al., 2005 [167]
Испания: Гипускоа	1989	Проводилась	26,5	Lopez de Munain et al, 1993 [170]
о. Майборка	1991	Не проводилась	11,0	Burcet et al, 1992 [83]
Италия: Падую (Северо-восточная Италия) и северо-западная Тоскана (Центральная Италия)	1999	Проводилась	9,31	Siciliano et al.,2001 [237]
Канада Квебек Saguenay-Lac-Saint-Jean	1985 - 2010	Не указано	158	Mathieu et al.,2012 [180]
Китай Тайвань	1990 - 2001	Проводилась	0,46	Hsiao et al., 2003 [140]
Новая Зеландия Отаго	2006	Проводилась у части пациентов	11,6	Ford et al., 2006 [117]
Сербия: Белград	1983 - 2002	Проводилась	5,3	Mladenovic et al., 2006 [194]
Центральная Сербия	1983 -	Не указано	3,8	Mladenovic et al., 2005 [193]

	2002			
Хорватия Полуостров Истрия	2004	Проводилась	18,1	Medica I. et al., 2004 [183]

Применение ДНК-диагностики, в свою очередь, существенно влияет на показатели распространенности заболевания. Так, например, в проведенном эпидемиологическом исследовании МД1 в Италии с ДНК-диагностикой, показатели почти в два раза превысили данные предыдущих исследований, проведенных без ее применения [237]. Авторы считают, что причиной подобных изменений является не эффект основателя, так как уровень иммиграции в изученных районах довольно высок, а улучшение диагностики, поскольку использование молекулярно-генетического метода позволяет установить диагноз при олиго- и асимптомном течении заболевания.

Недостаточное применение ДНК-диагностики может оказывать влияние и на результаты исследований в Российской Федерации (табл. 2), проводимые же комплексные популяционные исследования не охватывают регионы целиком, ограничиваясь несколькими районами либо определенными группами населения, что также затрудняет оценку точности полученных результатов в масштабах популяции.

Таблица 2.

Распространенность МД в Российской Федерации.

Регион России	Распространенность (на 100 тыс. населения)	Источник
Россия в целом	1:123703 0,808	Ветрова Н.А., 2012 [12]
Костромская область	0,45	Зинченко и др., 2007 [20]
Краснодарский край	0,234	Зинченко и др., 2007 [20]
Красноярский край		

г. Красноярск	11,67	Козулина, 2006 [25]
Кировская область	0,756	Зинченко и др., 2007 [20]
Республика Марий Эл Марийцы	0,6	Зинченко и др., 2007 [20]
Республика Мордовия	0	Руденская и др., 1996 [46]
Республика Чувашия чуваши	2,2	Кириллов и др., 2007 [24]
Республика Саха (Якутия) Средняя	10,3	Сухомясова, 2005 [50]
Среди якутов	21,3	
Ростовская область	2,5	Зинченко и др., 2007 [20]
	4,35	Ветрова Н.А., 2012 [12]
Волгоградская область г. Волгоград	0,49	Барышникова и др., 2002 [5]
г. Волжский	0	Кириленко и др, 2004 [23]
Хабаровский край	1,74	Проскокова, 2007 [43]

По данным исследований миотоническая дистрофия не встречается среди удмуртов, адыгейцев [20, 21], в популяциях г. Волжский Волгоградской области [23] и Тверской области [20]. Вместе с тем в г. Волжский отмечены случаи миотонии Томсена [23], также распространенность миотонии Томсена выше МД в Костромской области и Краснодарском крае [20]. На сегодняшний день считается, что миотоническая дистрофия встречается чаще миотонии Томсена [30], что может указывать на недостаточную выявляемость больных МД в ходе исследований, а также на этнические особенности популяций.

Большое значение в определении распространенности МД имеет наличие заинтересованного энергичного исследователя [129], примером чего может служить активная деятельность профессора Р.В. Магжанова по изучению МД

в Республике Башкортостан. Так, в проведенной им в конце 1980-х годов работе распространенность МД в республике составила 1,9 на 100 тыс. населения, превысив число зарегистрированных до исследования больных, в пять раз [30]. В ходе последующего анализа МД в республике, проведенного Ахмадеевой Л.Р. под руководством Р.В. Магжанова с применением ДНК-диагностики, установлен уровень распространенности МД в 3,01 на 100 тыс. населения [2]. Корреляции между частотой аллелей с числом повторов (СТG)₁₉₋₃₅ и распространенностью заболевания в республике выявлено не было [55].

В Башкортостане созданы автоматизированные регистры для ряда мультифакторных и моногенных заболеваний, распространенных в республике [33]. Применение регистров позволяет расширить объем генетического консультирования и реабилитационных мероприятий по отношению к больным и членам их семей, в связи с чем, их использование в центрах по медицинской генетике было рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения в 1972 году [26]. В последнее время в связи с развитием клинических исследований, посвященных генетическим заболеваниям, применение регистров стало еще актуальнее. Характеристики регистров активно обсуждались на симпозиуме, посвященном базам данных пациентов и степени готовности клинических исследований при МД, проходившем в Нидерландах в 2009 году при участии представителей восьми стран [251]. Краткие характеристики представленных регистров, являющихся одними из крупнейших в мире, приведены в таблице 3.

Таблица 3.

Краткая характеристика регистров, представленных на симпозиуме по МД в Нидерландах в 2009 году.

Страна	Уровень	Год создания	Количество пациентов с МД1	Необходима ли ДНК-диагностика
Великобритания Rogers Cardiff	региональный	1998	237	нет

Германия Schoser	национальный	2008	53	да
Италия Meola	национальный	2007	250	нет
Канада Campbell Puymirat Quebec,	национальный региональный	2005 1998	20 280	да да
Нидерланды v.Engelen	национальный	2004	272	да
США Groh Thornton	национальный национальный	1997 2000	406 676	да нет
Финляндия Udd	национальный	2004	0	да
Франция Eymard	национальный	1998	200	да

С 2009 года начал работать канадский регистр нервно-мышечных заболеваний (Canadian Neuromuscular Disease Registry (CNDR)), позволяющий медицинским работникам работать в режиме онлайн с данными пациентов, полученными через поликлиники [251]. Целью франко-канадского регистра GENEMU, содержащего на 2009 год данные о 3200 больных, в том числе о 280 с МД1 помимо идентификации генов и подбора пациентов для клинических исследований является сбор биоматериала. Коллекция биоматериалов содержит более 5000 образцов (ДНК, кровь, мышцы, органы) [251]. Национальный регистр миотонической дистрофии и лице-плече-лопаточной мышечной дистрофии США поддерживается Национальным институтом здоровья и имеет в качестве первоочередной задачи содействие исследованиям в области данных заболеваний,

облегчая контакт исследователей с пациентами [135, 251]. Существует отдельная база данных, основанная в 1996 году в качестве клинического исследования, но позднее преобразованная в регистр по аритмиям при МД1, основной целью которого является снижение степени риска внезапной смерти при МД1. Регистр содержит сведения о 406 пациентах с генетически подтвержденным диагнозом МД1, с его помощью определяются особенности течения заболевания и факторы риска поражения сердца при заболевании для создания рекомендаций по лечению аритмий [251].

По данным TREAT-NMD – информационной сети в области нервно-мышечных заболеваний, обеспечивающей взаимодействие между пациентами, специалистами и фармацевтическими компаниями, регистры по МД созданы также в Австралии, Польше, находятся в стадии разработки в Болгарии и Сербии [255]. В Новой Зеландии, Алжире, Финляндии, Италии, Перу функционируют регистры, содержащие информацию по всем нервно-мышечным заболеваниям [255]. В России регистр по МД имеется в Республике Саха (Якутия) [Сухомясова], регистры по наследственной нервно-мышечной патологии действуют в городах Москва, Санкт-Петербург [255], Красноярск [25].

В настоящее время планируется создание глобального регистра по нейромышечным заболеваниям, поскольку для проведения масштабных исследований необходимо включение пациентов из нескольких стран, а также требуется оперативность в получении информации об участниках и возможности связаться с ними [135, 251].

Таким образом, изучение эпидемиологии МД1 необходимо как для осуществления эффективного медико-генетического консультирования, так и в целях содействия клиническим исследованиям в области заболевания.

1.2. Церебральные нарушения при миотонической дистрофии

1.2.1. Когнитивные расстройства при МД

Отклонения со стороны психической сферы в виде интеллектуального дефицита, инертности, апатии, снижения настроения у пациентов с МД

отмечались учеными, начиная с самых ранних исследований [129]. Однако довольно долго этому аспекту болезни не уделялось должного внимания, так как описываемые случаи были единичны, оценивались клинически, не сопровождаясь нейропсихологическим исследованием. Соответственно наиболее распространено среди исследователей было мнение, что МД в основном, является мышечной патологией. В то же время высказывались отдельные предположения о том, что МД является плюригландулярным расстройством или нейропсихиатрическим заболеванием [65].

Первое относительно крупное исследование больных МД и членов их семей с применением нейропсихологических методик было проведено Maas et al. в 1937 году [65, 224]. В ходе исследования у части пациентов были выявлены когнитивные отклонения разной степени выраженности и эмоциональные нарушения.

Позднее рядом ученых было установлено, что интеллектуальные расстройства при МД возникают в 24-66% случаев заболевания [88, 141], хотя некоторые исследователи полагали, что подобные отклонения встречаются реже [219].

Нет единого мнения среди ученых и о наличии специфического для МД паттерна нарушения высших психических функций. В ходе исследований у пациентов выявлялись снижение невербальных, пространственных [78, 88, 107, 141, 173, 184, 215, 219, 268], исполнительных [88, 89, 95, 185, 224, 229, 247, 268, 277], вербальных функций [61, 88, 92, 215, 263, 268], внимания [61, 90, 107, 229, 268], памяти [78, 90, 227] и арифметических способностей [61, 78, 81, 268]. Многие авторы отмечают при МД диссоциацию между вербальными и невербальными функциями с преимущественным нарушением последних [78, 141, 173]. Вместе с тем, имеются работы, свидетельствующие о преимущественно вербальных нарушениях при МД [92, 243], об отсутствии как пространственных, так и вербальных отклонений [96], а также о генерализованном характере когнитивного дефицита [270].

В работе Modoni et al. [195] установлено наличие двух разных паттернов для МД: умственной отсталости, присущей врожденной форме и прогрессирующего с

возрастом снижения лобных и височных когнитивных функций, характерного для классической формы. Часть исследователей согласны с Modoni в отношении прогрессирования когнитивного дефицита при классической форме заболевания [31, 49, 89, 229], другие, не установив корреляции когнитивных нарушений с возрастом, предполагают их врожденный и относительно стабильный характер [78, 88, 173, 215].

В некоторых работах [78] определялась связь интеллектуального статуса пациентов со степенью мышечного поражения, но в проведенных позднее исследованиях подобной корреляции установить не удалось [88, 141, 173, 195, 270]. Dodge et. al. и Harper [129] предполагали, что недостаток выразительности со стороны мимической мускулатуры, часто наблюдаемый у пациентов с тяжелым течением заболевания, приводит к ошибочному предубеждению о наличии у них когнитивных нарушений.

Часть исследователей выявила зависимость между степенью когнитивного дефицита и полом пациентов, отмечая более низкие показатели у женщин [88], другие не обнаружили подобной взаимосвязи [89, 141, 256].

В целом результаты проведенных работ по изучению когнитивного профиля пациентов с МД существенно отличались в оценке степени выраженности когнитивного дефицита, определения его паттерна, степени прогрессирования, связи с тяжестью мышечного поражения, полом пациентов и полом родителя, передавшего мутацию. Отличия в результатах могут быть обусловлены крайней вариабельностью течения болезни, хотя, вероятнее, связаны с методологическими различиями. Из более поздних работ [195, 196, 224, 240, 256] исключалась, либо рассматривалась отдельно, врожденная форма заболевания, для которой умственная отсталость является облигатным признаком, а диагноз подтверждался молекулярно-генетическим методом, что позволяло включать в обследование лиц с минимальными клиническими проявлениями.

1.2.2. Эмоциональные нарушения при МД

Эмоциональные нарушения также являются характерным проявлением МД [42, 82, 185, 267]. У пациентов с МД выявлено значительное снижение

экспрессивности и увеличение степени ангедонии [82]. Некоторые исследователи считают эмоциональные отклонения проявлением заболевания, связанным с поражением центральной нервной системы [154, 185, 267], другие полагают, что их развитие является адаптивным психологическим процессом [210]. Также у пациентов были установлены личностные отклонения, более значимые при выраженном когнитивном дефиците и мышечном поражении, однако, определенный паттерн, характерный для заболевания, не был установлен [78, 92, 99, 210, 214]. Интересной находкой при МД являлось нарушение распознавания запахов, а также изменение эмоций, вызванных их воздействием [177], и отклонения в распознавании выражений лиц [153, 246], снижающее социальную адаптацию пациентов [268].

Что касается депрессии, то в одних исследованиях выявляются значительно более высокие показатели в сравнении с контролем [71, 81], в других не отмечается такой зависимости [82, 109, 181]. По мнению Winblad et al. [269] различия в результатах исследований обусловлены применением в ряде работ для оценки уровня депрессии тестов, применяемых в психиатрической практике, малопригодных при МД из-за эмоциональных и когнитивных расстройств, характерных для заболевания. Нет ясности и в причинах возникновения депрессии. Авторы одних исследований считают депрессию психологической реакцией на заболевание [71], другие - проявлением поражения головного мозга [82, 185].

1.2.3. Дневная гиперсомния у пациентов с МД

Одними из наиболее частых проявлений МД, существенно снижающих качество жизни пациентов [150, 163, 164], являются дневная гиперсомния и повышенная утомляемость [31, 162, 163, 164, 182, 190, 259, 276].

Гиперсомния при МД проявляется большей продолжительностью ночного сна со сложностью пробуждения, эпизодами дневного сна, в основном продолжительностью более часа, не приносящими ощущения бодрости [258]. Пациенты отмечают способность заснуть в ситуациях, не требующих концентрации внимания, что делает проявления заболевания схожими с

нарколепсией [216, 228]. Некоторые авторы описывают гипнагогические галлюцинации, симптомы, сходные с катаплексией и сонным параличом [161, 162, 228], другие исследователи не выявляют подобных изменений [216, 276].

Время возникновения гиперсомнии значительно варьирует, описаны случаи появления в детском, зрелом и пожилом возрасте [216]. В большинстве работ отмечается отсутствие связи с выраженностью мышечного поражения, возрастом дебюта и течением болезни [258, 276], в некоторых случаях расстройства дневного сна являются первыми проявлениями заболевания [216, 258].

ЭЭГ-картина больных МД схожа с ЭЭГ-проявлениями начальных стадий перехода от бодрствования ко сну, когда на фоне «уплощенной» ЭЭГ при предъявлении внешних стимулов появляется хорошо выраженный альфа-ритм (парадоксальная реакция), что согласуется с клиническим феноменом дневной гиперсомнии [51].

По данным полисомнографии при МД установлены более высокие показатели индекса апноэ, увеличение частоты возникновения эпизодов быстрых движений глаз во время сна, периодических движений конечностей во время сна и пробуждения, большая продолжительность и частота возникновения быстроволнового сна в сравнении с контролем [91, 225, 276]. По данным одних авторов апноэ при МД носит преимущественно центральный характер [276], по данным других - в основном обструктивный [217, 277]. Также при МД ниже, чем в контроле, показатели теста латентности ко сну [174, 225, 276].

Механизм развития дневной гиперсомнии остается неясным. В качестве причины рассматривалась слабость орофарингеальной и дыхательной мускулатуры, приводящая к обструктивным апноэ и альвеолярной гиповентиляции [129]. Вместе с тем, выявляемое нарушение регуляции быстрой фазы сна свидетельствует о центральном генезе развития нарушений [276]. В пользу этого утверждения свидетельствует незначительная степень снижения дневной гиперсомнии на фоне улучшения газового состава крови [276], наличие центральных апноэ сна, выявление гиперсомноленции у пациентов без признаков мышечного поражения [216], отсутствие корреляции степени выраженности

нарушений с показателями полисомнографии [162, 276], а также положительный эффект от приема психостимуляторов [69, 171, 207].

В исследовании Yu et al. [276] выявлено наличие связи между синдромом беспокойных ног и МД. Синдром беспокойных ног, удовлетворяющий всем диагностическим критериям, определялся у 22,5% больных МД, при этом у данной категории пациентов были самые высокие показатели частоты возникновения периодических движений конечностей во время сна, связанные с микропробуждениями. Не было выявлено связи между периодическими движениями конечностей во время сна, пробуждения с наличием или без микропробуждений и объективной дневной гиперсомнией [276]. Хотя значение периодических движений конечностей во время сна остается при МД клинически неясным, они могут усугублять характерные для заболевания сердечно-сосудистые нарушения, за счет активации вегетативной нервной системы, наблюдающейся в этот период [211, 276].

1.2.4. Вегетативные расстройства при МД

В целом на значимость вовлечения вегетативной нервной системы в процесс заболевания указывалось еще в работах Curshmann [65], одного из основателей изучения МД, считавшего патологию центральных вегетативных механизмов патологической основой заболевания. Позже понятие дисфункции вегетативных центров при МД было расширено как неполноценность диэнцефально-гипоталамических структур с нарушением в системе гипофиз-кора надпочечников-обменные, в том числе медиаторные, расстройства [48].

Признаки нарушения регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГНС) описаны при МД, однако результаты исследований противоречивы. Так, в ряде работ установлена гиперсекреция адренокортикотропного гормона в ответ на действие кортиколиберина, коррелировавшая с размером экспансии [148] и свидетельствовавшая об увеличении активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [125, 126, 147, 136]. Однако в других исследованиях авторами получены противоположные результаты [85, 87, 118, 134, 146]. Некоторые исследователи [148] относят к проявлениям нарушений в ГГНС

возникновение черт дисметаболического синдрома, описанных у пациентов с МД, таких как резистентность к инсулину и гипертриглицеридемию в совокупности с гиперинсулинемией и увеличением жировой массы [113, 197, 220].

О наличии вегетативных расстройств при МД свидетельствует выявленный рядом исследователей дисбаланс между адренергической и холинергической медиаторной системами. Отмечено снижение активности адренергической системы в виде уменьшения суточной уринарной экскреции норадреналина и адреналина и повышения холинергической активности в виде увеличения содержания ацетилхолиноподобных веществ в крови [48].

Результаты оценки вариабельности ритма сердца (ВРС) у пациентов с МД также противоречивы. В одних исследованиях у пациентов выявлялись признаки минимальной дисфункции парасимпатической вегетативной нервной системы [203], в других - признаки дисфункции как парасимпатической, так и симпатической автономной нервной систем с преобладанием парасимпатических реакций [106, 144, 221]; в некоторых работах не устанавливалось значимых с контролем различий в показателях [218]. Одни исследователи сообщают о наличии связи между показателями ВРС с тяжестью течения заболевания [51, 106, 127] и размерами экспансии СТГ-повторов [106,127], другие - об ее отсутствии [221].

Наличие клинических проявлений, свидетельствующих о вовлечении церебральных структур в патогенез заболевания, пробудило исследовательский интерес к изучению морфологических особенностей головного мозга пациентов с МД для уточнения генеза выявляемых отклонений.

1.2.5. Морфометрия головного мозга у пациентов с МД

Первоначальные сведения об изменениях структуры головного мозга больных МД были получены при изучении секционного материала. По результатам патоморфологических исследований у пациентов с МД описывались снижение веса головного мозга, нейрональная гетеротопия с наличием в субкортикальном белом веществе нейронов коры, преимущественно в лобных и височных долях, сферическая форма головного мозга [226].

Первым прижизненным методом изучения головного мозга, позволившим судить о состоянии ликворной системы, являлась пневмоэнцефалография. Исследования с помощью этого метода были проведены пациентам с МД Refsum et al. в 1959, 1967 годах [129]. Ученые продемонстрировали прогрессирующее со временем увеличение размеров желудочков мозга, предположив в качестве генеза медленно нарастающей церебральной дегенерации неизученные метаболические нарушения.

Внедрение в клиническую практику методов нейроинтроскопии, позволявших получить изображение головного мозга, существенно расширило возможности исследователей. Был проведен ряд работ, направленных на изучение морфологических особенностей головного мозга пациентов с МД.

В 1987 году Avrahami et al. описали результаты исследования 24 пациентов с МД, которым была проведена компьютерная томография черепа и головного мозга [72]. У 17 пациентов была выявлена микроцефалия и утолщение свода черепа. У трех пациентов обнаружена кальцификация базальных ганглиев, причем в относительно молодом возрасте. Ученые делают вывод, что краниальный гиперостоз и изменения головного мозга являются проявлениями заболевания. В последующих работах с применением компьютерной томографии выявлялись схожие изменения [31, 273].

Первое исследование головного мозга больных МД с помощью метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) было проведено Glantz et al. в 1988 году [124]. Были выявлены округлые очаги поражения белого вещества, гиперинтенсивные в T2 и FLAIR режимах, корковая атрофия и расширение желудочков. В ходе проводимых в дальнейшем работ уточнялась локализация обнаруженных изменений, а также выявлялись новые магнитно-резонансные признаки, характерные для МД.

Huber et al. описали «необычные» очаги повышенного сигнала белого вещества в T2 и FLAIR режимах линейной или пальцевидной конфигурации, локализующиеся в передних или медиальных отделах височных долей. По мнению ученых, локализация и конфигурация этих изменений отличались от

таковых при демиелинизации, инфарктах, травмах и опухолях, являясь «уникальными» именно для МД [141]. В последующем многие авторы обнаруживали и исследовали подобные изменения [102, 104, 105, 155, 157, 158, 187, 202]. Chang et al. [89], считали эти очаги усредненным объемным эффектом прилежащих субарахноидальных пространств. В пользу предположения Huber et al. об уникальности очагов [141] свидетельствуют исследования, посвященные сравнению магнитно-резонансных характеристик МД и PROMM, выявившие отсутствие подобных изменений при PROMM [155, 190, 224].

При проведении МРТ пациентам с МД часто выявлялся краниальный гиперостоз [74, 141, 187, 224]. По мнению исследователей, он может быть обусловлен генетическими факторами или быть вторичным по отношению к эндокринным изменениям, встречающимся при данном заболевании [101], либо возникает компенсаторно в связи с малыми размерами головного мозга [226].

Также одним из начальных, характерных изменений по данным МРТ для МД, по мнению ряда исследователей [74, 102, 222], является расширение конвекситальных периваскулярных пространств Вирхова-Робина, лежащих вдоль перфорирующих корковых артерий, и визуализирующихся обычно на уровне белого вещества. Механизм, приводящий к расширению пространств, до конца не изучен, среди возможных причин указываются старение [133], церебральная атрофия [73], нарушение проницаемости артериальной стенки [77], нарушение лимфатического дренажа в головном мозге [137], иммунологические реакции [265]. Авторы исследований предполагают мультифакториальный генез нарушений. Также ученые полагают, что расширение периваскулярных пространств может быть одним из начальных нейровизуализационных признаков заболевания, предшествуя возникновению очагов поражения белого вещества [102].

Что касается поражения белого вещества, его характеристики отличаются по данным разных исследователей. В работе Glantz et al. [124] описывается преимущественно перивентрикулярное расположение очагов, в то время как

Bachman et al. [74] отмечают их преимущественно субкортикальную локализацию. Corsi et al. [88] не выявили избирательности в поражении белого вещества, изменения определялись во всех долях головного мозга, а по данным Kuo et al. [157] в процесс чаще вовлекаются лобные и височные доли.

Метод магнитно-резонансной томографии совершенствовался, позволяя выявлять мельчайшие структурные изменения головного мозга, оценивать его метаболизм, перфузию, состояние проводящих путей. Передовые МР методики активно используются исследователями при изучении МД.

Так, при анализе региональной потери серого вещества по данным воксел-ориентированной морфометрии [70] обнаружена селективная региональная атрофия серого вещества, превалировавшая в париетальных и лобных долях, но отмечавшаяся и в средних височных извилинах, а также в левой верхней височной извилине и затылочных долях. При измерении объема субкортикального серого вещества выявлено значительное снижение объема левого хвостатого ядра. В исследовании Minnerop et al. [190] с помощью этого метода установлено снижение объема серого вещества коры больших полушарий, а также таламуса и скорлупы. Giorgio et al. [122] выявили, что нормализованный объем головного мозга и нормализованный объем коры были значительно ниже, чем в контроле, в то время как нормализованный объем белого вещества значимо от него не отличался.

Методом фракции мозговой паренхимы определено глобальное снижение объема серого вещества, при обработке данных с помощью воксел-ориентированной морфометрии обнаружено преимущественное поражение лобных и теменных долей, а также снижение объема гиппокампа и значительное изменение серого вещества таламуса [264].

В исследовании Hashimoto et al. [131] по данным МРТ установлено уменьшение размеров большого мозга, мозолистого тела, моста, гипофиза у больных МД в сравнении с контролем. Позднее Ota et al. [208] выявили у пациентов снижение фракционной анизотропии и увеличение средней диффузивности в участках мозолистого тела, связанных с корковыми областями,

где также было установлено снижение объема вещества.

Di Costanzo et al. [103], изучив время релаксации белого и серого вещества у пациентов с МД, пришли к выводу, что оно увеличено для всего белого вещества, а также для затылочной и правой лобной коры. Таким образом, авторы делают вывод, что поражение белого вещества при МД носит более диффузный характер, чем описывается при применении стандартной МРТ, так как увеличение времени релаксации отмечалось и у визуально неизмененного белого вещества. Исследователи предполагают, что подобные изменения связаны либо с малыми размерами фокусов повышения сигнала белого вещества, не обнаруживаемыми при стандартной визуализации, либо обусловлены аномальным строением миелина. Потеря миелина и нарушение миелиновой оболочки, по мнению ученых, могут вызывать увеличение водного содержимого и, следовательно, увеличение T2. В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты многочисленных работ, направленных на изучение мембран эритроцитов, предполагающих генерализованный дефект мембран при МД [47, 250]. Значительное удлинение T2 серого вещества, по мнению исследователей, может быть объяснено глиозом. Ученые предполагают, что удлинение времени T2-релаксации для белого вещества может прогрессировать с течением заболевания, а для серого вещества носит относительно стабильный характер, являясь аномалией развития.

Предположение Di Costanzo et al. [103] о более масштабном поражении белого вещества подтвердилось позднее в исследованиях, проведенных с применением диффузионно-тензорной МРТ и воксел-ориентированной морфометрии. При проведении диффузионно-тензорной МРТ выявлено изменение всех характеристик белого вещества: фракционной анизотропии, среднего, аксиального и радиального коэффициентов диффузии [120, 190, 245, 271, 272]. Данные же воксел-ориентированной морфометрии, свидетельствовали о локализации очагов поражения белого вещества во всех долях головного мозга, стволе и мозолистом теле [190].

По данным трактографии [190] обнаружено диффузное поражение ассоциативных волокон, поражение проводящих путей лимбической системы, мозолистого тела, проекционных путей, а также проводящих путей центрального мотонейрона.

В исследовании, проведенном Chang et al. [89] с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии выявлено снижение церебрального кровотока при МД, более выраженное в лобной и височно-теменной коре. Romeo et al. [224] при оценке перфузии головного мозга пациентов с МД с помощью этого метода обнаружили мягкую и умеренную гипоперфузию, преимущественно в левых супратенториальных областях.

При проведении магнитно-резонансной спектроскопии Chang et al. [90], изучая серое вещество, установили у пациентов с МД увеличение уровня миоинозитола, общего креатина и холин-содержащих соединений в затылочных и височно-теменных долях. Эти находки интерпретируются авторами исследования как изменения, связанные с увеличением глиального содержимого, и аномалией клеточных мембран. В другом исследовании с применением этого метода, направленном также и на оценку состояния белого вещества, установлено отсутствие повышения индекса холин/креатин, свидетельствующее о минимальной роли демиелинизации в поражении белого вещества, поскольку холин является структурным компонентом миелина, высвобождающимся при его распаде [63]. Также с помощью МР-спектроскопии определено снижение N-ацетиласпартата – специфического аксонального и нейронального маркера в затылочных, височно-теменных областях, фронтальном субкортикальном белом веществе, обнаружено сопутствующее снижение креатина и холина, особенно во фронтальном белом веществе больных МД [261].

По данным позитронно-эмиссионной томографии у пациентов с МД установлено снижение метаболизма глюкозы в тканях головного мозга [68, 115]. В большинстве исследований определяется снижение церебрального метаболизма при МД преимущественно в лобных областях [84, 180, 181, 188, 224, 264], но

также выявляются изменения в области подкорковых структур [180, 188], теменных [181, 264] и затылочных долей [181].

Таким образом, данные большинства нейровизуализационных исследований свидетельствуют о наличии структуральных нарушений в головном мозге при МД.

1.2.6. Генез развития когнитивных нарушений при МД

Возможной причиной развития когнитивного дефицита, по мнению ряда исследователей, является потеря нейронов коры головного мозга [152, 192]. Однако, несмотря на то, что в некоторых исследованиях корреляция степени когнитивного дефицита с выраженностью корковой атрофии определялась [74, 96, 239], в ряде работ связи между параметрами выявить не удалось [70, 88, 141, 151].

Другой предполагаемой причиной развития когнитивного дефицита при МД является поражение таламуса. Culebras et al. [94] обнаружили у пациентов с МД включения преимущественно в дорсальном медиальном и переднем таламическом ядрах. Таламическая деменция проявляется значительными изменениями характера – инертностью, пассивностью, эмоциональными изменениями с колебаниями от эйфории до апатии и меланхолии. Большинство из описанных нарушений выявляется при МД, в связи с чем, некоторые ученые [65] считали причиной развития нейропсихологических отклонений таламическую дисфункцию, в особенности медиального таламического ядра. Снижение объема таламуса при МД подтверждено МР-данными [190, 264]. Однако имеются факты, свидетельствующие против этой гипотезы. В частности, наличие цитоплазматических включений в таламических ядрах у здоровых лиц пожилого возраста, а также сохранность кровотока в области таламуса по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациента с выявленными в последующем по данным аутопсии включениями [192], предполагало отсутствие серьезных нарушений функционирования таламуса.

Некоторые ученые связывают развитие когнитивного дефицита у больных МД

с наличием нейрофибриллярных клубков, иммунореактивных к фосфорилированному тау-протеину [274]. С помощью денситометрии было выявлено, что структура тау-протеина при МД отличается от наблюдаемой при болезни Альцгеймера [260]. При аутопсии не обнаруживались сенильные бляшки и скопления амилоида [145, 152, 260], а очаги поражения возникали обычно в молодом возрасте [152, 159, 260]. Все это позволило сделать вывод о том, что заболевание является специфической таупатией [235, 260]. Однако известно, что нейрофибриллярные клубки выявляются и в головном мозге пожилых людей без признаков деменции [266]. Также имеется патоморфологическое описание головного мозга пациента с наличием когнитивного дефицита и малым числом нейрофибриллярных клубков [152]. По результатам исследования, проведенного Peric et al. [213], зависимость между нейропсихологическими показателями и уровнем общего тау-протеина, фосфорилированного тау-протеина и β -амилоида с 42 аминокислотами в ликворе больных МД1 была слабой.

Важная роль в развитии когнитивного дефицита и личностных изменений при МД придается поражению белого вещества [61]. В пользу этого утверждения свидетельствует наличие корреляции степени когнитивных нарушений с выраженностью изменений белого вещества, выявленное в ряде исследований [61, 74, 96, 141]. Однако в некоторых работах эта связь не была установлена [88, 187]. Также имеются противоречия в определении прогрессирования изменений с возрастом, когда некоторые исследователи указывают на наличие этой связи [102, 158, 173, 190, 199], другие ее отрицают [7]. Ученые отмечают, что в большей степени поражается белое вещество височных областей и лобных долей, приводя в ряде случаев к развитию фокальной, «субкортикальной деменции» [96, 141, 158].

Romeo et al. [224] считают, что следует выделять поражение белого вещества, локализующееся в области височного полюса с островком, и очаги другой локализации. В пользу возможных различий в поражении белого вещества свидетельствуют и данные о более выраженной корреляции субкортикально

расположенных гиперинтенсивных очагов поражения белого вещества с когнитивной дисфункцией, чем расположенных перивентрикулярно [96].

К сожалению, гистологические исследования белого вещества при МД малочисленны. Но даже имеющиеся на сегодняшний день патоморфологические описания подтверждают неоднородность изменений. Так, по результатам одних работ [192, 202], поражение субкортикально расположенного белого вещества предположительно имеет врожденный характер и обусловлено гетеротопией нейронов. В другом труде [145] микроскопически в глубинном белом веществе выявлен «статус криброзус», свидетельствующий, по мнению автора, о периваскулярных ишемических изменениях. Ученый полагает, что гиперинтенсивные очаги поражения белого вещества на МРТ могут соответствовать диффузной или периваскулярной потере миелина, связанной с гиалинизацией сосудистой стенки и увеличением периваскулярных пространств, наблюдаемых в этом исследовании. Это согласуется с выводами Di Costanzo о том, что расширение периваскулярных пространств предшествует возникновению очагов поражения белого вещества [102].

Большое значение придается и поражению стволовых структур при МД. Одной из находок по результатам патоморфологических исследований у пациентов с МД является снижение плотности серотонин-содержащих (5-НТ) нейронов ядра шва и катехоламинергических нейронов ретикулярной формации [205, 206, 209]. Возможно, эти изменения лежат в основе дисбаланса между адренергической и холинергической медиаторной системами, описанного при МД [51]. По мнению некоторых исследователей, наличие апатико-абулических расстройств и дневной гиперсомнии у пациентов могут быть обусловлены дефицитом катехоламиновой нейротрансмиссии [32]. Поражение голубоватого пятна, проявляющееся по данным аутопсии потерей нейронов [145, 192], а также наличием включений [204] и телец Леви [145, 192] описано при МД. К изменениям суточного ритма с развитием гиперсомнии может приводить и таламическая дисфункция, предполагаемая при МД [65].

Нам не удалось найти исследований, посвященных изучению состояния

системы кровоснабжения головного мозга при МД. В качестве причины возникновения церебральной гипоперфузии предполагаются поражение сосудов, либо замедление тока крови, связанного с изменениями мембран эритроцитов [224]. Вместе с тем, при МД выявлено поражение сосудов радужной оболочки [242], пальцев [114], сердца [67]. С учетом описанной при МД дислипидемии [113] и прогерии [65, 152, 79, 209, 225, 254], возможно усиление атерогенеза при заболевании, а также изменение реактивности сосудов, что может приводить к ишемии головного мозга, внося вклад в развитие церебральных проявлений заболевания. Нам удалось найти только одно описание выраженного атеросклероза сосудов нижних конечностей у пациента с МД и наличием деменции, в котором, к сожалению, не было описания состояние сосудов, участвующих в кровоснабжении головного мозга [138].

Ген миотонической дистрофии (DMPK) кодирует белок миотонин-протеинкиназу. Этот белок состоит из 624 аминокислот и относится к семейству серин/треонин протеинкиназ, родственных цАМФ-зависимым протеинкиназам [121]. Предполагается, что миотонин-протеинкиназа играет критическую роль в регуляции клеточной дифференцировки и в репликации ДНК [14].

На сегодняшний день выделяют три генетических механизма развития МД1: экспансию тринуклеотидного повтора CTG (19q13.3), мультигенный синдром и продукцию РНК с увеличенным размером CUG-повтора (доминантный негативный эффект) [58].

Ведущим патологическим механизмом, лежащим в основе как миопатии, так и нарушений в ЦНС, рядом авторов предполагается токсичность транскрибированного CUG-повтора РНК [16, 97, 98, 100, 112, 139, 156, 165, 168, 169, 189, 236, 248, 252, 257]. В этих исследованиях наблюдалась экспансия CUG-повторов в мутантном транскрипте, но участок мРНК, кодирующий DMPK оставался интактным. Транскрипты с экспансией CUG-повторов сохранялись в виде внутриклеточных включений. Скопление мутантной РНК в ядрах нейронов нарушало регуляцию альтернативного сплайсинга ряда нейрональных транскриптов и, следовательно, могло нарушать регуляцию транскрипции в

целом.

Вместе с тем, молекулярно-генетические механизмы, приводящие к поражению центральной нервной системы и развитию когнитивного дефицита, на сегодняшний день неясны. Результаты проведенных исследований противоречивы. Так, одни исследователи [268] выявляли значительную корреляцию степени когнитивного дефицита с длиной СТG-повторов в лейкоцитах, а другие [195, 196, 247] сообщали об отсутствии зависимости между показателями. Отсутствие корреляции объяснялось многими исследователями соматическим мозаицизмом [175]. Sergeant et al. [235] описали меньшие размеры СТG-повторов в лейкоцитах в сравнении с тканью мозга, а также обнаружили мозаицизм и в самом мозге. Не удалось установить взаимосвязь между определенными участками нестабильных СТG-повторов и выраженностью патоморфологических изменений, на основании чего исследователи приходят к заключению, что механизм развития когнитивных расстройств при МД сложный, многофакторный и обусловлен не только токсичностью транскрибированного CUG-повтора РНК [145].

Также неясен механизм, по которому экспансия СТG-повторов в DMPK-гене приводит к изменению сна. Сплайсинг гипокретиновых рецепторов мРНК в участках височной коры по данным аутопсии [91] не отличался от контроля. Некоторые исследователи [276] предполагают в качестве возможной причины нарушения сна токсичность увеличенного DMPK мРНК, нарушающую альтернативный сплайсинг вне гипокретиновых генов.

1.3. Качество жизни пациентов с МД

Несмотря на значительный интерес к качеству жизни пациентов с МД, преимущественно со стороны зарубежных исследователей, результаты некоторых работ сложно интерпретировать, так как сравнение в них проводилось не со здоровыми индивидуумами, а с пациентами, страдающими другими заболеваниями [4, 150, 212, 230]. Результаты же исследований, в которых сравнение показателей проводилось с контролем или нормативами, довольно противоречивы. Так, одни исследователи сообщают о значимом снижении всех

показателей КЖ у больных МД1 [71, 212], в сравнении с контролем, другие отмечают наличие низких показателей по субшкалам, характеризующим физические, а не психические показатели здоровья [163]. В большинстве исследований применялся опросник «SF-36 Health Status Survey» (SF-36).

Отсутствие связи показателей КЖ с размером экспансии позволяет предположить, что их изменение связано не с генетическим механизмом заболевания, а обусловлено тяжестью заболевания, отношением к нему пациента, эмоциональными нарушениями, которые могут быть как адаптивной реакцией, так и результатом поражения нервной системы при заболевании [71]. В настоящее время многие факторы, по результатам исследований оказывающие негативное влияние на качество жизни больных МД, при применении лечебных и психосоциальных мероприятий поддаются коррекции, что делает оценку КЖ при МД еще более актуальной. К этим факторам относятся эмоциональные и личностные расстройства, дневная гиперсомния, безработица, неудовлетворенность степенью социального участия, наличие системных проявлений заболевания, таких как катаракта, кифоз и запоры.

Таким образом, генез развития церебральных отклонений при МД на сегодняшний день недостаточно ясен, отсутствуют данные о состоянии кровоснабжения головного мозга при заболевании, а результаты исследований, посвященных изучению церебральных проявлений и оценке качества жизни, крайне противоречивы, что делает актуальным настоящее исследование.

Глава 2. Материалы и методы исследований

2.1. Структура и организация обследования

Исследование проводилось в три этапа.

На первом этапе были собраны данные о больных МД в Республике Башкортостан. С этой целью использовались:

1. Собственные и ретроспективные, по данным региональной медико-генетической консультации (МГК) клинические наблюдения.
2. Сведения о состоящих на учете больных МД, полученные из годовых отчетов неврологов республики.
3. Результаты совместных выборочных популяционных исследований населения, проведенных кафедрой неврологии БГМУ и лабораторией молекулярной генетики человека УНЦ РАН, в районах республики.

Сведения из всех перечисленных источников вносились в республиканский автоматизированный генетический регистр «Миотоническая дистрофия», разработанный на кафедре неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ.

На втором этапе исследования проводились нейропсихологическое тестирование, анкетирование качества жизни и сна, функциональная диагностика (ЭЭГ, ТКДГ, УДС МАГ, полисомнография, ВРС), магнитно-резонансная томография головного мозга.

Критериями включения во второй этап исследования были подтверждение диагноза МД молекулярно-генетическим методом, наличие синусового ритма по данным ЭКГ, отсутствие нарушений по данным Эхо-КГ и спирометрии. В исследование не включались пациенты с врожденной формой заболевания, а также с наличием черепно-мозговой травмы, инсульта или эпилепсии в анамнезе. 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.

На третьем этапе выполнен комплексный анализ полученных результатов.

2.2. Методы исследований

Основными методами анализа материала были клинико-эпидемиологический, клинико-неврологический, нейропсихологический, инструментальный и математико-статистический.

2.2.1. Клинико-эпидемиологический метод исследования

В регистр заносились сведения о месте рождения и проживания пробанда и его родителей, их этнической принадлежности, генеалогические данные, информация о первых проявлениях заболевания и возрасте их возникновения, течении заболевания, данные неврологического осмотра и инструментальных методов исследования.

Для оценки степени выраженности мышечных проявлений применяли шкалу мышечного поражения Muscular Impairment Rating Scale (MIRS) [179]. Данная шкала отражает характерный для МД тип прогрессирования мышечной слабости от дистальных отделов конечностей к проксимальным, проста в применении, валидна и может применяться для определения степени корреляции с другими проявлениями заболевания [130].

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).

Распространенность МД рассчитана по месту проживания больных по отдельным районам и республике в целом, при этом использовались данные Росстата 2013 года [40], а также по этническим группам, исходя из структуры национального состава населения согласно данным Всероссийской переписи 2010 года [13].

2.2.2. Нейропсихологическое тестирование

Нейропсихологическое тестирование проводилось с помощью краткой шкалы оценки психического статуса [116], батареи тестов лобной дисфункции [108], методики запоминания 10 слов А.Р. Лурия [56], теста рисования часов [93]. Для анализа уровня депрессии применяли шкалу депрессии А. Бека [76], тревожность оценивали, используя тест Спилбергера в интерпретации Ханина [53].

2.2.3. Оценка нарушений сна и бодрствования

Выраженность дневной сонливости определяли с помощью шкалы сонливости Эпворта [149], согласно которой значение от 2 до 7 баллов соответствовало норме, от 8 до 12 – слабой сонливости, от 13 до 17 - умеренной сонливости, от 18 до 24 - сильной сонливости.

Полисомнографическое исследование проводилось утром после депривации сна в течение трех часов на аппарате «Embla 7000» фирмы «Embla» (США) и включало в себя регистрацию следующих показателей: электроэнцефалографии; электроокулографии; электромиографии подбородка, электрокардиографии, назальных воздушных потоков, торакального и абдоминального дыхательного усилий, положения тела, храпа, базального уровня сатурации (SpO₂). Для определения дыхательных нарушений во время сна вычислялся индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), представляющий собой количество возникновений эпизодов апноэ/гипопноэ за 1 час сна, определялись их тип и продолжительность, а также длительность и глубина десатураций. Согласно рекомендациям специальной комиссии Американской Академии медицины сна синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАС) подразделяют на три степени тяжести, в зависимости от значения ИАГ. ИАГ < 5 составляет норму; $5 \leq \text{ИАГ} \leq 15$ соответствует легкой степени СОАС, $15 < \text{ИАГ} \leq 30$ – средней, ИАГ > 30 – тяжелой степени [233].

Электроэнцефалография (ЭЭГ) проводилась на аппарате «Alliance Werke» фирмы «Nicolet» (США) с применением функциональных проб (открывание и закрывание глаз, фотостимуляция, гипервентиляция). Использовалась международная система отведений «10-20». Проводился частотный и

амплитудный анализ электроэнцефалограмм с последующим определением их типа согласно классификации Жирмунской [17].

2.2.4. Вариабельность ритма сердца

Анализ вариабельности сердечного ритма 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» [132]. Оценка вариабельности сердечного ритма осуществлялась в режиме временного и спектрального анализа.

В режиме временного анализа оценивались следующие показатели: минимальная и максимальная продолжительность R-R интервалов (R-R min и R-R max); средняя длительность нормальных интервалов R-R (RRNN); стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R (SDNN); квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов R-R (RMSDD); процент количества пар последовательных интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс от общего количества R-R исследуемого временного интервала (pNN 50).

Исследовались также спектральные характеристики сердечного ритма, «позволяющие количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца» [59]. Определялись следующие параметры:

- «TP (total power) - общая мощность спектра ВСР. Является мерой мощности влияний нейрогуморальной регуляции.
- VLF (very low frequency) - мощность очень низкочастотного домена спектра ВСР. Мера мощности очень низкочастотных влияний нейрогуморальной регуляции, связывают с терморегуляцией, другими долговременными системами, как-то ренин-ангиотензиновой системой и симпатической нервной системой
- LF (low frequency) - мощность низкочастотного домена спектра ВСР. Мера мощности низкочастотных влияний нейрогуморальной регуляции, связывают преимущественно с симпатическим и частично парасимпатическим звеньями регуляции.

- LFnorm - нормированная LF на LF+HF. Относительный уровень низкочастотного звена нейрогуморальной регуляции, связывают с относительным уровнем симпатического звена.
- HF (high frequency) - мощность высокочастотного домена спектра ВСР. Мера мощности высокочастотных влияний нейрогуморальной регуляции, связывают преимущественно с парасимпатическим звеном регуляции.
- HFnorm - нормированная HF на LF+HF. Относительный уровень высокочастотного звена нейрогуморальной регуляции, связывают с относительным уровнем парасимпатического звена.
- LF/HF - Отношение мощностей низко- и высокочастотного доменов. Мера баланса низко- и высокочастотных звеньев регуляции, часто рассматривают как меру симпатовагального баланса» [59].
- VLF%, LF%, HF% - показатели, отражающие процентное соотношение спектральных компонентов нейрогуморальной регуляции.

Исследование проводилось в покое, а также в условиях активной ортостатической пробы для которой дополнительно учитывался коэффициент K30/15, представляющий собой «отношение минимального значения RR-интервала к максимальному, обычно соответствующим 15-му и 30-м RR-интервалам, отражающий реактивность парасимпатического отдела ВНС» [34].

2.2.5. Магнитно резонансная томография

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) проводили с помощью томографа «Intera» фирмы «Philips» (Голландия) с напряженностью магнитного поля 1 Т. Использовалась стандартная методика во фронтальной, сагиттальной и аксиальной проекциях с толщиной выделяемого слоя 5 мм и интервалом, равным 1 мм, в режимах T1, T2 и протонной плотности (FLAIR).

Степень атрофических изменений головного мозга оценивалась при подсчете линейных желудочковых индексов: индекса передних рогов, центральных отделов, задних рогов боковых желудочков, III и IV желудочков [11]. Для оценки степени наружной гидроцефалии измерялась ширина борозд: прецентральной,

постцентральной, шпорной, переднего отдела межполушарной щели, сильвиевой щели и субарахноидального пространства полушарий. Субарахноидальное пространство лобных долей измерялось на уровне верхней лобной извилины, височных долей - верхней височной извилины, затылочных долей – затылочного полюса, оценивались аксиальные сканы. При измерении субарахноидального пространства теменных долей использовались сагиттальные сканы на уровне постцентральной извилины. Для оценки выраженности внутренней гидроцефалии проводилось измерение объема желудочков мозга с помощью программного пакета ScanTools Intera R11, позволяющего вычислять объем интересующих участков, обрисованных вручную.

Степень поражения белого вещества оценивалась на T2/FLAIR изображениях в соответствии со шкалой возрастных изменений белого вещества головного мозга [262].

2.2.6. Ультразвуковая доплерография

Для оценки церебральной гемодинамики проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы (МАГ) и транскраниальная доплерография (ТКДГ). С помощью дуплексного сканирования аппаратом Envisor HD фирмы «Philips» (Голландия), используя линейный датчик 5-10 МГц, изучали характер и степень выраженности структурных изменений МАГ. Особое внимание уделяли наличию изменений, связанных с утолщением комплекса «интима-медиа» и атеросклеротическому поражению артерий. Степень стеноза сосудов оценивали по площади поперечного сечения, в связи с большей точностью метода, позволяющего учесть «геометрию формирующей стеноз бляшки» [1]. Использовали формулу: $(S_{исх.} - S_{стеноза})/S_{исх.} \times 100\%$, где $S_{исх.}$ - площадь неизмененного просвета сосуда, $S_{стеноза}$ - минимальная площадь просвета артерии в зоне стеноза [1].

В целях «объективной оценки функционального резерва сосудов мозга» [38] применяли метод транскраниальной доплерографии. Исследование проводилось по общепринятой методике [38] с помощью системы сосудистой диагностики "Pioneer" фирмы «Nicolet» (США) с применением 2,0 МГц импульсного

транскраниального датчика, 4,0 и 8,0 МГц импульсных и постоянно-волновых датчиков. Анализ доплерограмм включал оценку:

- скоростных характеристик потока: систолической (V_s) и конечной диастолической (V_d) скоростей кровотока с последующим расчетом средней скорости кровотока (V_m) по формуле: $V_m = (V_s + 2V_d)/3$;
- уровня периферического сопротивления капиллярно - пиального русла на основании значений пульсационного индекса (ПИ) Gosling;
- реактивности сосудов, являющейся интегральным показателем компенсаторных возможностей церебральной системы кровообращения.

Механизмы ауторегуляции мозгового кровотока исследовались в бассейне средних мозговых артерий.

Состояние метаболического контура регуляции мозгового кровотока оценивалось при помощи гиперкапнической пробы с задержкой дыхания на 30 секунд и гипокапнической нагрузки с гипервентиляцией в течение 30 секунд. Определяли показатели реакции на гипер- и гипокапническую нагрузки K_p^+ и K_p^- , а также индекс вазомоторной реактивности ИВМР.

Состояние миогенного контура регуляции мозгового кровотока оценивалось с помощью компрессионной пробы – прижатия пальцем общей сонной артерии на 3 секунды, после чего вычислялся коэффициент овершута (КО).

Состояние нейрогенного контура мозгового кровотока оценивали, используя методику F. Shellong [38, 57]. Сравнивали показатели средней скорости кровотока в покое и во время ортостатической нагрузки. Падение средней скорости мозгового кровотока на первой минуте ортостаза ниже 10% трактовалось как «ортостатическая устойчивость» [57].

Венозную церебральную гемодинамику оценивали по методике, описанной Нестеровским и др. [37], согласно которой на наличие венозных нарушений указывают следующие показатели: «а) увеличение средней ЛСК (V_m) в прямом синусе; б) ретроградный кровоток по глазным венозным сплетениям; в) наличие кровотока по позвоночным венозным сплетениям в положении лежа». При этом легкой степени нарушений соответствует наличие одного из признаков,

умеренной – двух, выраженной – всех трех признаков либо двух, в случае, когда одним из них является увеличение скорости кровотока в прямом синусе выше 40 см/с.

2.2.7. Оценка качества жизни

В связи с отсутствием специализированных для МД опросников, оценка качества жизни осуществлялась с помощью русскоязычного перевода широко используемого неспецифического общего опросника «Medical Outcomes Study Short Form-36» - MOS SF-36. Данная методика позволяет комплексно оценивать качество жизни, она валидна и достаточно проста в использовании, также к ее достоинствам относятся краткость и возможность применения с 14 лет. Опросник включает в себя 8 шкал, где более высокая оценка соответствует более высокому уровню качества жизни. Группа из шкал «физическое функционирование» (Physical Functioning — PF), «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (Role-Physical Functioning — RP), «интенсивность боли» (Bodily pain — BP), «общее состояние здоровья» (General Health — GH) соответствуют физическому компоненту здоровья (Physical health — PH), в то время как шкалы «жизненная активность» (Vitality — VT), «социальное функционирование» (Social Functioning — SF), «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» (Role-Emotional — RE), «психическое здоровье» (Mental Health — MH), объединяясь, составляют психологический компонент здоровья (Mental Health — MH).

2.2.8. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов программ STATISTICA 6.0 и SPSS 16. Проверялись гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро-Уилкса). 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 $p < 0,05$.

Глава 3. Краткая характеристика Республики Башкортостан

Республика Башкортостан – субъект Российской Федерации, расположенный в южной части Уральских гор, на границе Европы и Азии.

Северная часть Башкортостана соседствует с Пермским краем и Свердловской областью, восточная – с Челябинской, с юго-востока, юга и юго-запада к республике примыкает Оренбургская область, с запада – республика Татарстан, с северо-запада Удмуртская республика.

Численность населения составляет 4 млн. 051,6 тыс. человек. В столице Башкортостана – городе Уфа по данным всероссийской переписи населения 2010 года проживает 1 млн. 050 тысяч человек. В республике 54 административных района, 21 город, 40 поселков городского типа. Крупнейшими городами являются Уфа, Стерлитамак, Салават, Нефтекамск и Октябрьский [41].

Башкортостан – многонациональная республика, которую населяют представители более ста народностей. По данным всероссийской переписи населения 2010 года из этнических групп с наибольшей частотой представлены: русские (36,1%), башкиры (29,5%), татары (25,4%), чувашаи (2,7%), марийцы (2,6%), украинцы (1,0%), мордва (0,5%), удмурты (0,5%) [35]. По мнению Зайнетдиновой Л.Ф. [18], Республика Башкортостан, занимая второе место по уровню этнической мозаичности населения в России, является своего рода «Российской Федерацией в миниатюре».

Появление наиболее многочисленной этнической группы в республике началось с массового переселения русских на территорию Башкортостана после его вхождения в состав России. Первое время русские расселялись в центральной части края, обживая территорию вокруг строящихся крепостей и городов (Уфы, Бирска и др.), затем освоили северо-западные земли. Русское население включало в себя преимущественно людей, несших службу, и крестьян. В XVIII веке, в связи с развитием горнозаводского дела основной поток переселенцев стал направляться на Южный Урал [45].

Башкиры являются коренным населением республики. На сегодняшний день имеется три основных теории их происхождения: финно-угорская, тюркская и иранская. Согласно финно-угорской теории одними из ведущих компонентов этногенеза башкир были относящиеся к древним венграм мадьярские племена. Сторонники тюркской теории считают тюркские древнебашкирские племена центральным ядром в формировании народности башкир. В основе иранской теории лежит мнение об определяющей роли в происхождении башкир индоиранских племен раннего железного века, центром расселения которых в III веке до н. э. — IV веке н. э. был Южный Урал [8].

Массовое переселение татар на территорию республики произошло во второй половине XVI века в связи с захватом Казанского ханства Иваном Грозным. Они обосновывались, в основном, в западных, северо-западных районах, чему способствовала близость к Казанскому ханству, а позже и в центральной части Башкортостана [7].

По данным литературных источников XIX века иммигранты были расселены на территории Башкирии неравномерно [45]. Русское население проживало во всех уездах, но преобладающая его часть (78%) была сосредоточена в 3-х из них: Уфимском (30%), Мензелинском (25%) и Бирском (20%). В целом, характерным было расселение в лесостепной и степной юго-западной части Башкирии выходцев из внутренних, заволжских губерний России: Тамбовской, Пензенской, Рязанской, Курской, Смоленской, Харьковской, Самарской, Симбирской и др., тогда как в северной лесной части преобладали переселенцы из Пермской, Вологодской и особенно Вятской губерний. Татары были расселены преимущественно в западной части Бирского уезда, в Белебеевском и отчасти в Уфимском и Стерлитамакском уездах.

Несмотря на активные процессы миграции, на сегодняшний день в республике сохраняется сложившаяся исторически территориальная неоднородность проживания различных этнических групп.

Так, основная масса башкирского населения проживает в южных, юго-восточных, восточных (башкирское Зауралье) и северо-восточных районах республики. Наиболее этнически однородными районами являются Бурзянский, где башкиры составляют 95,3% населения, Абзелиловский (84,8%), Баймакский (79,6%), Учалинский (75,4%) и Ишимбайский (69,7%). В центральных и северных районах численность башкир снижается, а в западных и северо-западных районах их проживает очень небольшое количество: всего 4% населения в Белебеевском районе, 5,5% - в Кушнаренковском, 6,4% - в Шаранском.

Большинство татар, наоборот, населяет западные и северо-западные районы, граничащие с Республикой Татарстан. Их процентное соотношение с запада на восток и юго-восток постепенно снижается: от 78% в Кушнаренковском районе до 3,1% — в Абзелиловском. Татары наиболее компактно проживают в городах Уфа, Октябрьский, Туймазы, а также в Чишминском, Чекмагушевском, Кушнаренковском, Бураевском районах.

Русские расселены в республике повсеместно, большая их часть проживает в городах: Белебей, Белорецк, Бирск, Благовещенск, Давлеканово, Ишимбай, Кумертау, Мелеуз, Салават, Стерлитамак, где составляют более половины населения. На селе с наибольшей плотностью проживают в Уфимском, Дуванском, Иглинском, Белокатайском, Чишминском, Мелеузовском, Кугарчинском, Бирском, Благовещенском, Кармаскалинском и Куюргазинском районах. [6].

Глава 4. Результаты собственных исследований

4.1. Эпидемиологическая характеристика миотонической дистрофии 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, характеризуюсь этнической и территориальной (рис. 1, 2) неравномерностью распределения.

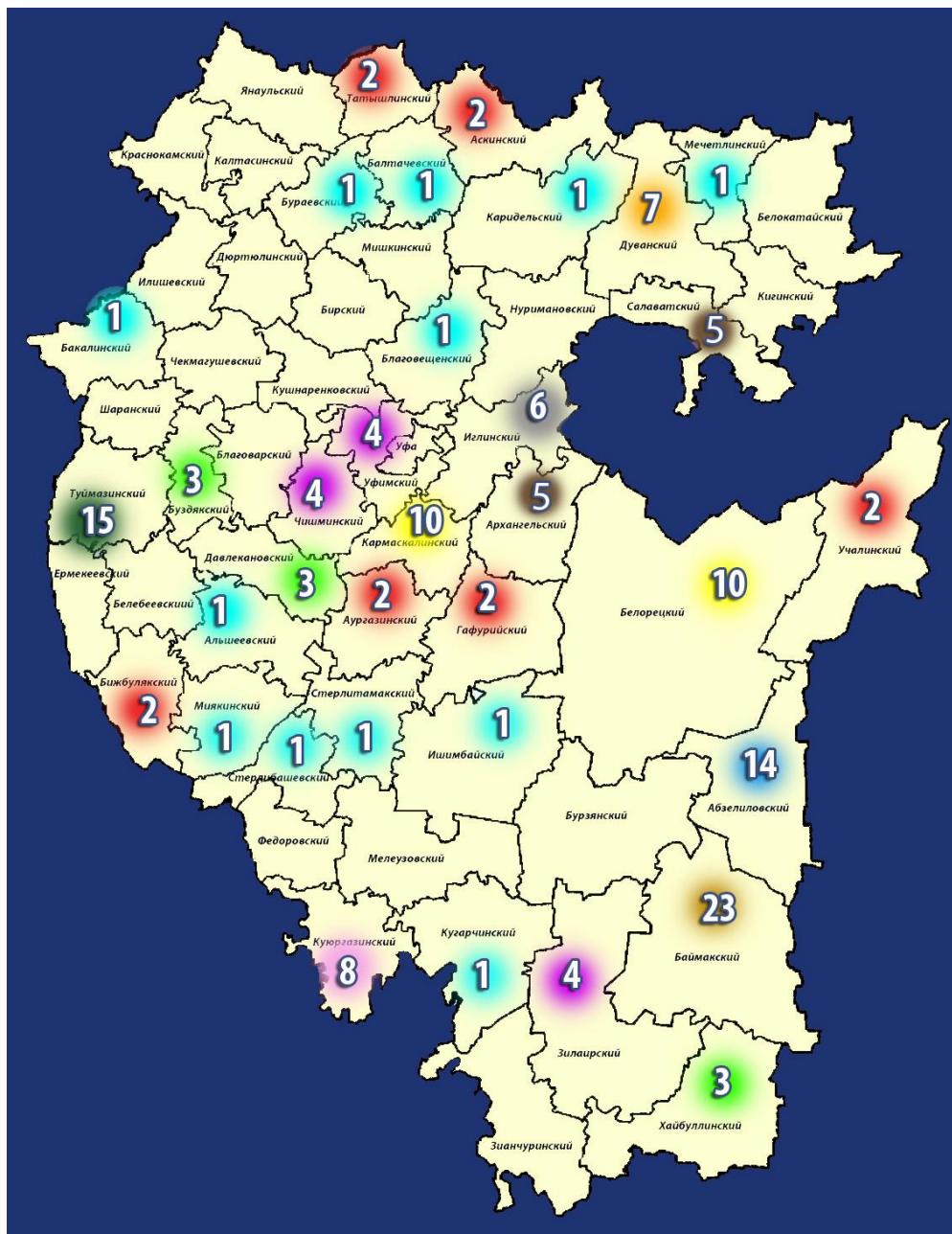


Рис. 1. Распространенность МД по месту проживания больных в районах РБ.

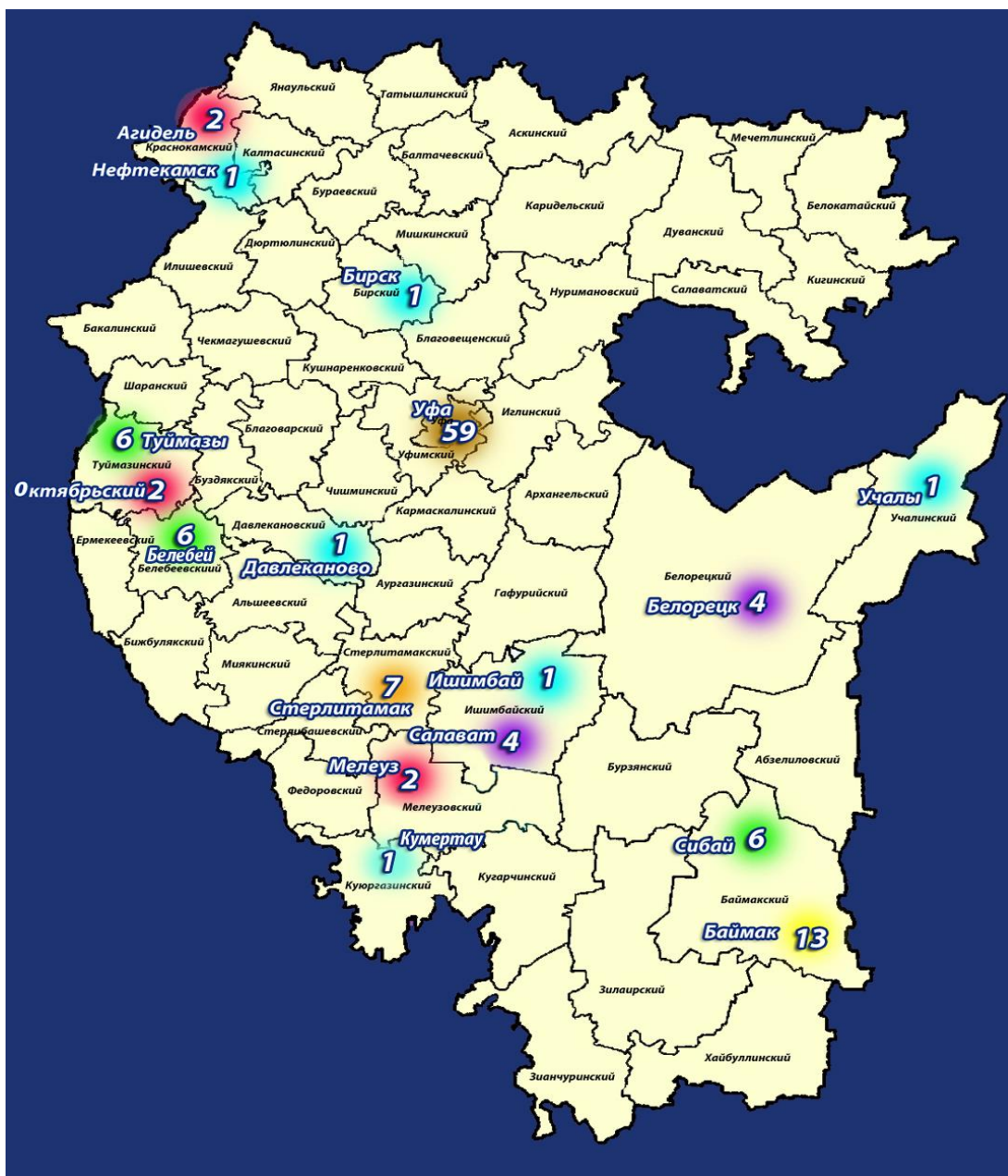


Рис. 2. Распространенность МД по месту проживания больных в городах РБ

По этнической принадлежности среди 265 выявленных больных преобладают башкиры (49,06%) – коренные жители республики, затем следуют татары (24,15%), русские (17,45%), украинцы (0,75%) и белорусы (0,75%), оставшиеся 7,17% приходятся на потомков смешанных браков с неустановленным путем передачи заболевания. Таким образом, 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 [48].

На сегодняшний день случаи миотонической дистрофии зарегистрированы в 34 (62,96%) административных районах республики (табл. 4) и в 17 (80,95%) городах (табл. 5). 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 [13].

Таблица 4.

Распространенность МД по месту проживания больных в районах РБ

Район РБ	Численность населения	Проживает больных	Частота встречаемости МД		Распространенность на 100 тыс. населения
Баймакский	40178	23	1	1747	57,25
Куюргазинский	24555	8	1	3069	32,58
Абзелиловский	45227	14	1	3231	30,95
Архангельский	18215	5	1	3643	27,45
Белорецкий	37789	10	1	3779	26,46
Зилаирский	15877	4	1	3969	25,19
Салаватский	20723	5	1	4145	24,13
Туймазинский	64059	15	1	4271	23,42
Дуванский	30974	7	1	4425	22,60
Кармаскалинский	50620	10	1	5062	19,76
Давлекановский	17654	3	1	5885	16,99
Иглинский	51920	6	1	8653	11,56
Буздякский	29414	3	1	9805	10,20
Аскинский	19970	2	1	9985	10,02
Хайбуллинский	32637	3	1	10879	9,19
Татышлинский	24443	2	1	12222	8,18
Бижбулякский	24825	2	1	12413	8,06
Чишминский	52538	4	1	13135	7,61

Благовещенский	15213	1	1	15 213	6,57
Гафурийский	33092	2	1	16546	6,04
Учалинский	35352	2	1	17676	5,66
Аургазинский	35609	2	1	17805	5,62
Уфимский	71565	4	1	17891	5,59
Стерлибашевский	19551	1	1	19551	5,11
Балтачевский	20385	1	1	20385	4,91
Бураевский	23974	1	1	23974	4,17
Ишимбайский	24345	1	1	24345	4,11
Мечетлинский	24440	1	1	24440	4,09
Миякинский	27063	1	1	27063	3,70
Караидельский	27049	1	1	27049	3,70
Бакалинский	27811	1	1	27811	3,60
Кугарчинский	30313	1	1	30313	3,30
Стерлитамакский	41349	1	1	41349	2,42
Альшеевский	41551	1	1	41551	2,41

Таблица 5.

Распространенность МД1 в городах РБ по месту проживания больных

Город РБ	Численность населения	Проживает больных	Частота встречаемости МД		Распространенность на 100 тыс.
Баймак	17534	13	1	1349	74,14
Агидель	15932	2	1	7966	12,55
Белебей	59683	6	1	9947	10,05
Сибай	63721	6	1	10621	9,42
Туймазы	67088	6	1	11181	8,94
Белорецк	67735	4	1	16934	5,91
Уфа	1087170	59	1	18426	5,43
Давлеканово	24069	1	1	24069	4,15
Мелеуз	60475	2	1	30238	3,31
Учалы	37762	1	1	37762	2,65
Салават	154884	4	1	38721	2,58
Стерлитамак	275798	7	1	39340	2,54
Бирск	45665	1	1	45665	2,19
Октябрьский	111551	2	1	55776	1,79
Ишимбай	66341	1	1	66341	1,51
Кумертау	66543	1	1	66543	1,50
Нефтекамск	135332	1	1	135332	0,74

Распространенность МД в Уфе (5,43 на 100 тыс. населения) – крупнейшем городе республики соответствуют общемировым показателям.

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 ($30,95/10^5$ населения) районах отчетливо прослеживается эффект родоначальника. Среди выявленных в данных районах больных МД также численно преобладают башкиры.

Эффект основателя прослеживается и в Кююргазинском ($32,58/10^5$ 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. В Кююргазинском районе все больные являются татарами и происходят из одной семьи. В Туймазинском районе большинство больных также принадлежат татарской этнической группе, преобладание татар отмечается и среди населения района в целом. Среди больных, проживающих в Белорецком районе, имеются представители всех трех основных этнических групп, однако преобладают башкиры. Кармаскалинский район относится к центральным районам республики и характеризуется достаточно однородным этническим распределением, что отражается и в составе больных МД, среди которых также представлены все основные этносы.

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, как в республике, так и за ее пределы. Так, в двух районах (Гафурийский, Миякинский), откуда произошли 5 семей с МД, в настоящее время заболевание зарегистрировано лишь у 3 больных, так как большинство представителей данных семей проживают в других районах республики. Усиление процессов миграции диктует необходимость диагностической настороженности среди врачей всех городов и районов республики для раннего выявления заболевания и своевременной реализации профилактических мероприятий. Нарастание процессов урбанизации наиболее отчетливо прослеживается на примере г. Уфы, где у 43 находящихся на учете пациентов (82,69%) родители являются уроженцами сельских районов республики. У 9 пациентов, проживающих на территории республики, родители, передавшие мутацию, были родом из других субъектов Российской Федерации, а у 6 – из стран СНГ. Также 2 больных и 45 вероятных носителей мутации, уроженцы Башкортостана, в настоящее время проживают в других регионах России, в основном граничащих с республикой, а 2 больных и 1 вероятный носитель мутации проживают за рубежом.

Таким образом, нарастающие процессы урбанизации и миграции, в том числе, внешней приводят к возникновению новых фокусов МД, расширяя «географию» заболевания, что определяет актуальность создания регистров и объединение их в сети.

4.2. 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 [278, 280, 281, 282]. Регистр создан для оптимизации работы врачей, осуществляющих ведение пациентов с МД, и ученых, занимающихся клиническими исследованиями, а также для расчета потребности пациентов во вспомогательных средствах, медикаментах, объеме медико-генетического консультирования, лечебно-профилактических мероприятий и оценке их эффективности.

Регистр имеет общую оболочку с региональными автоматизированными базами данных по наследственной моторно-сенсорной нейропатии и наследственной спастической параплегии, что облегчает их последующее объединение в единый региональный регистр по наследственным неврологическим заболеваниям.

Основное меню состоит из четырех больших разделов: «Пациенты», «Список пациентов», «Выборка» и «Статистика» (рис.3).

Раздел «Пациенты» в свою очередь подразделяется на «Общие данные» и «Данные исследований». В подраздел «Общие данные» вносятся общие сведения о пациенте, содержащие контактные данные, информацию о месте его рождения, а также родителей, этнической принадлежности, позволяющую определить основные локусы и пути распространения заболевания в регионе (рис. 4). Наличие кода дает возможность обезличить информацию о больных при отборе для клинических исследований, а также выделить ядерные семьи с МД в Башкирии. Указание возраста летального исхода и его причин имеет значение для определения эффективности проводимых лечебных мероприятий.



Рис. 3. Основное меню автоматизированного генетического регистра «Миотоническая дистрофия».

Пациенты

1 из 304

В И О Д

Поиск пациента

Общие сведения | Данные обследования

Общие сведения | Анализ родословной | Семейное положение | Анамнез | История болезни | Анамнез - перенесенные заболевания

Общие данные

Код пациента	И 12.1	Место рождения (район)	Аургазинский	Национальность	Русский
Фамилия	Иванов	Место рождения (город, село)	д. Малай	Пациент в семье	пробанд
Имя	Иван	Место проживания (район)		Группа наблюдения	Больной
Отчество	Иванович	Место проживания (город, село)	г. Уфа	Год начала наблюдения	2005
Год рождения	1970	Адрес	Невский проспект 9, кв.22	Возраст exitus letalis	0
Пол	Муж				
Осмотр:	впервые				
		Причина			

Данные о родственниках:

Мать пациента	Отец пациента	
Возраст при рождении пациента	21	24
Национальность	Русский	Русский
Место рождения (район)	Архангельский	Аургазинский
Место рождения (город, село)	д. Красный Восход	д. Акбулат
Профессиональная вредность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Наличие МД	болен МД	МД исключена

Контакты:

Телефон (домашний)	892845678980999
Телефон (рабочий)	
Телефон (мобильный)	

Рис. 4. Паспортно-генеалогическая часть автоматизированного генетического регистра «Миотоническая дистрофия».

В часть регистра, посвященной анализу родословной (рис. 5), вводятся данные о количестве поколений в родословной, общем количестве ее членов, с подразделением на категории: «больные», «облигатные носители», «вероятные носители» и указанием количества лиц, проживающих к моменту заполнения сведений на территории республики. По степени обследования семьи подразделяются на «обследованные», «обследованные частично» и «недоступные обследованию». Раздел «семейное положение» позволяет получить сведения о характере брака: изоэтнического, межэтнического, инбредного, эндогамного, а также получить информацию о детях (рис. 6).

Анализ родословной	
Код семьи:	Б 2
Дата:	<input type="text"/>
Кол-во поколений:	0
Общее кол-во членов:	0
Всего живых:	0
Количество обследованных:	0
Количество больных МД:	0
Живых больных:	0
Облигатных носителей МД	0
Вероятных носителей МД	0
Из них живут в РБ:	0
Обследование:	<input type="text"/>
Дополнительная информация:	
<input type="text"/>	

Родственники

Рис. 5. Раздел «Анализ родословной» регистра «Миотоническая дистрофия».

Семейное положение			
<input type="checkbox"/> Брак в настоящее время	1-й БРАК	2-й БРАК	3-й БРАК
Возраст вступления в брак	0	0	0
Продолжительность брака (лет)	0	0	0
Изоэтнический брак	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Межэтнический брак	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Кровнородственный брак / инбредный	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Эндогамный брак	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Дети (имя, пол, год рождения)			

Рис. 6. Раздел «Семейное положение» регистра «Миотоническая дистрофия».

В части «Анамнез настоящего заболевания» содержится информация о возрасте манифестации заболевания, сгруппированная удобным для создания выборок способом, облегчая подбор пациентов для исследований. Анализ граф, посвященных социальной адаптации пациентов и графы «диагноз из направления на консультацию» позволяет оценить информированность работников МСЭК и практикующих врачей об особенностях заболевания, а при необходимости планировать мероприятия по ее повышению. Также интерес для врачей и исследователей представляют части «Анамнез заболевания» и «Перенесенные заболевания».

Подраздел «Данные обследования» заполняется после осмотра пациента и включает в себя как клинические данные, так и результаты инструментальных исследований. Информация сохраняется для каждого осмотра, что позволяет оценить динамику заболевания. Неврологические проявления представлены в подробном виде и удобной для заполнения форме путем выбора подходящего варианта (рис. 7). Графы «походка» и «способность к передвижению» позволяют рассчитать потребность во вспомогательных средствах, облегчающих

передвижение больных, таких как ортезы голеностопных суставов, трости, прогулочные опоры, кресла-каталки.

При необходимости может быть активирована графа «Заметки» для привлечения внимания к потенциально опасным для жизни проблемам пациента, таким как серьезные кардиологические проблемы, выраженные степени симптома апноэ сна и легочная патология, для своевременного обеспечения пациентов искусственными водителями ритма, кардиовертерами - дефибрилляторами, аппаратами СРАР и ViРАР, портативными аппаратами ИВЛ.

Общие данные | Данные обследования

1 из 1

Психоневрологические данные | Дополнительные критерии | Дополнительные данные | Общий анализ мочи | Общий анализ крови | Биохимический анализ крови | Иммунограмма | Заключение

Дата обследования:
27.08.2009

Голова:

	D	S
Птоз		
Гипотрофия / атрофия жевательных мышц		
Слабость жевательных мышц		
Слабость mimической мускулатуры		
Снижение экскурсии мягкого неба		
Дисфония		
Дисфагия		
Дизартрия		

Шея:

Гипотрофия / атрофия грудно-ключ.-сосц. мышцы		
Слабость сгибателей головы		
Слабость разгибателей головы		

Диафрагма:

Диафрагмальная дисфункция

Проксимальные отделы рук:

	D	S
Парез мышц		
Гипотрофия / атрофия		

Дистальные отделы рук:

	D	S
Парез кистей		
Гипотрофия / атрофия мышц кисти		
Периостальные рефлексы		

Проксимальные отделы ног:

	D	S
Парез голеней, бедер		
Гипотрофия / атрофия мышц голеней, бедер		
коленный рефлекс		

Дистальные отделы ног:

	D	S
Парез стоп		
Гипотрофия / атрофия мышц стоп		
Ахиллов рефлекс		

Походка

Походка	
Ходьба на пятках	
Ходьба на пальцах	

Миотонические феномены:

При перкуссии языка	
При перкуссии thenar	
При сгибании век	
При перкуссии других мышц	
При сжатии кисти в кулак	
В жевательной мускулатуре	
Другое	

Двигательные нарушения миопатического типа

Затруднение при вставании	<input type="checkbox"/>
Затруднение при подъемах по лестнице	<input type="checkbox"/>
Затруднение при ходьбе	<input type="checkbox"/>
Другое	

Контрактуры:

Контрактуры рук	<input type="checkbox"/>
Контрактуры ног	<input type="checkbox"/>

Способность к передвижению

Способность к передвижению

Жалобы:

Рис. 7. Раздел регистра «Психоневрологические данные».

В «Дополнительные критерии» мы посчитали рациональным включить сведения об уровне тревожности и депрессии у пациентов, выраженности гиперсомнического синдрома и состояния когнитивных функций. Данные проявления существенно ухудшают качество жизни пациентов и требуют своевременной коррекции. Заключение по результатам опросников выводятся автоматически, экономя время врача в процессе осмотра.

Раздел «Дополнительные данные» включает в себя заключения по результатам исследований органов и систем, поражение которых характерно для МД, включая изменения со стороны головного мозга.

Последней частью раздела является «заключение», которое, как и предыдущие разделы, можно распечатать на бумажных носителях, что также оптимизирует работу врача.

Раздел «Список пациентов» позволяет быстро найти информацию об интересующем пациенте.

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 Башкирии, а также построение диаграмм.

Информация, размещенная в регистре, охраняется паролем, исследователи получают доступ лишь к обезличенным данным пациентов.

4.3. Клиническая характеристика обследованных больных миотонической дистрофией

На 1.01.2014 года регистр включает информацию о 265 проживающих в настоящее время на территории республики больных миотонической дистрофией (140 мужчин, 125 женщин), 64 умерших пациентах и 143 вероятных носителях мутации. Проведенная в ходе исследования 111 индивидам молекулярно-генетическая диагностика позволила подтвердить диагноз МД у 45 пациентов. 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) отмечается 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 пациенты называли дневную сонливость (15%), головную боль (13%), головокружение (5%). Гастроинтестинальные нарушения, увеличение щитовидной железы, снижение остроты зрения, выпадение волос в качестве первых признаков болезни упоминались больными редко. В целом, пациенты не всегда могли точно указать

возраст дебюта и первые проявления заболевания; в одних случаях это было обусловлено когнитивными нарушениями и наличием апатико-абулического синдрома, в других - постепенным прогрессированием патологии, при этом зачастую изменения сначала замечали окружающие и близкие больных.

Наиболее характерные жалобы, предъявляемые пациентами во время осмотра, представлены в табл. 6.

Таблица 6.

Характерные симптомы заболевания, указанные больными МД во время осмотра.

Симптом	Количество человек	%
слабость верхних конечностей	86	47,25
слабость нижних конечностей	77	42,31
нечеткость речи	38	20,88
сложность разжатия кистей	36	19,78
дневная сонливость	27	14,84
затруднение глотания	24	13,19
затруднение ходьбы	24	13,19
общая слабость и повышенная утомляемость	24	13,19
головная боль	23	12,64
снижение зрения	20	10,99
боль в конечностях	18	9,89
боль в поясничной области, суставах	18	9,89
скованность конечностей	15	8,24
плохой сон	15	8,24
боль, покалывание в области сердца	14	7,69
головокружение	10	5,49
затруднение жевания	10	5,49
похудание	9	4,95
снижение памяти	7	3,85

отсутствие беременностей	6	3,30
медлительность	5	2,75
боль в животе	4	2,20
отеки нижних конечностей	3	1,65
психогенные приступы	3	1,65
слабость мышц лица	3	1,65
слабость мышц шеи	2	1,10
раздражительность	2	1,10
апатия, безразличие	2	1,10
слабость век	2	1,10
повышенная потливость	2	1,10
зябкость конечностей	2	1,10
учащенный стул	1	0,55
половая слабость	1	0,55

Самым частым и доставляющим, по мнению обследованных лиц, наибольший дискомфорт проявлением болезни являлось развитие слабости в мышцах конечностей. При этом снижение силы в ногах в ряде случаев приводило к затруднению ходьбы, частым спотыканиям и падениям. Неудобство пациентам доставляло и ощущение скованности в конечностях, проявлявшееся сложностью разжатия кистей после сжатия, затруднением осуществления первых движений, в том числе языка, жевательных мышц, в ряде случаев приводя к дизартрии и препятствуя приему пищи. Интересным является тот факт, что только 3 пациента предъявляли жалобы на слабость мышц лица, в то время как при осмотре прозопарез различной степени выраженности был выявлен у 170 пациентов (93%).

Церебральные проявления заболевания в виде расстройств сна, наличия дневной гиперсомнии, головной боли, головокружения, снижения памяти также нередко беспокоили лиц, страдающих МД. К психогенным нами были отнесены приступы, наблюдаемые в следующих трех случаях. Пациент Л. предъявлял

жалобы на то, что «когда его ругают, голова кружится, потом болит». Пациентка М. указывала на наличие бессудорожных приступов потери сознания, возникающих два раза в месяц после волнения или сильной усталости, продолжительностью около часа. Пациентка С. описывала пароксизмы следующим образом: «начинает трясти, сводить пальцы, затем теряю сознание и ничего не помню». Проведенное обследование позволило исключить эпилептический и кардиальный генез развития описанных состояний. Несмотря на то, что на психогенные и эмоционально-волевые расстройства сами пациенты акцентируют внимание нечасто, подобные нарушения могут осложнять диагностику и течение заболевания, а также быть причиной суицидов. Когнитивный дефицит может приводить к недостаточной адекватности в оценке состояния здоровья, что в нашем исследовании наблюдалось у 10 пациентов, которые не предъявляли жалоб при наличии развернутой картины заболевания.

Схваткообразные боли в животе отмечены лишь 2 пациентами, однако по поводу динамической кишечной непроходимости было прооперировано 3 больных МД, а еще 6 с подобными проявлениями была выполнена аппендэктомия. В целом, у пациентов с МД довольно часто наблюдается псевдообструкция - болезненное расширение петель кишечника. Случаи, когда это состояние ошибочно принимается за острую кишечную непроходимость, нередки [110, 130], хотя оперативное лечение в данной ситуации крайне нежелательно в связи с вероятностью развития спаечного процесса и послеоперационных стриктур, затрудняющих дальнейшее лечение таких пациентов. Оперативные вмешательства под общей анестезией по поводу различной соматической патологии были проведены 25 пациентам, что лишний раз подчеркивает необходимость ранней диагностики заболевания и хорошей осведомленности о проявлениях заболевания среди хирургов и анестезиологов-реаниматологов в связи с высоким риском развития злокачественной гипертермии у больных МД.

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 число предполагаемых нозологий, между которыми наиболее часто проводился дифференциальный диагноз, вошли миопатия, болезнь Шарко-Мари-Тута и миастения. Реже предполагалось наличие спинальной амиотрофии и сирингомиелии, в двух случаях указывалось на наличие нервно-мышечного заболевания либо полинейропатии, в трех случаях указывался синдромальный диагноз, два пациента наблюдались с диагнозом демиелинизирующего заболевания, еще двум больным была выставлена миотония Томсена. Некоторые пациенты связывали развитие симптоматики с перенесенной инфекцией и полученной травмой, в связи с чем наблюдались с диагнозами «последствия перенесенной нейроинфекции» и «миелопатии травматического генеза», 4 больным с развитием симптоматики в детском возрасте выставлялась резидуальная энцефалопатия и 3 пациента находились на учете у психиатра по поводу олигофрении. В ряде случаев, лица, страдающие МД, находились на учете у смежных специалистов: ревматолога с ревматоидным артритом, пульмонолога с эмфиземой легких, эндокринолога по поводу гипотиреоза, гастроэнтеролога с подозрением на дисахаридозную недостаточность и гепатитом неясной этиологии, гинеколога в связи с бесплодием или наличием нарушений у плода, случайно попадая в поле зрения неврологов и нейрогенетиков. Анализ направительных диагнозов продемонстрировал недостаточную осведомленность врачей республики об особенностях заболевания. Вместе с тем, в районах с высокой распространенностью заболевания, таких как Баймакский, отмечается значительный рост информированности неврологов в отношении клинических проявлений МД, что находит отражение в следующем клиническом примере.

Клинический пример.

Больной Д., 1970 г.р., родился и проживает в Баймакском районе. Рос и развивался соответственно возрасту. В 20 лет получил черепно-мозговую травму – сотрясение головного мозга. Больным себя считает с 2002 года, когда стали беспокоить головные боли. Пациент находился на стационарном лечении в неврологическом отделении крупного многопрофильного стационара г. Уфы с

25.12.2003-16.01.2004 с диагнозом: Энцефалопатия сочетанного (посттравматическая, дисциркуляторная) генеза с умеренным атактическим и астено-невротическим синдромом, стадия декомпенсации.

Однако, невролог по месту жительства, обратив внимание на характерный фенотип пациента, направила его на консультацию к нейрогенетику с предварительным диагнозом миотонической дистрофии.

Во время осмотра пациент предъявлял жалобы на головную боль, головокружение, повышенную утомляемость, ощущение скованности в руках, сонливость в течение дня. Объективно отмечалось наличие лобно-теменного облысения, частичного двустороннего птоза, снижение силы грудино-ключично-сосцевидных мышц до 2-х баллов, определялся легкий вялый дистальный тетрапарез, вызывались активные и перкуSSIONные миотонические феномены. Нейрогенетик подтвердил наличие генерализованной формы МД, в дальнейшем молекулярно-генетическим методом был установлен I тип 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, при этом 9 пациентов умерли внезапно на фоне относительного благополучия, 1 из них жаловался близким на головную боль, а у 2 имелись изменения по данным ЭКГ. В 8 случаях в качестве причины, летального исхода указана сердечно-легочная недостаточность, у 5 больных - онкологические заболевания, 3 больных умерли от несчастного случая, 3 - в результате суицида, 1 - от перитонита и одна пациентка скончалась в возрасте 34 лет после аппендэктомии.

В целом, проведенный анализ клинических проявлений выявил достаточно частую встречаемость и значимость церебральных проявлений у пациентов с МД, что и обусловило их дальнейший анализ.

4.4. 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]). Общая характеристика больных представлена в табл. 7.

Таблица 7.

Общая характеристика больных МД (Me[LQ;UQ]).

Показатель	(Me[LQ;UQ]).
Продолжительность заболевания	7,50 [4,75;13,25]
Возраст дебюта	29,00 [16,50;35,00]
Тяжесть мышечного поражения	3,00 [2,75;3,00]

4.4.1. 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. 8).

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.

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).

Таблица 8.

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

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] 3 [3;3], $p=0,024$); контроль торможения (3 [3;3] 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. 8).

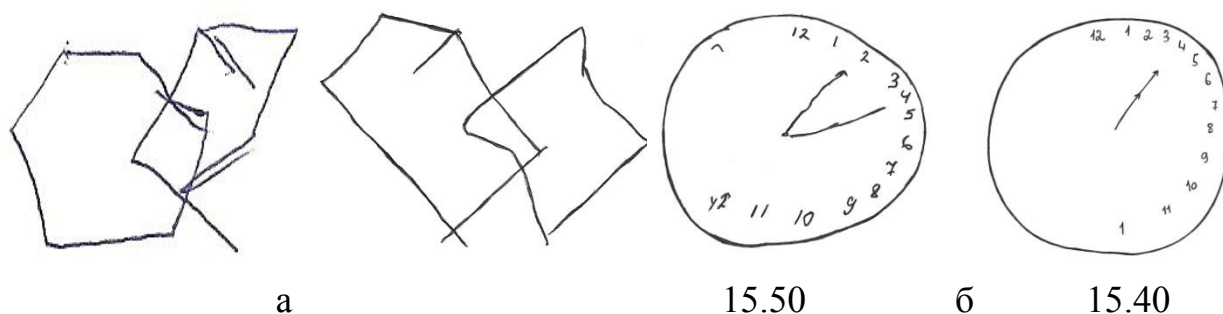


Рис. 8. Примеры выполнения пациентами с МД1: а) задания КШОПС – «перерисовать два пересекающихся пятиугольника»; б) теста рисования часов.

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. 8), наблюдались привнесения посторонних слов и персеверации. Количество слов при отсроченном 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.

4.4.2. 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 в 66% случаев, 33 (у 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 значительно 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. 9).

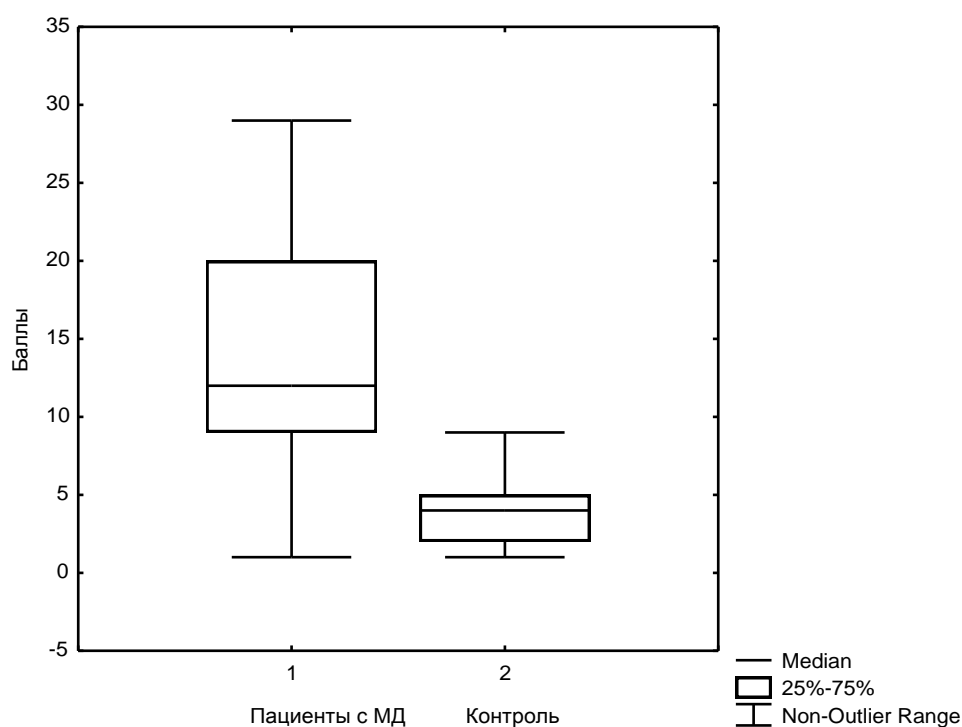


Рис. 9. Показатели уровня депрессии по шкале Бека пациентов с МД1 и группы контроля.

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 с 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 ($U=159,50$, $p=0,115$).

Количество набранных баллов по опроснику Спилбергера-Ханина у больных МД1 оказалось значимо выше, чем в группе контроля (табл. 9), что свидетельствует о более высоком уровне тревожности среди пациентов с МД1.

Таблица 9.

Показатели уровня тревожности у больных МД1 и в группе контроля
(Me[LQ;UQ]).

Показатель	Пациенты с МД (n=50)	Группа контроля (n=30)	U	p
Ситуативная тревожность	45,00 [34,00;50,50]	33,00 [29,00;38,00]	360,50	<0,001
Личностная тревожность	51,00 [41,75;57,25]	40,00 [34,00;45,00]	347,00	<0,001

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 ($p>0,05$).

4.4.3. 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 сонливости 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 МД (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 пациента – тяжелой. Эпизоды только обструктивного апноэ/гипопноэ выявлены у 2 пациентов, а у 5 пациентов помимо обструктивных регистрировались эпизоды апноэ смешанного и центрального характера (рис. 10). Эпизоды апноэ сопровождалась 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.

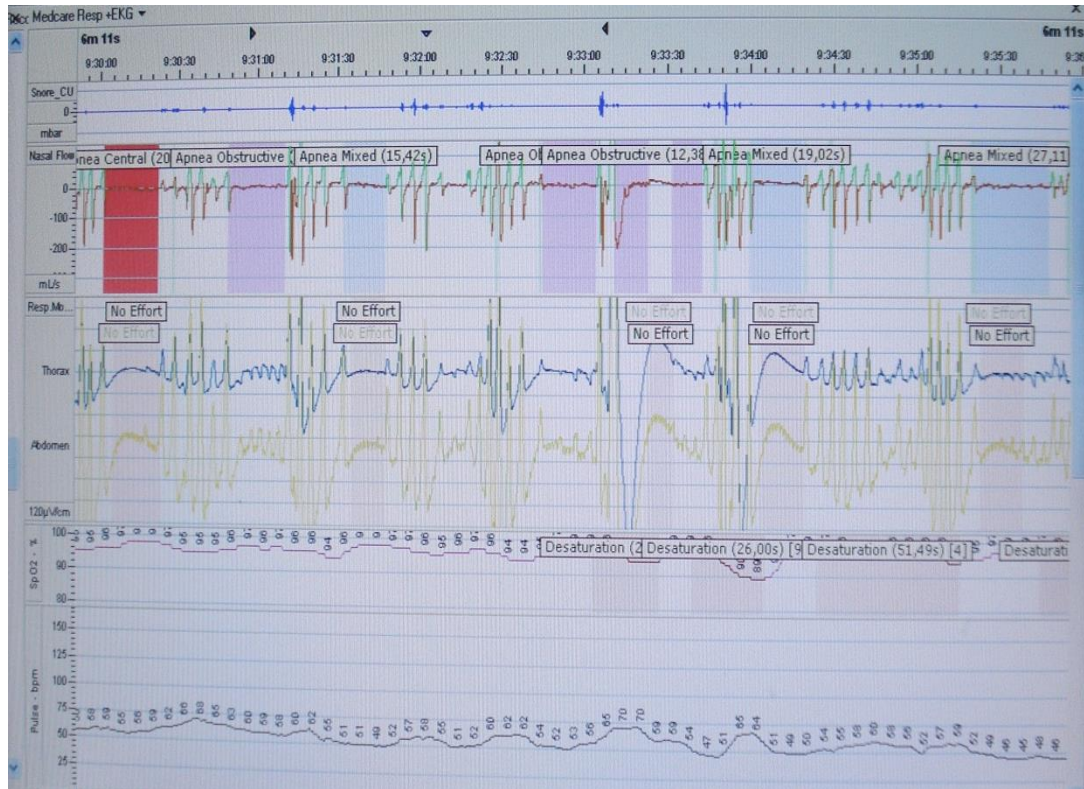


Рис. 10. Фрагмент полисомнограммы б-го М., 37 лет с миотонической дистрофией I типа. Эпизоды центрального, обструктивного и смешанного апноэ.

Эпизоды апноэ/гипопноэ и десатурации сопровождалась на кардиографических каналах синусовой аритмией, а на электроэнцефалографических каналах периодами пароксизмальной медленноволновой активности. По данным ЭЭГ у 8 пациентов выявлены диффузные изменения биопотенциалов с преобладанием патологии в медиобазальных отделах лобно-височных областей, а также признаки дисфункции срединных структур мозга диэнцефального уровня.

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.

Признаки поражения срединных структур мозга, к которым в электроэнцефалографии относят образования продолговатого мозга, моста, среднего мозга, таламуса, гипоталамуса, а также ряд образований лимбической системы, таких как гиппокампальная формация медиобазальных отделов височной доли, медиобазальную орбитальную кору лобной доли [19], были выявлены у половины пациентов с МД1 (15 человек - 50% случаев) и при проведении стандартной электроэнцефалографии. При этом I тип ЭЭГ (организованный в пространстве и времени), отражающий нормальные и легко измененные ЭЭГ, встречался у пациентов с МД1 значительно реже (10% случаев – 3 человека) в сравнении с группой контроля (70%). II тип ЭЭГ – «гиперсинхронный» в группе пациентов с МД1 зарегистрирован в 7 случаях (23,3%). Формирование этого типа ЭЭГ свидетельствует об ослаблении активирующих влияний ретикулярной формации стволовых структур на кору головного мозга и усилении тормозящих влияний других областей лимбико-ретикулярного комплекса [39].

Десинхронный – III тип ЭЭГ со снижением α -активности, увеличением числа низкочастотных β -колебаний, небольшим количеством медленных волн с низким амплитудным уровнем определялся у 12 пациентов с МД1 (40%). Традиционно, десинхронный тип ЭЭГ связывают с нарастанием активирующих влияний восходящих неспецифических систем (рис. 11), что согласуется с результатами предыдущих исследований [51]. 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.

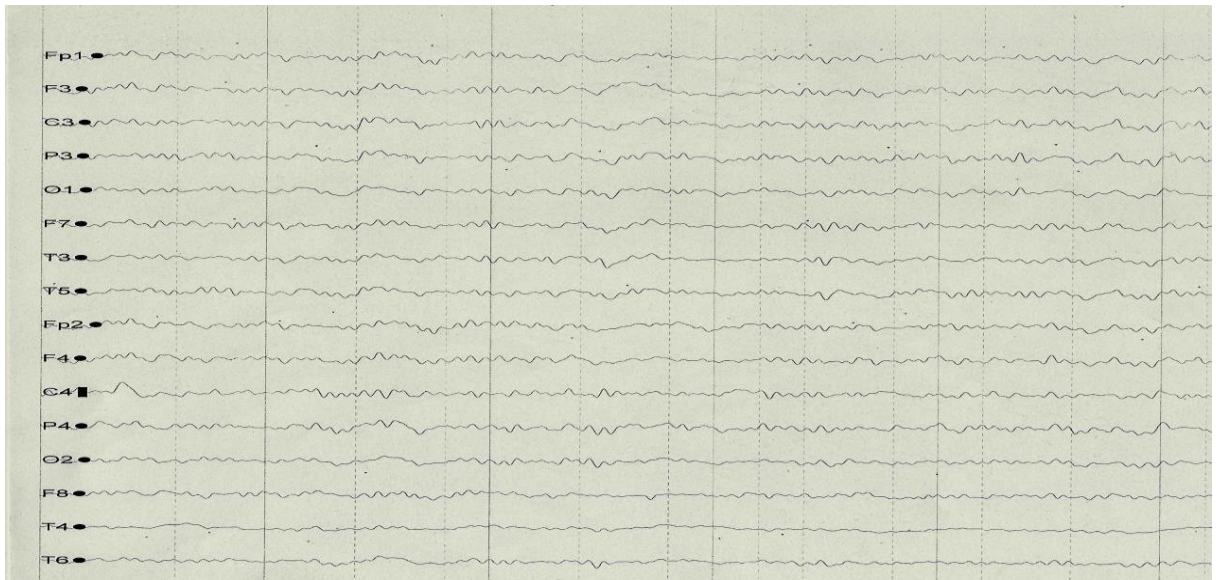


Рис. 11. «Плоский» тип кривой. Фрагмент ЭЭГ больной Г., 22 лет с миотонической дистрофией I типа.

Дезорганизованный - (IV-й + V-й) тип ЭЭГ при МД1 отмечался практически в трети случаев (8 человек – 26,7% случаев), отражая нарушение функционирования корковых структур головного мозга [17], а также дисфункцию регулирующих механизмов центральной нервной системы с микроструктурными поражениями [17,19]. Увеличение представленности медленных высокоамплитудных колебаний, возникающих вследствие синхронизации работы нейронных ансамблей, в свою очередь, является индикатором снижения функциональной активности мозга [19].

4.4.4. Показатели variability 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 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 не выявлено (табл. 10).

Временные показатели в основной и контрольной группах в состоянии расслабленного бодрствования (Me[LQ;UQ]).

Параметр	Пациенты с МД	Контрольная группа	Критерий, достоверность
R-R min, мс	691,00 [621,50;795,50]	717,00 [584,00;886,50]	137,5 p=0,696
R-R max, мс	1101,00 [936,00;1326,50]	1019,00 [967,00;1242,50]	142,0 p=0,803
RRNN (мс ²)	848,00 [763,50;960,75]	822,50 [729,25;1037,25]	144,5 p=0,864
SDNN (мс ²)	54,50 [29,50;72,00]	65,00 [51,00;79,75]	104,5 p=0,155
RMSSD (мс ²)	48,00 [21,50;95,25]	56,50 [37,25;79,25]	135,0 p=0,639
pNN50 (%)	14,95 [1,69;37,13]	28,05 [15,13;50,95]	97,0 p=0,098
CV (%)	5,52 [3,27;8,52]	7,35 [5,79;8,77]	107,0 p=0,179

При спектральном анализе ВРС в фоновой записи групп МД1 и контроля установлено значимое различие лишь по одному показателю – мощности ультранизкочастотного компонента VLF (табл. 11). При этом значения показателя у пациентов с МД были более чем в 3 раза ниже показателей контрольной группы.

Показатели спектрального анализа в основной и контрольной группах в состоянии расслабленного бодрствования (Me[LQ;UQ]).

Параметр	Пациенты с МД	Контрольная группа	Критерий, достоверность
TP (мс ²)	2634,00 [816,25;4065,00]	4380,00 [2047,50;6094,50]	95,00 p=0,086
VLF (мс ²)	485,00 [281,00;1071,75]	1577,00 [817,50;2138,75]	69,00 p=0,011
LF (мс ²)	481,00 [176,50;1333,50]	1192,50 [603,75;1936,50]	97,00 p=0,098
HF (мс ²)	697,00 [162,75;2360,25]	992,00 [536,25;1988,25]	127,00 p=0,473
LF norm. (n.u.)	48,40 [30,92;58,75]	46,55 [42,98;60,68]	134,00 p=0,617
HF norm (n.u.)	51,60 [41,25;69,08]	53,45 [39,32;57,02]	134,00 p=0,617
LF/HF	0,94 [0,45;1,43]	0,87 [0,76;1,59]	134,5 p=0,628
VLF %	28,05 [19,28;47,88]	39,05 [29,53;54,63]	105,0 p=0,160
LF%	28,10 [19,23;37,30]	31,45 [24,93;33,30]	147,00 p=0,925
HF%	37,65 [17,45;56,20]	32,35 [21,00;38,73]	117,50 p=0,310

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 [54]. 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 (табл. 12). Данный показатель был ниже у пациентов с МД1, свидетельствуя о снижении парасимпатической реактивности.

Таблица 12.

Временные показатели в основной и контрольной группах при проведении ортостатической пробы (Me[LQ;UQ]).

Параметр	Пациенты с МД	Контроль	Критерий, достоверность
R-R min, мс	334,00 [300,00;532,00]	483,00 [323,50;606,50]	103,0 p=0,142
R-R max, мс	875,00 [734,50;1048,00]	918,00 [793,00;1265,00]	131,0 p=0,553
RRNN (мс ²)	640,50 [571,75;703,50]	676,50 [628,75;801,25]	101,0 p=0,126
SDNN (мс ²)	49,50 [33,75;72,75]	59,50 [45,00;65,25]	137,5 p=0,696
RMSSD (мс ²)	51,00 [14,00;90,50]	30,50 [18,75;45,00]	104,0 p=0,151
pNN50, %	3,45 [0,74;16,00]	4,21 [0,57;14,28]	148,5 p=0,963
CV, %	7,02 [5,21;11,98]	8,04 [6,39;9,89]	144,5 p=0,864
K30/15, у.е.	1,06 [1,03;1,22]	1,26 [1,19;1,42]	63,5 p=0,007

Показатели спектрального анализа в основной и контрольной группах больных при проведении ортостатической пробы (Me[LQ;UQ]).

Параметр	Пациенты с МД	Контроль	Критерий, достоверность
TP (мс ²)	2136,50 [990,50;3781,25]	3665,50 [1916,25;3839,25]	112,00 p=0,235
VLF (мс ²)	730,00 [498,50;1703,25]	1704,00 [925,5;2155,25]	90,00 p=0,161
LF (мс ²)	498,50 [235,50;1592,50]	1185,50 [628,50;1737,50]	99,00 p=0,111
HF (мс ²)	592,50 [55,05;1586,00]	345,50 [130,22;491,00]	124,00 p=0,417
LF norm. (n.u.)	52,05 [30,92;82,90]	78,75 [73,75;87,25]	95,50 p=0,089
HF norm (n.u.)	47,95 [17,10;69,08]	21,25 [12,75;26,25]	95,50 p=0,189
LF/HF	1,09 [0,45;4,97]	3,71 [2,81;6,87]	96,00 p=0,092
VLF %	39,45 [24,30;61,23]	50,55 [40,33;63,68]	102,50 p=0,138
LF%	24,95 [19,50;38,80]	36,60 [25,20;49,85]	89,50 p=0,105
HF%	31,05 [4,25;52,78]	11,50 [6,79;13,10]	98,00 p=0,104

Несмотря на то, что различий в показателях ВРС при проведении активной ортостатической пробы не выявлено (табл. 12, 13), установлены отличия в изменении показателей в условиях пробы между 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.

На сегодняшний день имеется много работ, свидетельствующих о том, что измерение показателей ВРС при наличии кардиальной патологии имеет большое значение в прогнозировании риска внезапной смерти [218].

В связи с этим интерес представляет следующее клиническое наблюдение.

Клинический пример 2.

Больной К., 55 лет, обследован в связи с выявлением миотонической дистрофии у сыновей. Предъявлял жалобы на нарастающую в течение 10 лет слабость в конечностях, невозможность ходьбы без посторонней помощи из-за слабости в ногах, периодически возникающие боли в сердце. При осмотре выявлена картина генерализованной миотонической дистрофии в виде лобно-теменного облысения, частичного двустороннего птоза, прозопареза, гипотрофии жевательных мышц, бульбарного синдрома, вялого, преимущественно дистального, тетрапареза, до глубокого в нижних конечностях, феноменов активной и перкуссионной миотонии.

Пациент был госпитализирован в неврологическое отделение РКБ им. Г.Г. Куватова. По данным эхокардиографии выявлено расширение левого желудочка, асинергия движения межжелудочковой перегородки, диффузный гипокинез стенок (больше по задней стенке). Сократительная способность левого желудочка была снижена, фракция выброса составила 39%. Также отмечалось нарушение диастолической функции левого желудочка по 2 типу, уплотнение аорты, фиброзных колец и створок митрального и аортального клапанов, митральная регургитация 2 степени. По данным ЭКГ определялся синусовый ритм с ЧСС 72 удара в минуту, метаболические нарушения в миокарде. На рентгенограммах органов грудной клетки имелись признаки застойных явлений в легких.

Данные ВРС:

Ритм синусовый. Средняя ЧСС 76 уд. в мин. – нормальная частота сердечного ритма.

Показатели временного анализа		Показатели спектрального анализа	
Параметр	Значение	Параметр	Значение
R-R min, мс	524	TP (мс ²)	3755
R-R max, мс	1594	VLF (мс ²)	362
RRNN (мс ²)	789	LF (мс ²)	928
SDNN (мс ²)	71	HF (мс ²)	2466
RMSSD (мс ²)	105	LF norm. (н.и.)	27,3
pNN50, %	11,4	HF norm (н.и.)	72,7
CV, %	8,98	LF/HF	0,376
		VLF %	9,63
		LF%	24,7
		HF%	65,7

Медико-физиологическая интерпретация показателей ВРС.

Оценка спектрограммы и показателей спектрального анализа:

Общая мощность спектра нейрогуморальной модуляции – умеренная.

Состояние нейро-гуморальной регуляции – развитая, при высоком уровне вагальных влияний в модуляции сердечного ритма.

Баланс отделов вегетативной нервной системы характеризуется преобладанием активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

К сожалению, пациенту не удалось провести ортостатическую пробу в связи с наличием глубокого тетрапареза.

Пациент был выписан с некоторым улучшением общего самочувствия, положительной динамикой по данным рентгенографии легких, но умер через месяц после выписки от острой коронарной патологии.

В приведенном примере специфические изменения ВРС в состоянии покоя, свидетельствующие о неблагоприятном исходе, отсутствовали. Это согласуется с данными Politano et al. [218] также не установивших предикторов внезапной смерти у пациентов с МД по данным ВРС. Возможной причиной этого может служить наличие ранней преимущественно диастолической, а не систолической дисфункции левого желудочка [218].

4.4.5. 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 анализе состояния ликворной системы в связи с отсутствием статистически значимых различий для

показателей правого и левого полушарий как у пациентов с МД1, так и в контрольной группе, учитывались значения левого полушария. У пациентов с МД1 выявлено статистически значимое в сравнении с контролем увеличение размеров передних рогов и тел боковых желудочков, показателей индекса центральных отделов боковых желудочков, индекса третьего желудочка, ширины переднего отдела межполушарной борозды, прецентральной и постцентральной борозд, сильвиевой щели, субарахноидального пространства в лобной области. Значения показателей ликворного пространства, достоверно отличавшихся от группы контроля представлены в табл. 14.

Таблица 14.

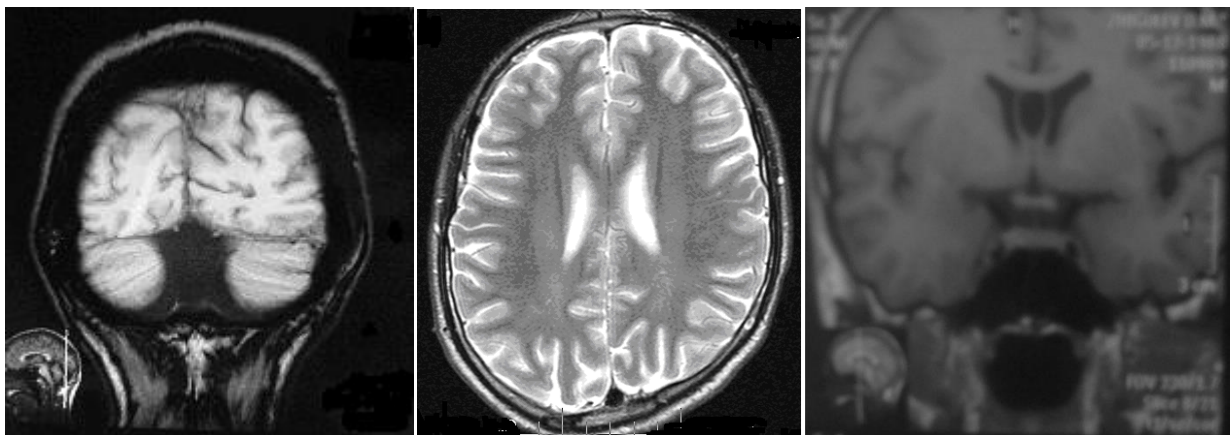
Сравнительная характеристика показателей ликворного пространства головного мозга у пациентов с МД1 и в контрольной группе (Me[LQ;UQ]).

Параметр	Пациенты с МД	Контроль	Критерий, достоверность
Ширина переднего отдела межполушарной борозды, мм	4,6 [4,5;4,9]	3,3[3,0;3,7]	4,0 p<0,001
Ширина прецентральной борозды, мм	1,9[1,7;2,2]	1,7[1,2;2,0]	53,5 p<0,05
Ширина постцентральной Борозды, мм	2,2[1,9;2,5]	1,9[1,6;2,1]	53,5 p<0,05
Ширина сильвиевой щели, мм	4,5[3,9;4,7]	3,8[2,7;4,4]	50,5 p<0,05
Ширина субархноидального пространства в	3,4[2,8;4,3]	2,8[2,3;3,1]	54,0 p<0,05

лобной области, мм			
Индекс передних рогов	28,9 [27,6;32,9]	27,5 [26,6;28,8]	53,0 p<0,05
Индекс третьего желудочка	5,5 [4,7;6,4]	3,1[2,9;3,9]	10,0 p<0,001
Объем передних рогов боковых желудочков, см ³	4,1 [2,9;4,6]	2,9 [2,1;3,7]	33,0 p<0,05
Объем тел боковых желудочков, см ³	4,8 [4,4;7,9]	3,3[2,2;3,8]	37,0 p<0,05

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

У 3 пациентов с МД1 обнаружены варианты развития головного мозга - гипоплазия червя мозжечка, асимметрия мозгового черепа и киста прозрачной перегородки (рис. 12).



а

б

в

Рис. 12. Варианты развития головного мозга, выявленные у пациентов с МД1: а) гипоплазия червя мозжечка; б) асимметрия мозгового черепа; в) киста прозрачной перегородки.

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. 13 а, б).

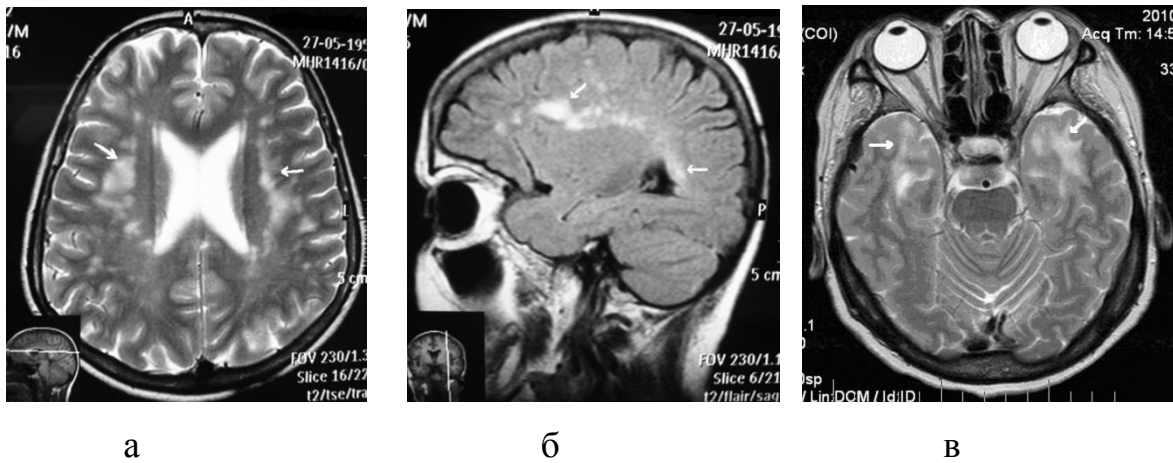


Рис. 13. Очаги гиперинтенсивного сигнала белого вещества на магнитно-резонансных томограммах головного мозга пациентов с МД1: а), в) T2-взвешенное изображение; б) FLAIR импульсная последовательность.

У 2 (10%) пациентов отмечено двустороннее поражение белого вещества передних отделов височных долей (рис. 13 в). Подобные изменения белого вещества отсутствовали в группе контроля.

К сожалению, выявляемые на МРТ изменения белого вещества зачастую приводят к ошибкам в диагностике заболевания [279], о чем свидетельствуют следующие клинические примеры.

Клинический пример 3.

Больной Х., 1960 г.р. обратился в медико-генетическую консультацию в 2008 году с жалобами на прогрессирующую слабость в руках и ногах.

Пациент длительно лечился амбулаторно и в условиях стационара неврологического отделения крупной многопрофильной больницы с диагнозом: Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника, но в связи с отсутствием положительного эффекта от лечения и наличием характерных фенотипических проявлений был направлен на консультацию к генетику с диагнозом: Наследственная миопатия?

При осмотре выявлен характерный фенотип МД, включавший лобно-теменное облысение, частичный двусторонний птоз, прозопарез, гипотрофию жевательных мышц, легкий бульбарный синдром, атрофию грудино-ключично-сосцевидных мышц, умеренный преимущественно дистальный атрофический тетрапарез, положительные феномены активной и перкуссионной миотонии, снижение когнитивных функций легкой степени, дневную гиперсомнию.

Картина генерализованной формы МД с вовлечением мышц лица, шеи, конечностей, наличием миотонических феноменов, экстраневральных проявлений (кардиальная патология, эндокринные нарушения), легких когнитивных нарушений была выявлена у сестры пробанда Х., 1971 г.р. У родителей пробанда признаки мышечного поражения отсутствовали. Из анамнеза известно, что оба прооперированы по поводу катаракты, мать пациента длительное время страдает сахарным диабетом 2-го типа, а у отца имеется замедление атриовентрикулярной проводимости по данным электрокардиографического исследования.

Сестра пробанда С., 1962 г.р. с 2004 года предъявляла жалобы на головные боли, головокружение, шаткость при ходьбе, возникновение которых больная связывала с проведенной операцией по удалению миомы матки. Пациентка была обследована в неврологическом отделении крупной многопрофильной больницы, где, согласно документации, при осмотре были выявлены горизонтальный установочный нистагм и неустойчивость в позе Ромберга. Из данных дополнительного исследования: на электроэнцефалограмме регистрировались диффузные общемозговые изменения биопотенциалов (тета-ритм, распространенный по всем отведениям) и дисфункция срединно-стволовых образований; на электрокардиограмме – синусовый ритм с частотой 67 ударов в минуту и нарушение метаболических процессов в миокарде. Была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга по общепринятой методике, без контрастирования в режимах T1, T2 и FLAIR. На сканах определялось углубление конвекситальных борозд, а также очаги гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга, расцененные специалистами как проявление

демиелинизирующего процесса. Пациентке был выставлен диагноз рассеянного склероза, по поводу которого она наблюдалась в течение пяти лет, регулярно принимая курсы нейропротективной, иммуносупрессивной (сандиммун) терапии, сеансы плазмафереза. Больная была освидетельствована медико-социальной экспертной комиссией и признана инвалидом I группы. Как следует из медицинской документации, в последующие годы состояние пациентки ухудшалось – появилась и нарастала слабость в конечностях, присоединились признаки бульбарного синдрома, экстраневральные проявления (с 2005 года на электрокардиограммах прослеживалось нарушение атриовентрикулярной проводимости, с 2006 года выявлено нарушение толерантности к глюкозе, а с 2008 года выставлен диагноз сахарного диабета 2-го типа).

При обследовании больной в неврологическом отделении Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова была выявлена развернутая картина миотонической дистрофии с наличием легкого двустороннего птоза, прозопареза, бульбарного синдрома, атрофии грудино-ключично-сосцевидных мышц со снижением их силы до 3-х баллов, умеренного, преимущественно дистального вялого тетрапареза, положительных феноменов активной и перкуссионной миотонии. Координаторные пробы при отвлечении внимания пациентка выполняла точно. По данным нейропсихологического тестирования выявлены легкие когнитивные нарушения, умеренная депрессия, высокий уровень ситуативной и личностной тревожности. Для уточнения характера изменений головного мозга была повторно проведена МРТ в режимах T1, T2 и FLAIR по стандартной методике и с введением контрастного препарата. На сканах определялось расширение боковых желудочков и субарахноидальных ликворных пространств, свидетельствовавшее о прогрессировании церебральной атрофии. Регистрировались изменения сигнала белого вещества в области задних рогов боковых желудочков, очаги гиперинтенсивного в T2-режиме сигнала в белом веществе полушарий мозга, в том числе отсутствовавшие в предыдущем исследовании. Контрастное вещество данные очаги не накапливали.

Следовательно, магнитно-резонансные данные не подтвердили демиелинизирующий характер поражения головного мозга.

Диагноз МД1 был подтвержден молекулярно-генетически у больного X., его сестер и отца.

Таким образом, недостаточная осведомленность практикующих врачей о клинических проявлениях, особенностях нейровизуализационной картины заболевания, недостаточное внимание к сбору семейного анамнеза привели к ошибочной постановке диагноза и назначению лечения, усугубившего течение МД у пациентки.

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 ($r=-0,471$, $p=0,036$) ($r=-0,471$, $p=0,036$), что, вероятно, связано с поражением проводящих путей гиппокампового круга и глубинных отделов височных долей головного мозга. Корреляции с остальными показателями когнитивных функций, уровнем депрессии 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.

4.4.6. 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.

У трех пациентов с МД1 имелись гемодинамически незначимые стенозы в бассейнах общих и внутренних сонных артерий за счет атеросклеротических бляшек, при этом возраст обследованных был старше 44 лет.

При исследовании позвоночных артерий у 2 (7%) пациентов с МД1 обнаружена гипоплазия одной из них, а у 7 (23%) пациентов - вариантное развитие в виде высокого вхождения сегментов V1 и V2 в костный канал.

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.

При исследовании цереброваскулярной реактивности показатели правой и левой СМА достоверно не отличались, в связи с чем, сравнение проводилось по показателям левой СМА.

Значения пульсационного индекса Gosling (ПИ) у пациентов с МД1 были достоверно выше (0,97 [0,82;1,10] и 0,76 [0,73;0,81] соответственно, $U=42,50$, $p=0,001$) по сравнению со здоровыми обследуемыми (рис. 14), 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], $U=34,50$, $p<0,001$) (рис. 15, рис. 16).

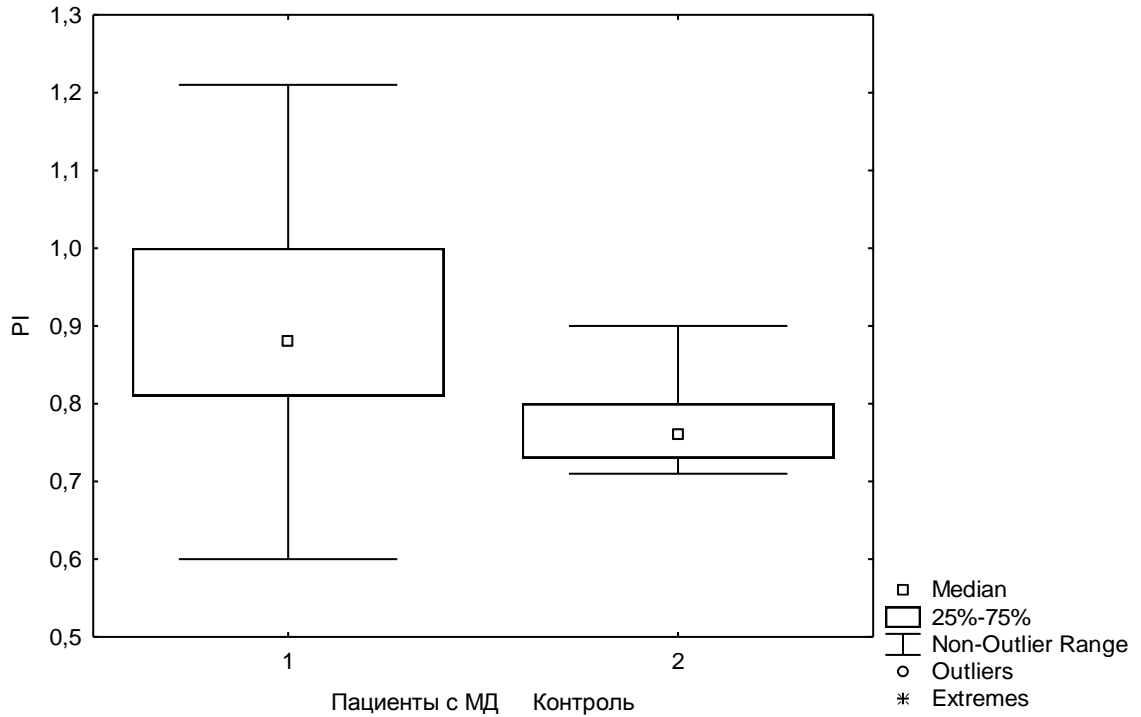


Рис. 14. Значение пульсационного индекса Gosling (ПИ) пациентов с МД1 и группы контроля.

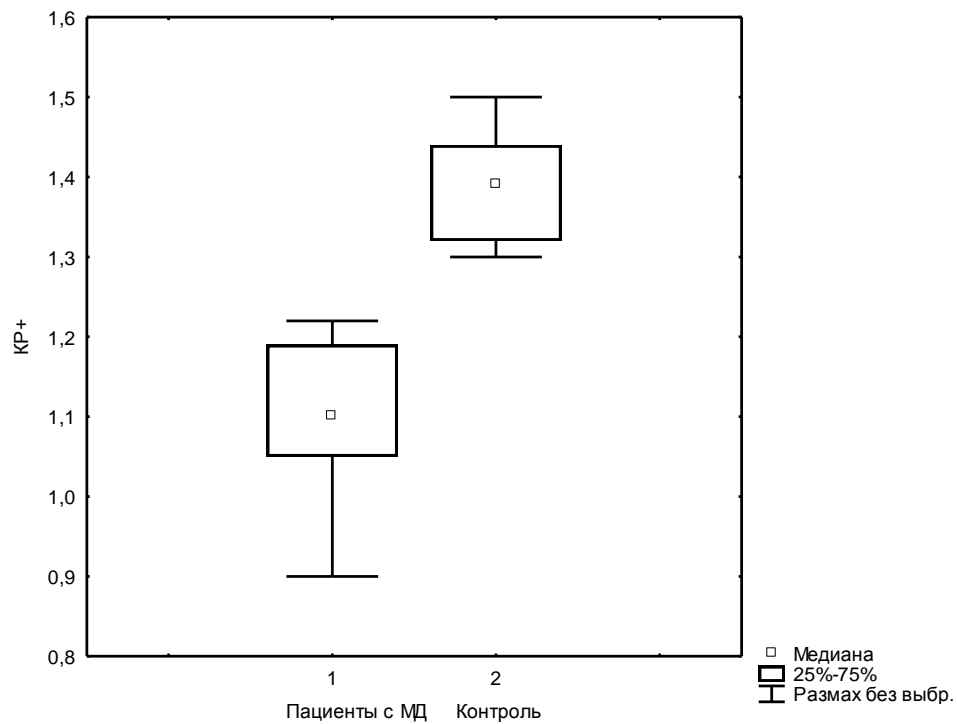


Рис. 15. Сопоставление показателей КР+ пациентов с МД1 и группы контроля.

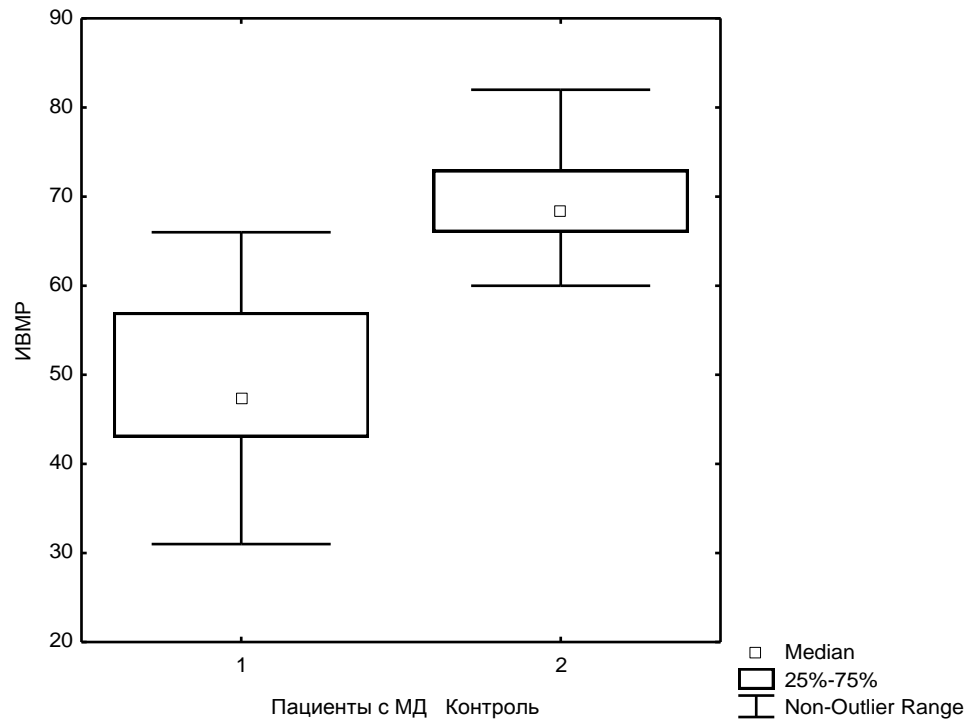


Рис. 16. Сопоставление показателей ИВМР пациентов с МД1 и группы контроля.

Показатели коэффициента реактивности на гипокапническую нагрузку значимо не отличались между группами ($U=129,50$, $p=0,521$) (рис.17).

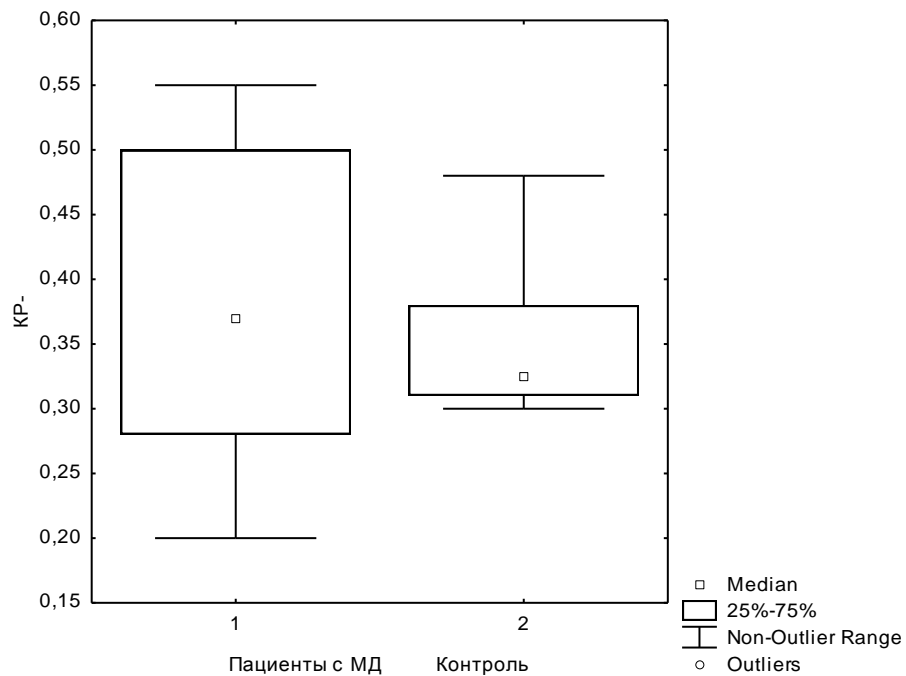


Рис. 17. Сопоставление показателей КР- пациентов с МД1 и группы контроля.

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], $U=22,50$, $p<0,001$).

Оценка цереброваскулярной реактивности по нейрогенному контуру осуществлялась при проведении ортостатической пробы. У пациентов с МД1 отмечено изменение адаптационно-компенсаторных механизмов церебральной гемодинамики при переходе в вертикальное положение, проявлявшееся снижением средней скорости мозгового кровотока на первой минуте ортостаза более чем на 10-20%. Данный показатель у больных МД1 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, указывающих на уровень функционирования и степень адаптивности вегетативной нервной системы [57]. 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 (рис. 18) 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 (рис. 19).

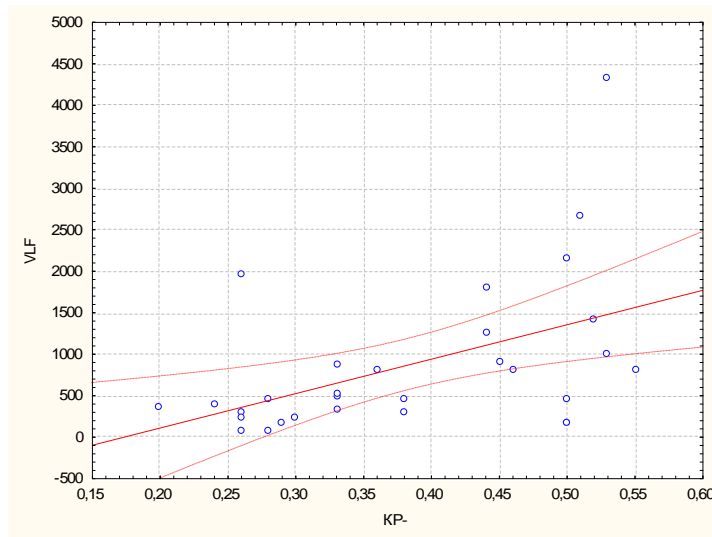


Рис. 18. Взаимосвязь значения коэффициента реактивности на гипокапническую нагрузку и мощности «очень» низкочастотной составляющей спектра ВРС (VLF) у пациентов с МД1 в покое.

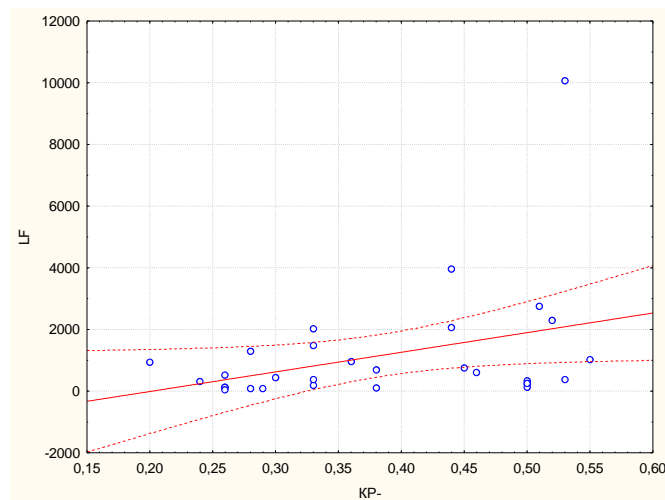


Рис. 19. Взаимосвязь значения коэффициента реактивности на гипокапническую нагрузку и мощности низкочастотной составляющей спектра ВРС (LF) у пациентов с МД1 в покое.

В ортостазе у пациентов выявлена умеренная прямая связь показателя индекса Gosling с величиной интервала R-R min ($r=0,428$, $p=0,018$) (рис. 20), и относительным значением мощности волн очень низкой частоты VLF% ($r=0,459$, $p=0,011$) - (рис. 21), отражающих активность симпатической вегетативной

нервной системы, и умеренная обратная связь с относительным значением мощности волн высокой частоты HF% ($r=-0,401$, $p=0,028$), соответствующим активности парасимпатического центра (рис. 22).

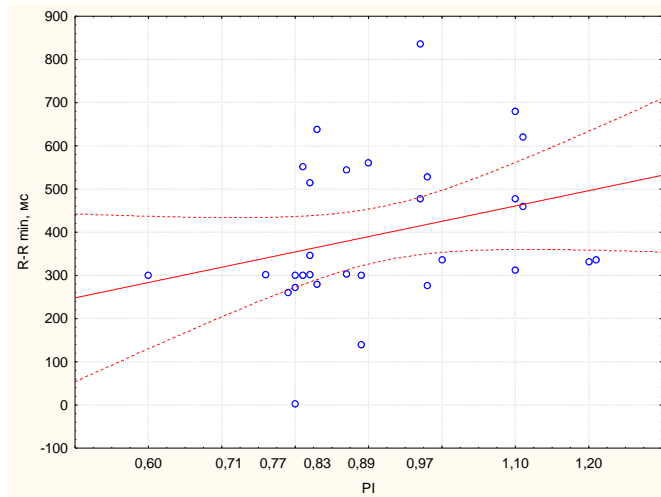


Рис. 20. Взаимосвязь значений индекса Gosling и самого короткого интервала R-R в ортопробе.

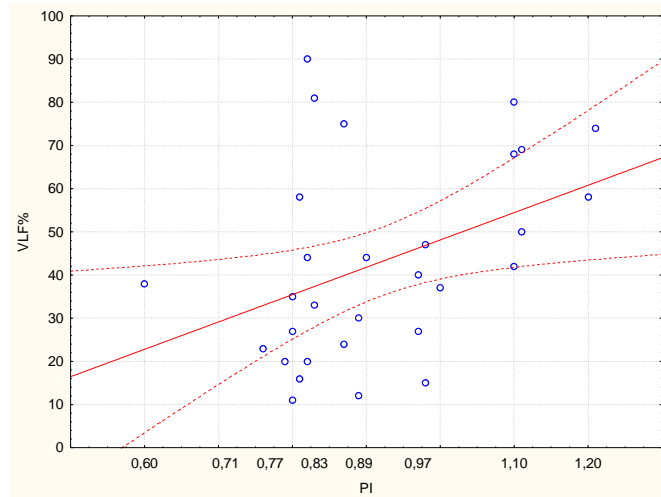


Рис. 21. Взаимосвязь показателя индекса Gosling с относительным значением мощности волн очень низкой частоты (VLF) в ортопробе.

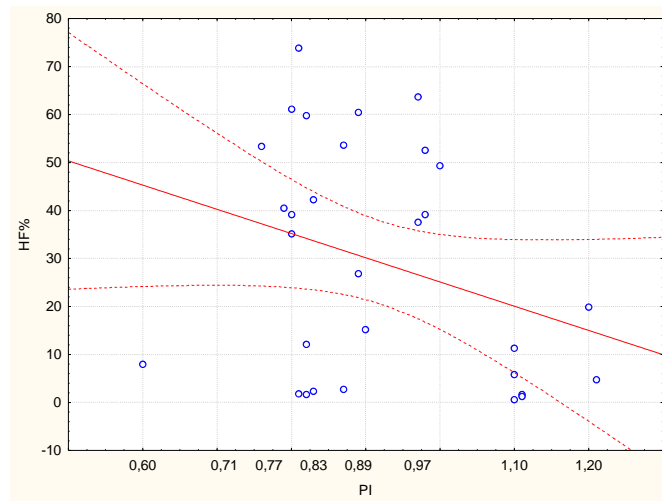


Рис. 22. Взаимосвязь показателя индекса Gosling с относительным значением мощности волн высокой частоты в ортопробе.

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 (рис. 23).

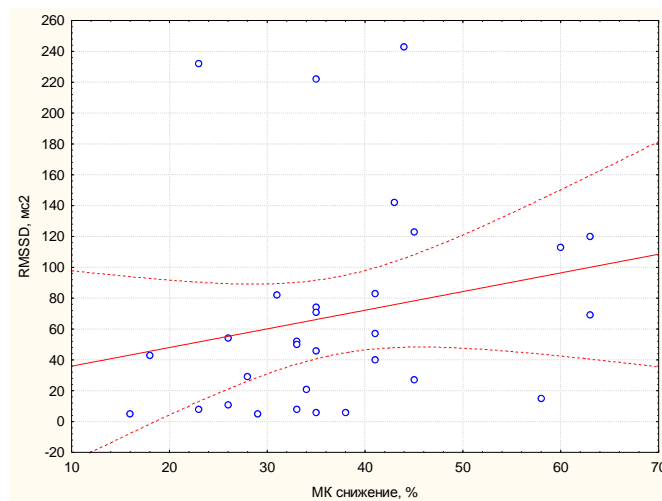


Рис. 23. Взаимосвязь показателя снижения средней скорости МК на первой минуте ортостаза с величиной RMSSD в ортопробе.

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.

4.5 Результаты исследования качества жизни пациентов с МД1

Значимое снижение показателей качества жизни у больных МД1 отмечается по всем субшкалам опросника SF-36, свидетельствуя об их физическом, психологическом и социальном неблагополучии. При этом показатель общего состояния здоровья (GH) у пациентов с МД1 почти в два раза ниже в сравнении с контролем (табл. 15).

Таблица 15.

Показатели качества жизни больных МД1 и в группе контроля (Me[LQ;UQ]).

Показатели качества жизни (критерии SF-36)	Пациенты с МД (n=50)	Группа контроля (n=30)	U	p
Физическая активность (PF)	70,00 [43,75;85,00]	95,00 [90,00;95,00]	123,00	<0,001
Функционирование, связанное с физическим состоянием (RP)	50,00 [18,75;75,00]	75,00 [75,00;100,00]	365,50	<0,001
Интенсивность боли (BP)	61,00 [51,00;100,00]	84,00 [72,00;100,00]	463,50	0,003
Общее состояние здоровья(GH)	35,00 [25,00;47,00]	72,00 [60,75;87,00]	102,00	<0,001
Жизненная активность (VT)	50,00 [43,75;56,25]	60,00 [53,75;75,00]	353,50	<0,001
Социальное функционирование (SF)	75,00 [50,00;88,00]	88,00 [75,00;88,00]	467,50	0,004
Функционирование, связанное с эмоциональным состоянием (RE)	67,00 [58,25;100,00]	100,00 [67,00;100,00]	548,00	0,027
Психическое здоровье (MH)	60,00 [51,00;65,00]	74,00 [59,00;84,00]	311,00	<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. 16.

Таблица 16.

Зависимость 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 [51] и свидетельствует о необходимости разработки опросников, учитывающих данный фактор, для получения более адекватных результатов.

Глава 5. Обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, распространенность МД в Республике Башкортостан составляет 6,53 на 100 тыс. населения, что значительно превышает как показатели предыдущих исследований [2, 30], так и результаты, полученные с помощью математического моделирования [3]. Увеличение показателей, вероятно, связано с улучшением выявления и регистрации больных в связи с проводимыми в республике сотрудниками кафедры неврологии БГМУ, института биохимии и генетики УНЦ РАН, медико-генетической консультации многолетними исследованиями и ознакомлением широкого круга врачей с данной патологией. Однако, результат анализа направительных диагнозов пациентов в МГК показывает, что ориентированность районных неврологов в вопросах диагностики МД недостаточно высока, за исключением районов с наибольшей распространенностью заболевания, таких как Баймакский.

Сохраняющаяся этническая и территориальная неравномерность распределения МД обусловлена эффектом основателя, что подтверждается выявленным сотрудниками УНЦ РАН общим гаплотипом, сцепленным с экспансией (CTG)_n повторов в гене миотонинпротеинкиназы (DMPK) ((Hha1(-)/Hinf1(+)/CTG_{exp})), у большинства обследованных семей больных МД в республике (64,8%). В остальных семьях также не исключается наличие данного гаплотипа, но отсутствует возможность его подтверждения [55].

Нами не было выявлено случаев, характеризующихся наличием клинической картины миотонической дистрофии, которые не подтвердились молекулярно-генетически, что позволяет сделать вывод о низкой представленности, либо отсутствии МД 2 типа в регионе, отличая республику от популяций Германии [200] и Финляндии [244] и демонстрируя схожесть в этом отношении с японской популяцией [181].

Значительная распространенность заболевания в регионе свидетельствует о необходимости совершенствования методов медико-генетического консультирования, в том числе пренатальной диагностики и обеспечение большей доступности ее населению. Примером эффективности подобных мероприятий

может служить регион Saguenay-Lac-Saint-Jean в провинции Квебек (Канада) с самой высокой распространенностью МД в мире, где за последние 10 лет отмечается отчетливая тенденция к снижению показателей, во многом обусловленная активным внедрением медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики [180].

Как показывает анализ медицинской документации, пациенты с МД могут оказаться в поле зрения врача-интерниста любой специализации, что должно учитываться при разработке учебных программ послеузовской подготовки. Обзор причин летальных исходов среди больных МД подчеркивает значимость раннего выявления осложнений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем и их своевременной коррекции с применением современных средств: искусственных водителей ритма, дефибрилляторов-кардиовертеров, приборов, обеспечивающих механическую стимуляцию кашля, аппаратов неинвазивной вентиляции легких [283, 284]. Причинами суицидов среди пациентов с МД могут служить эмоциональные и психические нарушения, что обуславливает значимость проведения скринингового нейропсихологического исследования во время осмотра больных с назначением при необходимости консультации психиатра.

Традиционно церебральным нарушениям при МД уделяется мало внимания, хотя они являются важным проявлением заболевания, снижающим качество жизни и социальную адаптацию больных. Так, согласно результатам нашего обследования, для пациентов с МД1 характерны когнитивные нарушения со значительной вариабельностью в степени выраженности, тревожно-депрессивные расстройства и наличие дневной гиперсомнии. Основными изменениями со стороны головного мозга у пациентов с МД1, по данным нашего исследования, являются церебральная атрофия и лейкоэнцефалопатия [285], что согласуется с данными других исследований [89, 124, 141, 151, 155, 157, 184, 187, 190, 199, 202, 222, 224, 271, 272].

Когнитивный дефицит при МД1, по данным нашего исследования, проявляется преимущественно нейродинамическими и регуляторными расстройствами,

пространственными нарушениями, снижением кратковременной слухо-речевой памяти и внимания. Такие изменения, как снижение внимания, памяти, брадифрения, изменение настроения, круга интересов и апатия соответствуют подкорковому типу деменции [60], характерность которого для МД1 отмечена и другими исследователями [141, 158]. Возможно, в основе развития когнитивного дефицита лежит «disconnection-syndrom» - повреждение проходящих в белом веществе волокон, вызывающее нарушение интегративной деятельности мозга и активацию коры со стороны глубинных структур, прежде всего, таламуса. Сведения о связи когнитивных нарушений со степенью поражения белого вещества крайне противоречивы. В нашем исследовании установлена корреляция степени поражения супратенториального белого вещества с показателями кратковременной слухо-речевой памяти, вероятно, обусловленная поражением проводящих путей гиппокампового круга и глубинных отделов височных долей головного мозга. Связи с другими показателями когнитивных функций установить не удалось, что может быть связано с тем, что стандартная методика проведения МРТ не отражает в полной мере масштаб поражения белого вещества при МД1 [103].

Генез поражения белого вещества при МД в настоящее время полностью не раскрыт. Мы разделяем мнение ряда исследователей о гетерогенности характера поражения белого вещества при МД1 [103]. Так, лейкоэнцефалопатия может быть обусловлена генетическими механизмами и носить врожденный характер, являясь фокальной дисплазией, что более характерно для очагов поражения белого вещества передних отделов височных долей, но описано и при иной локализации [192]. Аномалии развития головного мозга отмечались у обследованных нами пациентов с МД1, хотя в литературе описываются преимущественно при врожденной форме заболевания.

Другой причиной поражения белого вещества при МД1, на наш взгляд, является микроангиопатия, возникающая в результате врожденного дефекта стенки сосудов, дистонических расстройств, которые приводят к диффузной

ишемии белого вещества вследствие нарушения проницаемости стенки капилляров с последовательным поражением периваскулярного пространства и вещества головного мозга. В пользу данного утверждения свидетельствует расширение конвексительных периваскулярных пространств Вирхова-Робина, выявленное при проведении МРТ в нашем исследовании, а также описанное в других работах [74,102, 222]. Мы разделяем мнение Di Costanzo [102] о том, что расширение периваскулярных пространств, вероятно, предшествует возникновению очагов сосудистого поражения белого вещества. При МД описаны микроангиопатии радужки, пальцев, сердца, обусловленные, по мнению исследователей, поражением гладкомышечного компонента стенок мелких сосудов [67]. Генерализованный дефект мембран клеток, предполагаемый при МД [47, 250], может являться причиной нарушений миогенной регуляции сосудистого тонуса, реализующейся за счет изменения электрических свойств мембран миоцитов церебральных артерий. При МД предполагается замедление тока крови, связанное с изменениями мембран эритроцитов, которое считается возможной причиной возникновения церебральной гипоперфузии [224].

Как известно, лимбико-ретикулярный комплекс с находящимися в нем высшими вегетативными центрами наиболее чувствителен к условиям кровотока [10]. Согласно полученным нами методом транскраниальной доплерографии данным у пациентов с МД имеется повышение циркуляторного сопротивления и тонуса сосудов, а также снижение реактивности сосудов головного мозга, главным образом, за счет уменьшения резерва вазодилатации по всем контурам ауторегуляции. На наличие стойкого вегетативного дисбаланса при МД1 указывают и другие исследователи [51]. Возникающая дисфункция вегетативных вазомоторных центров может усугублять сосудистую патологию при МД1, нарушая компенсаторный сосудистый резерв и усиливая поражение белого и серого вещества головного мозга.

Усугублять выраженность поражения белого вещества и церебральной атрофии могут частые апноэ сна, ведущие к возникновению эпизодов гипоксемии, сердечной аритмии, артериальной гипотензии [28]. Сонные апноэ являются

характерной особенностью сна пациентов с МД1 по данным проведенного нами ПСИ, что подтверждается и другими исследованиями [276]. У больных МД1 выявлены как обструктивные, так и центральные, а также смешанные апноэ сна, что свидетельствует о нарушении центральной регуляции акта дыхания, являющегося одним из ранних признаков цереброваскулярных нарушений [44]. Нарушение структуры сна, о чем помимо ПСИ свидетельствует наличие дневной гиперсомнии по результатам шкалы сонливости Эпворта, также отражает патологические изменения со стороны лимбической системы и структур ствола, принимающих участие в регуляции цикла «сон-бодрствование». Некоторые исследователи связывают возникновение дневной гиперсомнии с поражением серотонин-содержащих нейронов ядра шва, выявленного при МД [206]. Предполагается, что серотониновые 5-НТ7-рецепторы, локализованные в гипоталамусе, таламусе, стволе головного мозга, гиппокампе, принимают участие в организации циркадных ритмов путем воздействия на супрахиазматические ядра [22].

Помимо регуляции сна лимбическая система участвует в формировании настроения [10]. Следовательно, ее поражение, наблюдающееся у пациентов с МД, может обуславливать наличие тревоги и депрессии, выявленных в нашем исследовании и описанных в литературе.

Наличие у пациентов с МД1 пространственных нарушений свидетельствует и о корковых нарушениях. Церебральная атрофия являлась характерным признаком у пациентов с МД по данным МРТ, и если тотальная атрофия (уменьшение объема паренхимы мозга, увеличение объема ликворосодержащих пространств) развивается, в основном, за счет уменьшения объема белого вещества, то расширение субарахноидальных пространств полушарий головного мозга свидетельствует об атрофических изменениях со стороны коры. В нашем исследовании отсутствовала корреляция степени когнитивных нарушений с выраженностью церебральной атрофии, которая, по всей вероятности, свидетельствует о большей значимости вовлечения в патологический процесс

определенных стратегически важных участков головного мозга, а не совокупного масштаба поражения.

Снижение мощности показателя VLF при оценке ВРС, выявленное в нашем исследовании, свидетельствует об угнетении эрготропных механизмов при МД1, связанных с наличием церебральной патологии и характерно для правополушарной теменно-височной локализации патологического процесса [34]. Возможно, именно с этим связано наличие у пациентов с МД1 пространственных нарушений. На это косвенно указывают и результаты ОФЭКТ у пациентов с МД, в которых отмечалось снижение церебрального кровотока, более выраженное в лобной и височно-теменной коре [89]. О замедлении мозгового кровотока могут свидетельствовать и венозные нарушения, выявленные нами в основной группе; также они могут приводить к вторичным нарушениям в артериальном русле, способствуя развитию хронической церебральной ишемии [27].

Мы предположили, что определенный вклад в развитие когнитивных нарушений может вносить усиленный атерогенез, возможно имеющий место при МД1, которая является, по мнению ряда исследователей, прогерическим заболеванием [65, 79, 152, 209, 225, 254]. Однако, согласно результатам проведенного ультразвукового дуплексного сканирования, не установлено отличий в возрасте возникновения и степени выраженности атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий у пациентов с МД и контрольной группы. В связи с недоступностью для исследования интракраниальных артерий полностью исключить усиление атерогенеза при МД1 невозможно. В то же время незначительная выраженность атеросклеротического процесса в экстракраниальном отделе магистральных артерий головы подвергает сомнению значимость поражения крупных артерий в развитии церебральных отклонений, свидетельствуя скорее о поражении микроциркуляторного русла, которому в последнее время придается большое значение в генезе развития сосудистых деменций [28].

В связи с отсутствием на сегодняшний день этиологической терапии миотонической дистрофии большое значение приобретают клинические исследования, проведению которых способствует внедрение автоматизированных регистров в работу МГК.

Важным фактором, определяющим эффективность лечения церебральных расстройств, является своевременность его начала, а также превентивные мероприятия в отношении факторов, способных усугубить имеющийся дефицит. Выявлению подобных факторов, по нашему мнению, способствует назначение пациентам функциональных методов исследования, таких как полисомнография, транскраниальная доплерография и ВРС. Для выявления когнитивных нарушений необходимо проводить нейропсихологическое тестирование пациентов. В связи с большой загруженностью практикующих врачей, мы рекомендуем использование 4 простых и кратких методик: КШОПС, БТЛД, тест десяти слов и тест рисования часов, которые, по нашему мнению, в совокупности обладают высокой чувствительностью в отношении характера когнитивных нарушений, возникающих при МД1.

Вместе с тем, целью лечения любого заболевания следует считать не ослабление симптоматики, а, прежде всего, повышение качества жизни пациентов на фоне положительной клинической динамики. Согласно полученным нами данным, у пациентов с МД1 отмечается значимое снижение показателей качества жизни, свидетельствующее о физическом, психологическом и социальном неблагополучии больных, что согласуется с результатами проводимых ранее исследований [4, 71, 163, 212]. Однако, общие опросники оценки качества жизни могут давать неточные результаты, так как не учитывают многие особенности пациентов с МД1, такие как наличие апатико-абулического синдрома. Это говорит о необходимости разработки и внедрения специализированных опросников и шкал. Мониторирование показателей качества жизни больных МД1 необходимо для своевременного проведения реабилитационных мероприятий, медико-социальной экспертизы, а также коррекции тревожно-депрессивных расстройств, оказывающих негативное влияние на качество жизни.

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 магнитно-резонансной томографии, 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 литературы

1. Атьков, О.Ю. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов / О.Ю. Атьков, Т.В. Балахонова, С.Г. Горохова. - М.: Эксмо, 2009. - 400 с.
2. Ахмадеева, Л.Р. Миотоническая дистрофия в Республике Башкортостан: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 1997. - 28 с.
3. Ахмадеева, Л.Р. Наследственные нервно-мышечные заболевания в Республике Башкортостан (вопросы патогенеза, клиники и прогноза): автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Пермь, 2001. – 40 с.
4. Ахмадеева, Л.Р. Качество жизни пациентов с первичными цефалгиями, инсультами и миотонической дистрофией / Л.Р. Ахмадеева, Р.В. Магжанов, Э.Н. Закирова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. – 2008. – N 11.- С.72-75.
5. Барышникова, Н.В. Наследственные болезни нервной системы в популяции Владимирской области. / Н.В. Барышникова, Е.Л. Дадали, Е.Г. Окунева и др. // Генетика. - 2002. - Т. 38. -№3.- С. 400-406.
6. Башкирская энциклопедия. В 7 т. Т.5. II – Советы / гл. ред. М.А. Ильгамов. - Уфа: Башк. энцикл., 2009. – 576 с.
7. Башкирская энциклопедия. В 7 т. Т.6. Советы народного хозяйства - У / гл. ред. М.А. Ильгамов. - Уфа: Башк. энцикл., 2010. – 544 с.
8. Башкирская энциклопедия. В 7 т. Т.7. Ф-Я / гл. ред. М.А. Ильгамов. - Уфа: Башк. энцикл., 2011. – 664 с.
9. Бримкулов, Н.Н. Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни / Н.Н. Бримкулов, Н.Ю. Сенкевич, А.Д. Калиева // Центральноазиатский медицинский журнал. - 1998. - № 4-5. - С. 236- 241.
10. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика: Руководство для врачей / Под ред. В.Л. Голубева. – М.:ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. – 640 с.
11. Верещагин, Н.В. Компьютерная томография / Н.В. Верещагин, Л.К. Брагина, С.Б. Вавилов и др. // М.: Медицина, 1986. – 256 с.

12. Ветрова, Н.В. Генетическая эпидемиология моногенных болезней нервной системы у населения Ростовской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2012. - 24 с.
13. Всероссийская перепись населения 2002 года. / Том 2 «Возрастно-половой состав и состояние в браке». Население по полу и возрастным группам по субъектам Российской Федерации // URL: <http://www.perepis2002.ru/index.html?id=31>.
14. Горбунова В.Н. Молекулярная неврология. Заболевания нервно-мышечной системы. / В.Н. Горбунова, Савельева-Васильева Е.А., Красильников В.В. // СПб: "Интермедика", 2000. - 320 с.
15. ДНК-диагностика и профилактика наследственной патологии в Республике Башкортостан / Под ред. Э.К. Хуснутдиновой. - Уфа: Китап, 2005. – 204 с.
16. Доронин, В.Б. Наследственные мышечные дистрофии / В.Б. Доронин, О.Б. Доронина // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. - № 3 (2) - С.72-78.
17. Жирмунская, Е.А. Системы описания и классификации электроэнцефалограмм человека / Е.А. Жирмунская, В.С. Лосев // М.: Наука, 1984 – 81 с.
18. Зайнетдинова, Л.Ф. Этносоциальная стратификация российского общества в условиях реформ: региональный аспект (на примере Республики Башкортостан): автореф. дис. ... канд. социол. наук. – Пермь, 2003 - 16 с.
19. Зенков, Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней (Руководство для врачей) / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин // М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 488 с.
20. Зинченко, Р. А. Особенности распространения наследственных болезней в различных популяциях России / Р. А. Зинченко, Г. И. Ельчинова, Н. В. Барышникова и др. // Генетика. – 2007. - Т. 43. - № 9. - С.1246-1254.
21. Зинченко, Р. А. Генетическая структура удмуртской популяции / Р. А. Зинченко, Г. И. Ельчинова, Н. В. Петрова и др. // Генетика. – 2007. – Т. 43 - № 8. - С. 1107-1119.
22. Иззати-заде, К.Ф. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К.Ф. Иззати-заде, А.В. Баша, Н.Д. Демчук // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. – 2004. – Т.104 - № 9. – С.62-70.

- 23.Кириленко, Н. Б. Нозологический спектр наследственных болезней нервной системы в городах Волгоград и Волжский / Н. Б. Кириленко, В. П. Федотов, Н. В. Барышникова и др. // Генетика. – 2004. – Т. 40 - №9. - С.1262-1267.
- 24.Кириллов, А.Г. Наследственные заболевания среди чувашей Республики Чувашии / А.Г Кириллов, С. П.Зинченко, А.В. Абрикова и др. // Медицинская генетика. – 2007. - Т. 6. - №1 (55) . - С.19-27.
- 25.Козулина, Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика наследственных нейромышечных заболеваний в Красноярске (по данным госпитального регистра): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2006. - 24 с.
- 26.Кутуев, И.А. Принципы разработки генетических регистров для наследственных заболеваний на примере хорей Гентингтона / И. А. Кутуев, Г. С. Перцев, Р. В. Магжанов // Медицинская генетика. — 2003. — Т. 2 - №11 . — С. 464-468.
- 27.Куц, Н.В. Венозная церебральная дисциркуляция и ее роль в формировании хронической ишемии мозга (клинико-доплерографическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2007. - 20 с.
- 28.Левин, О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / О.С. Левин, Н.А. Юнищенко // CONSILIUM MEDICUM. – 2007. – Т.9. - №8. – С.47-52.
- 29.Магжанов, Р.В. Нейропсихологические отклонения у больных миотонической дистрофией / Р.В. Магжанов, Л.Б. Новикова // "Внедрение современных методов ранней диагностики, прогноза, лечения и профилактики заболеваний": Тез. докл. Респ. науч.-практ. конф. - Уфа, 1987. - С. 145-146.
- 30.Магжанов, Р.В. Клинико-генетический анализ наследственных заболеваний нервной системы в популяции Башкирской АССР: автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 1988. - 45с.
- 31.Магжанов, Р.В. Церебральные нарушения при миотонической дистрофии / Р.В. Магжанов, Л.Р. Ахмадеева, Э.З. Фаррахов и др. // Матер. конф.: Современные

- методы диагностики и лечения заболевания нервной системы, Ч. II. – Уфа, 1996. – С.6-9.
32. Магжанов, Р.В. Клинико-генетический анализ дистрофической миотонии в Республике Башкортостан / Р.В. Магжанов, Л.Р. Ахмадеева, Э.К. Хуснутдинова и др. // Неврологический вестник. - 1997. - Т. XXIX. - Вып. 1-2. - С. 78-80.
33. Магжанов, Р.В. Клинико-эпидемиологическое изучение заболеваний нервной системы в Республике Башкортостан / Р.В. Магжанов, Н.А. Борисова, Л.Р. Ахмадеева и др. // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2012. - Т. 1. - № 2. - С. 102-113.
34. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода / В.М. Михайлов // Иваново: Изд-во Ивановской государственной медицинской академии, 2000. - 200 с.
35. Население по национальности и владению русским языком по субъектам Российской Федерации / Тома официальной публикации итогов Всероссийской переписи населения 2010 года. Том 4. Национальный состав и владение языками, гражданство // URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/Documents/Vol4/pub-04-04.pdf
36. Неретин, В.Я. Медико-генетическое консультирование при наследственных и врожденных болезнях нервной системы / В.Я. Неретин, Б.В. Агафонов, О.П. Сидорова // Медицина, 2004. – 224 с.
37. Нестеровский, Ю.Е. Дифференциальная диагностика и лечение головных болей детского возраста с учетом состояния церебральной гемодинамики / Ю.Е. Нестеровский, А.С. Петрухин, А.В. Горюнова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 1. – С. 11-15.
38. Никитин Ю.М. Ультразвуковая доплерография в диагностике поражений магистральных артерий головы и основания мозга: Учебное пособие / Ю.М. Никитин // Институт неврологии РАМН, АО "Спектрмед", 1995. – 35 с.

- 39.Новикова, А.Е. Информативность нейрофизиологических и нейровизуализационных показателей в диагностике умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / А.Е. Новикова, Т.В. Лабутина, С.Г. Бугрова // Бюллетень сибирской медицины. Тематический выпуск.- 2009. - №1(2). - С.59-64.
- 40.О численности населения Республики Башкортостан и отдельных субъектов Российской Федерации. / Экспресс-информация № 10-1-14/3 от 12.03.2014//URL:bashstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/bashstat/ru/statistics/population/
- 41.Официальный информационный портал органов государственной власти Республики Башкортостан // URL: www.bashkortostan.ru
- 42.Паршина, Е.В. Миотоническая дистрофия / Е.В. Паршина, А.В. Густов // Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии. 2006. – 68 с.
- 43.Проскокова, Т. Н. Наследственные заболевания нервной системы в Хабаровском крае (популяционный, клинко-генеалогический, молекулярно-генетический анализ): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2007. - 38 с.
- 44.Пузикова, О.З. Клинико-патогенетические аспекты формирования церебральных нарушений при сахарном диабете I типа у детей и подростков: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2009. - 47 с.
- 45.Ремезов, Н.В. Очерки из жизни дикой Башкирии. // Переселенческая эпопея. – М., 1889. – 264 с.
- 46.Руденская, Г.Е. Генетическая эпидемиология наследственных болезней нервной системы / Г.Е. Руденская, В.С.Иноземцев, А.В. Перепелов и др. // НИИ регионологии. – Саранск,1996. – 112 с.
- 47.Сайфуллина, Е.В. Особенности структурно-функционального состояния мембран эритроцитов и обмен гликозаминогликанов у больных миотонической дистрофией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Уфа, 1999. - 23 с.

- 48.Сафин, Ф.Г. Особенности этнодемографических процессов в Республике Башкортостан (1989-2002 гг.) / Ф.Г. Сафин, Г.Р. Баймухаметова, А.И. Фатхутдинова // Уфа: ИЭИ УНЦ РАН, 2011. – 63 с.
- 49.Седышева, Е.В. Психологическая характеристика больных дистрофической миотонией и принципы их реабилитации / Е.В. Седышева, В.М. Леванов, А.Б. Прокопенкова и др. // Неврологический вестник - 1997. - Т. XXIX. - Вып. 1-2. - С. 86 - 88.
- 50.Сухомясова, А. Л. Аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия в Республике Саха (Якутия): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2005. - 22 с.
- 51.Туник, В.Ф. Вегетативно-висцеральные нарушения у больных миотонической дистрофией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 2000. - 25 с.
- 52.Федорова, С.А. Полиморфизм (СТG) – повторов гена миотонинпротеинкиназы в популяциях Республики Саха (Якутия) и Средней Азии / С.А. Федорова, Р.И. Хусаинова, И.А. Кутуев и др.// Молекулярная биология. - 2005. - Т. 39. - №3. - С.385-393.
- 53.Ханин, Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ю.Л. Ханин // Ленинград: ЛНИИ ФК, 1976. – 18 с.
- 54.Хаспекова, Н. Б. Диагностическая информативность мониторинга вариабельности ритма сердца / Н. Б. Хаспекова // Вестник аритмологии. - 2003. - № 32. - С.15–23.
- 55.Хидиятова, И.М. Эпидемиология и молекулярно-генетические основы наследственных заболеваний нервной системы в Республике Башкортостан: автореф. дис. ... докт. биол. наук. – Уфа, 2008. - 40 с.
- 56.Хомская, Е.Д. Нейропсихология: 4-е издание / Е.Д. Хомская // СПб.: Питер, 2005. – 496 с.
- 57.Шахнович А.Р. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная доплерография/ А.Р. Шахнович, В.А. Шахнович // М.,1996. – 449 с.

58. Шнайдер, Н.А. Клинико-генетическая гетерогенность дистрофической миотонии / Н.А. Шнайдер, Е.А. Козулина, Д.В. Дмитренко // Международный неврологический журнал. – 2007. - Т.3. - № 13.
59. Яблучанский, Н. И. Вариабельность сердечного ритма. В помощь практическому врачу. / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко // Харьков: КНУ, 2010. - 131 с.
60. Яхно Н.Н. Деменции. Руководство для врачей / Н.Н. Яхно, В.В.Захаров, А.Б.Локшина и др. // М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 264 с.
61. Abe, K. Involvement of the central nervous system in myotonic dystrophy / K. Abe, H. Fujimura, K. Toyooka [et al.] // J. Neurol Sci. – 1994. - Vol. 127, № 2. – P. 179-185.
62. Acton, R. DMPK-associated myotonic dystrophy and CTG repeats in Alabama African Americans / R. Acton, C. Rivers, B. Watson [et al.] // Clin Genet. – 2007. - Vol. 72, № 5. – P. 448-453.
63. Akiguchi, I. Brain proton magnetic resonance spectroscopy and brain atrophy in myotonic dystrophy / I. Akiguchi, S. Nakano, A. Shiino [et al.] // Arch Neurol. – 1999. – Vol. 56, № 3. – P. 325-330.
64. Alfadhli, S. CTG repeat number at the myotonic dystrophy locus in healthy Kuwaiti individuals: possible explanation of why myotonic dystrophy is rare in Kuwait / S. Alfadhli, A. Elshafey, L. Bastaki [et al.] // Arch Neurol. - 2004. – Vol. 61, № 6. – P. 895-898.
65. Ambrosini, P. Psychopathology: A primary feature of myotonic dystrophy / P. Ambrosini, G. Nurnberg // Psychosomatics. – 1979. – Vol. 20, № 6. – P. 393-399.
66. Amenabar, F. CTG repeats at the myotonic protein kinase gene in a healthy Chilean population sample / F. Amenabar, H. Jorquera, M. Acuña [et al.] // Acta Neurol Scand. – 2009. – Vol. 119, №5. – P. 321-324.
67. Annane, D. Blunted coronary reserve in myotonic dystrophy. An early and gene-related phenomenon / D. Annane, P. Merlet, H. Radvanyi [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94, №5. – P. 973-977.

68. Annane, D. Impaired cerebral glucose metabolism in myotonic dystrophy: a triplet-size dependent phenomenon / D. Annane, M. Fiorelli, B. Mazoyer [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 1998. – Vol. 8, №1. – P. 39-45.
69. Annane, D. Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy / D. Annane, D. Moore, P. Barnes R. [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol. 19, №3. – CD003218.
70. Antonini, G. Cerebral atrophy in myotonic dystrophy: a voxel based morphometric study / G. Antonini, C. Mainero, A. Romano [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2004. – Vol. 75, №11. – P. 1611-1613.
71. Antonini, G. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning / G. Antonini, F. Soscia, F. Giubilei [et al.] // *J Rehabil Med.* – 2006. – Vol. 38, №3. – P.181-185.
72. Avrahami, E. Computed tomographic findings of brain and skull in myotonic dystrophy / E. Avrahami, A. Katz, N. Bornstein [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1987. – Vol. 50, №4. – P.435-438.
73. Awad, I. A. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations / I.A. Awad, P.C. Johnson, R.F. Spetzler [et al.] // *Stroke.* – 1986. – Vol. 17, №6. – P.1090-1097.
74. Bachmann, G. The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy / G. Bachmann, M. Damian, M. Koch [et al.] // *Neuroradiology.* – 1996. – Vol. 38, №7. – P.629-635.
75. Basu, P. Molecular Anatomy of CTG Expansion in Myotonin Protein Kinase Gene among Myotonic Dystrophy Patients from Eastern India / P. Basu, P. Gangopadhaya, S. Mukherjee [et al.] // *Hum Mutat.* – 2000. – Vol. 16, №4. – P.372.
76. Beck, A. An inventory for measuring depression. / A. Beck, C. Ward, M. Mendelson [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* – 1961. – Vol. 4. – P.561-571.
77. Benhaïem-Sigaux, N. Expanding cerebellar lacunes due to dilatation of the perivascular space associated with Binswanger's subcortical arteriosclerotic

- encephalopathy / N. Benhaïem-Sigaux, F.Gray, R.Gherardi [et al.] // *Stroke*. – 1987. – Vol. 18, №6. - P.1087-1092.
- 78.Bird, T. Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy / T. Bird, C. Follett, E. Griep [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1983. – Vol. 46, №11. - P.971-980.
- 79.Brisson, D. The pleiotropic expression of the myotonic dystrophy protein kinase gene illustrates the complex relationships between genetic, biological and clinical covariates of male aging / D. Brisson, G. Houde, J. St-Pierre [et al.] // *Aging Male*. – 2002. – Vol. 5, №4. - P.223-232.
- 80.Brook, J. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3-prime end of a transcript encoding a protein kinase family member / J. Brook, M.McCurrach, H. Harley [et al.] // *Cell*. - 1992. - Vol. 68. - P. 799-808.
- 81.Brumbach, R. Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy / R. Brumbach, H. Wilson / *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1984. - Vol. 47, №8. – P. 888-889.
- 82.Bungener, C. Psychopathological and emotional deficits in myotonic dystrophy / C. Bungener, R. Jouvent, C. Delaporte [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. - 1998. – Vol. 65, №3. – P. 353-356.
- 83.Burcet, J. Epidemiologic study of myotonic dystrophy on the island of Mallorca / J. Burcet, F. Cañellas , G. Cavaller [et al.] // *Neurologia*. – 1992. – Vol. 7, №2. – P. 61-64.
- 84.Caliandro, P. fNIRS evaluation during a phonemic verbal task reveals prefrontal hypometabolism in patients affected by myotonic dystrophy type 1 / P. Caliandro, G. Silvestri, L. Padua [et al.] // *Clin Neurophysiol*. – 2013. – Vol.124, №11. – P. 2269-2276.
- 85.Carter, J. Reduced adrenal androgens in patients with myotonic dystrophy / J. Carter, K. Steinbeck // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1985. – Vol. 60, №3. - P.611-614.

- 86.Caso, F. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 is associated with white matter damage / F. Caso, F. Agosta, S. Peric [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol.9,№8. –e104697.
- 87.Caughey, J. Endocrine aspects of dystrophia myotonica / J. Caughey, G. Saucier // Brain. – 1962. – Vol. 85. – P.711-732.
- 88.Censori, B. Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions / B. Censori, L. Provinciali, M. Danni [et al.] // Acta Neurol Scand.- 1994 - Vol. 90, №3. - P. 211-217.
- 89.Chang, L. Cerebral abnormalities in myotonic dystrophy. Cerebral blood flow, magnetic resonance imaging, and neuropsychological tests / L. Chang, T. Anderson, O. Migneco [et al.] // Arch Neurol. – 1993 – Vol. 50, №9. – P.917-923.
90. Chang, L. Proton spectroscopy in myotonic dystrophy: correlations with CTG repeats / L. Chang , T. Ernst , D. Osborn [et al.] // Arch Neurol. – 1998 – Vol. 55, №3. – P.305-311.
- 91.Ciafaloni, E. The hypocretin neurotransmission system in myotonic dystrophy type 1 / E. Ciafaloni, E. Mignot, V.Sansone [et al.] // Neurology. - 2008 –Vol. 70, №3. – P.226-230.
- 92.Colombo, G. Cognitive and psychiatric evaluation of 40 patients with myotonic dystrophy / G. Colombo, G. Perini, M. Miotti [et al.] // Ital J Neurol Sci. - 1992 – Vol. 13, №1. – P.53-58.
- 93.Cosentino, S. Clock drawing errors in dementia: neuropsychological and neuroanatomical considerations / S. Cosentino, A. Jefferson, D. Chute [et al.] // Cogn Behav Neurol. - 2004 –Vol.17, №2. – P.74-84.
- 94.Culebras, A., Feldman RG, Merk FB. Cytoplasmic inclusion bodies within neurons of the thalamus in myotonic dystrophy. A light and electron microscope study./ A. Culebras, R. Feldman, F. Merk [et al.] // J Neurol Sci. -1973. – Vol.19, №3. – P.319-329.
- 95.D'Angelo, M. Report of the 95th European Neuromuscular Centre (ENMC) sponsored international workshop cognitive impairment in neuromuscular disorders,

- Naarden, The Netherlands, 13-15 July 2001 / M. D'Angelo, N. Bresolin // Neuromuscul Disord. – 2003. – Vol.13, №1. – P.72-79.
- 96.Damian, M. Brain disease and molecular analysis in myotonic dystrophy / M. Damian, G. Bachmann, M. Koch [et al.] // Neuroreport. - 1994. – Vol.5, №18. – P.2549-2552.
- 97.Davis, B. Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts / B. Davis, M. McCurrach, K. Taneja [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. -1997. – Vol.94, №14. - P.7388-7393.
- 98.Day, J. RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies / J. Day, L. Ranum // Neuromuscul Disord. – 2005. – Vol.15, №1. – P.5-16.
- 99.Delaporte, C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy / C. Delaporte // Arch Neurol. – 1998. – Vol.55, №5. – P.635-640.
100. Dhaenens, C. Overexpression of MBNL1 fetal isoforms and modified splicing of Tau in the DM1 brain: two individual consequences of CUG trinucleotide repeats / C. Dhaenens, S. Schraen-Maschke, H. Tran [et al.] // Exp Neurol. – 2008. – Vol.210, №2. – P.467-478.
101. Di Chiro, G. Skull changes in eighteen cases of dystrophia myotonica / G. Di Chiro, J. Caughey [et al.] // Acta radiol. – 1960. – Vol.54. – P.22-28.
102. Di Costanzo, A. Dilated Virchow-Robin spaces in myotonic dystrophy: frequency, extent and significance / A. Di Costanzo, F. Di Salle, L. Santoro [et al.] // Eur Neurol. – 2001. – Vol.46, №3. – P.131-139.
103. Di Costanzo, A. T2 relaxometry of brain in myotonic dystrophy / A. Di Costanzo, F. Di Salle, L. Santoro [et al.] // Neuroradiology. – 2001. – Vol.43,№3. – P.198-204.
104. Di Costanzo, A. Pattern and significance of white matter abnormalities in myotonic dystrophy type 1: an MRI study / A. Di Costanzo, F. Di Salle, L. Santoro [et al.] // J Neurol. – 2002. – Vol.249,№9. – P.1175-1182.

105. Di Costanzo, A. Familial aggregation of white matter lesions in myotonic dystrophy type 1 / A. Di Costanzo, L. Santoro, M. de Cristofaro [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 2008. – Vol.18,№4. – P.299-305.
106. Di Leo, R. Cardiovascular autonomic control in myotonic dystrophy type 1: a correlative study with clinical and genetic data / R. Di Leo, C. Rodolico, C. De Gregorio [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 2004. – Vol.14,№2. – P.136-141.
107. Douniol, M. Psychiatric and cognitive phenotype in children and adolescents with myotonic dystrophy / M. Douniol, A. Jacquette, J. Guilé [et al.] // *Eur Child Adolesc Psychiatry.* – 2009. – Vol.18,№12. – P.705-715.
108. Dubois, B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan [et al.] // *Neurology.* – 2000. – Vol.55, №11. – P.1621-1626.
109. Duveneck, M. Depression in myotonic muscular dystrophy / M. Duveneck, M. Portwood, J. Wicks [et al.] // *Arch Phys Med Rehabil.* -1986. – Vol.67,№12. – P.875-877.
110. Dystrophia Myotonica (DM1) Scandinavian Consensus Program 2008 [cited; available from http://www.orebroll.se/Files-sv/USO/Kliniker_enheter/Neuro/Dystrophia%20Myotonica%20Scandinavian%20Consensus%202008.pdf].
111. Endo, A. Developmental expression of myotonic dystrophy protein kinase in brain and its relevance to clinical phenotype / A. Endo, K. Motonaga, K. Arahata [et al.] // *Acta Neuropathol.* -2000.- Vol.100,№5. – P.513-520.
112. Fardaei, M. Three proteins, MBNL, MBLL and MBXL, co-localize in vivo with nuclear foci of expanded-repeat transcripts in DM1 and DM2 cells / M. Fardaei, M. Rogers, H. Thorpe [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2002. – Vol.11,№7. – P.805-814.
113. Fernández-Real, J. Tumor necrosis factor system activity is associated with insulin resistance and dyslipidemia in myotonic dystrophy / J. Fernández-Real, A. Molina, M. Broch [et al.] // *Diabetes.* - 1999.-Vol. 48,№5. – P.1108-1112.
114. Finol, H. Intramuscular capillary abnormalities in a case of myotonic dystrophy (Steinert's disease) / H. Finol, S. Torres, A. Rabucha [et al.] // *Acta Cient Venez.* – 1992. – Vol.43,№5. – P.284-289.

115. Fiorelli, M. Decreased cerebral glucose utilization in myotonic dystrophy / M. Fiorelli, D. Duboc, M. Mazoyer [et al.] / *Neurology*. – 1992. – Vol.42,№1. – P.91-94.
116. Folstein, M. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. Folstein , S. Folstein , P. McHugh // *J Psychiatr Res*. – 1975. – Vol.12,№3. – P.189-198.
117. Ford, C. Myotonic dystrophy in Otago, New Zealand / C. Ford, A. Kidd , G. Hammond-Tooke [et al.] // *N Z Med J*. – 2006. – Vol.119,№1241. – P.2145.
118. Forga, L. Glucocorticoid hypofunction in myotonic dystrophy / L. Forga, E. Anda , F. Basterra [et al.] // *An Sist Sanit Navar*. - 2007.-Vol.30,№2. – P.199-205.
119. Freitas, S. Analysis of the DMPK gene CTG repeat in healthy Brazilians / S. Freitas, P. Cabello, R. Moura-Neto [et al.] // *Genetics and Molecular Biology*. – 2007. - Vol 30,№1. – P. 14-16.
120. Fukuda, H. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter in patients with myotonic dystrophy / H. Fukuda, J. Horiguchi, C. Ono [et al.] // *Acta Radiol*. – 2005. – Vol. 46,№1. – P.104-109.
121. Fu, Y. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy / Y. Fu, A. Pizzuti, R. Fenwick [et al.] // *Science*. - 1992. - Vol. 255. - P. 1256-1258.
122. Giorgio, A. Cortical damage in brains of patients with adult-form of myotonic dystrophy type 1 and no or minimal MRI abnormalities / A. Giorgio, M. Dotti , M. Battaglini [et al.] // *J Neurol*. – 2006. – Vol.253,№11. – P.1471-1477.
123. Giubilei, F. Excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy / F. Giubilei, G. Antonini , S. Bastianello [et al.] // *J Neurol Sci*. – 1999. – Vol.164,№1. – P.60-63.
124. Glantz, R. Central nervous system magnetic resonance imaging findings in myotonic dystrophy / R. Glantz ,R. Wright ,M. Huckman [et al.] // *Arch Neurol*. – 1988. – Vol.45,№1. – P.36-37.

125. Grice, J. Adrenocorticotropin hyperresponsiveness in myotonic dystrophy following oral fenfluramine administration / J. Grice, J. Jackson, P. Penfold [et al.] // J Neuroendocrinol. – 1991. – Vol. 3, №1. – P.69-73.
126. Grice, J. Adrenocorticotropin hyperresponse to the corticotropin-releasing hormone-mediated stimulus of naloxone in patients with myotonic dystrophy / J. Grice, R. Jackson, G. Hockings [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1995. – Vol.80, №11. – P.79-84.
127. Hardin, B. Heart rate variability declines with increasing age and CTG repeat length in patients with myotonic dystrophy type 1/ B. Hardin, M. Lowe, D. Bhakta [et al.] // Ann Noninvasive Electrocardiol. – 2003. – Vol.8, №3. – P.227-232.
128. Harley, H. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy / H. Harley, J. Brook, S. Rundle [et al.] // Nature. - 1992. - Vol. 355. - P. 545-546.
129. Harper, P. Myotonic Dystrophy. 2nd ed. // WB Saunders Co; London and Philadelphia, 1989. – 384 p.
130. Harper, P. Myotonic dystrophy: present management, future therapy / P. Harper, B. van Engelen, B. Eymard [et al.] // Oxford University Press Inc.; New York: 2004. - 239 p.
131. Hashimoto, T. Neuroimaging study of myotonicdystrophy. II. MRI measurements of the brain / T. Hashimoto, M. Tayama , M. Miyazaki [et al.] // Brain Dev. – 1995. - Vol.17, №1. – P.28-32.
132. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. // Eur Heart J. – 1996. Vol.17, №3. – P.354-381.
133. Heier, L. Large Virchow-Robin spaces: MR-clinical correlation / L. Heier, C. Bauer, L. Schwartz [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 1989. – Vol. 10, №5. – P.929-936.

134. Henriksen, O. Evaluation of the endocrine functions in dystrophia myotonica / O. Henriksen, J. Sundsfjord, R. Nyberg-Hansen [et al.] // *Acta Neurol Scand.* – 1978. – Vol. 58, №3. – P.178-189.
135. Hilbert, J. If you build a rare disease registry, will they enroll and will they use it? Methods and data from the National Registry of Myotonic Dystrophy (DM) and Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD) / J. Hilbert, J. Kissel, E. Luebbe [et al.] // *Contemp Clin Trials.* – 2012. – Vol.33, №2. – P.302-311.
136. Hockings G. Altered hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness in myotonic dystrophy: in vivo evidence for abnormal dihydropyridine-insensitive calcium transport / G. Hockings, J. Grice, G. Crosbie [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1993. – Vol.76, №6. – P.1433-1438.
137. Homeyer, P. A special form of cerebral lacunae: expanding lacunae / P. Homeyer, P. Cornu, L. Lacomblez [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1996. – Vol.61, №2. – P.200-202.
138. Horiki, M. A case of mild-type myotonic dystrophy with dementia and severe arteriosclerosis obliterans / M. Horiki, A. Morishima, H. Yamagata [et al.] // *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* – 1998. – Vol.35, №2. – P.136-138.
139. Ho, T. Transgenic mice expressing CUG-BP1 reproduce splicing mis-regulation observed in myotonic dystrophy / T. Ho, D. Bundman, D. Armstrong [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2005. – Vol. 14, №11. – P.1539-1547.
140. Hsiao, K. Epidemiological and genetic studies of myotonic dystrophy type 1 in Taiwan / K. Hsiao, S. Chen, S. Li [et al.] // *Neuroepidemiology.* - 2003. -Vol.5.-P. 283-289.
141. Huber, S. Magnetic Resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy / S. Huber, J. Kissel, E. Shuttleworth [et al.] // *Arch. Neurol.* – 1989. – Vol. №46. - P. 536 – 540.
142. Hughes, M. The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland / M. Hughes, E. Hicks, N. Nevin [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 1996/ - Vol.6, №1. – P.69-73.

143. Imbert, G. Origin of the expansion mutation in myotonic dystrophy / G. Imbert, C. Kretz, K. Johnson [et al.] // *Nat Genet.* – 1993. – Vol. 4, №1. – P.72-76.
144. Inoue, K. Assessment of autonomic function in myotonic dystrophy by spectral analysis of heart-rate variability / K. Inoue, H. Ogata, M. Matsui [et al.] // *J Auton Nerv Syst.* – 1995. – Vol.55, №1-2. – P.131-134.
145. Itoh, K. Neuropathology does not Correlate with Regional Differences in the Extent of Expansion of CTG Repeats in the Brain with Myotonic Dystrophy Type 1 /K. Itoh, M. Mitani, K. Kawamoto [et al.] // *Acta Histochem Cytochem.* – 2010. – Vol.43, №6. – P.149-156.
146. Jacobson, W. Endocrine studies in 8 patients with dystrophia myotonica / W. Jacobson, A. Schultz, J. Anderson [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1955. – Vol.15, №7. – P.801-810.
147. Johansson, A. Adrenal steroid dysregulation in dystrophia myotonica / A. Johansson, A. Henriksson, B. Olofsson [et al.] // *J Intern Med.* – 1999. – Vol.245, №4. – P.345-351.
148. Johansson, A. Glucocorticoid metabolism and adrenocortical reactivity to ACTH in myotonic dystrophy / A. Johansson, R. Andrew, H. Forsberg [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol.86, №9. – P.4276-4283.
149. Johns, M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M. Johns // *Sleep.* – 1991 – Vol.14, №6. – P.540-545.
150. Kalkman, J. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I / J. Kalkman, M. Schillings, S. van der Werf [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2005. – Vol.76, №10. – P.1406-1409.
151. Kassubek, J. Quantification of brain atrophy in patients with myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy: a controlled 3-dimensional magnetic resonance imaging study / J. Kassubek, F. Juengling, S. Hoffmann [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2003. – Vol.348, №2. – P.73-76.
152. Kiuchi, A. Presenile appearance of abundant Alzheimer's neurofibrillary tangles without senile plaques in the brain in myotonic dystrophy / A. Kiuchi, N. Otsuka, Y. Namba [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 1991. – Vol.82, №1. – P.1-5.

153. Kobayakawa, M. Facial emotion recognition and cerebral white matter lesions in myotonic dystrophy type 1 / M. Kobayakawa, N. Tsuruya, A. Takeda [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2010. – Vol.290,№1-2. – P.48-51.
154. Kobayakawa, M. Theory of mind impairment in adult-onset myotonic dystrophy type 1 / M. Kobayakawa, N. Tsuruya, M. Kawamura [et al.] // *Neurosci Res.* – 2012. – Vol.72,№4. – P.341-346.
155. Kornblum, C. Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2 / C. Kornblum, J. Reul, W. Kress [et al.] // *J Neurol.* – 2004. – Vol.251,№6. – P.710-714.
156. Kumar, A. Myotonic dystrophy type 1 (DM1): a triplet repeat expansion disorder / A. Kumar, S. Agarwal, D. Agarwal [et al.] // *Gene.* – 2013. – Vol.522,№2. – P.226-230.
157. Kuo, H. Brain magnetic resonance image changes in a family with congenital and classic myotonic dystrophy / H. Kuo, K. Hsiao, C. Chen [et al.] // *Brain Dev.* – 2005. – Vol.27,№4. – P.291-296.
158. Kuo, H. Correlation among subcortical white matter lesions, intelligence and CTG repeat expansion in classic myotonic dystrophy type 1 / H. Kuo, Y. Hsieh, H. Wang [et al.] // *Acta Neurol Scand.* – 2008. – Vol. 117,№2. – P.101-107.
159. Kuroda, S. Neurofibrillary changes in the brains of two siblings with myotonic muscular dystrophy / S. Kuroda, Y. Ihara, R. Namba [et al.] // *Neuropathology (Tokyo)* 1988. – Vol. 9. – P. 43-48
160. Kwon, M. Haplotype analysis of the myotonic dystrophy type 1 (DM1) locus in the Korean population / M. Kwon, S. Lee, B. Kim [et al.] // *Ann Clin Lab Sci.* – 2010. – Vol.40,№2. – P.156-162.
161. Laberge, L. Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy / L. Laberge, P. Bégin, J. Montplaisir [et al.] // *J Sleep Res.* – 2004. – Vol.13,№1. – P.95-100.
162. Laberge, L. Fatigue and daytime sleepiness in patients with myotonic dystrophy type 1: to lump or split? / L. Laberge, Y. Dauvilliers, P. Bégin [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 2009. – Vol. 19,№6. – P.397-402.

163. Laberge, L. Clinical, Psychosocial, and Central Correlates of Quality of Life in Myotonic Dystrophy Type 1 Patient / L. Laberge, J. Mathieu, J. Auclair [et al.] // *Eur Neurol.* – 2013. – Vol.70,№5-6. – P.308-315.
164. Laberge, L. Daytime sleepiness and myotonic dystrophy / L. Laberge , C. Gagnon, Y. Dauvilliers [et al.] // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2013. – Vol.13,№4. – P.340.
165. Langlois, M. Cytoplasmic and nuclear retained DMPK mRNAs are targets for RNA interference in myotonic dystrophy cells / M. Langlois, C. Boniface, G. Wang [et al.] // *J Biol Chem.* – 2005.- Vol.280,№17. – P.16949-16954.
166. Larkindale, J. Cost of illness for neuromuscular diseases in the U.S. / J. Larkindale , W. Yang , P. Hogan [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2014. – Vol. 49,№3. – P.431-438.
167. Leifsdóttir, G. Prevalence of myotonic dystrophy in Iceland / G. Leifsdóttir, J. Benedikz ,G. Jóhannesson [et al.] // *Laeknabladid.* – 2005.-Vol. 91,№11. – P.829-834.
168. Leroy, O. Brain-specific change in alternative splicing of Tau exon 6 in myotonic dystrophy type 1 / O. Leroy, J. Wang, C. Maurage [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2006. – Vol.1762,№4. – P.460-467.
169. Leroy, O. ETR-3 represses Tau exons 2/3 inclusion, a splicing event abnormally enhanced in myotonic dystrophy type I / O. Leroy, C. Dhaenens, S. Schraen-Maschke [et al.] // *J Neurosci Res.* – 2006. – Vol.84, №4. – P.852-859.
170. López de Munain, A. Prevalence of myotonic dystrophy in Guipúzcoa (Basque Country, Spain) / A. López de Munain, A. Blanco, J. Emparanza [et al.] // *Neurology.* – 1993. – Vol.43,№8. – P.1573-1576.
171. MacDonald, J. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy / J. MacDonald, J. Hill, M. Tarnopolsky [et al.] // *Neurology.* – 2002. – Vol.59,№12. – P.1876-1880.
172. Magaña, J. Cortés-Reynosa PDistribution of CTG repeats at the DMPK gene in myotonic dystrophy patients and healthy individuals from the Mexican population /

- J. Magaña, P. Cortés-Reynosa , R. Escobar-Cedillo [et al.] // Mol Biol Rep. – 2011. – Vol.38,№2. – P.1341-1346.
173. Malloy, P. Neuropsychological deficits in myotonic muscular dystrophy / P. Malloy, S. Mishra , S. Adler [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1990. – Vol.53,№11. – P.1011-1013.
174. Martínez-Rodríguez, J. Decreased hypocretin-1 (Orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients with myotonic dystrophy and excessive daytime sleepiness / J. Martínez-Rodríguez, L. Lin, A. Iranzo [et al.] // Sleep. – 2003. Vol.26,№3. – P.287-290.
175. Martorell, L. Complex patterns of male germline instability and somatic mosaicism in myotonic dystrophy type 1 / L. Martorell, D., Monckton, J. Gamez [et al.] // Eur J Hum Genet. – 2000. – Vol.8,№6. – P.423-430.
176. Martorell, L. Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation / L. Martorell, D. Monckton, A. Sanchez [et al.] // Neurology. – 2001. – Vol. 56, №3. – P.328-335.
177. Masaoka, Y. Impairment of odor recognition and odor-induced emotions in type 1 myotonic dystrophy / Y. Masaoka, M. Kawamura, A. Takeda [et al.] // Neurosci Lett. – 2011. – Vol.503,№3. – P.163-166.
178. Mathieu, J. Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada) / J. Mathieu, M. De Braekeleer , C. Prévost [et al.] // Neurology. – 1990. – Vol.40,№5. – P.839-842.
179. Mathieu, J. Assessment of a diseasespecific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy / J. Mathieu, H. Boivin, D. Meunier [et al.] // Neurology. – 2001. – Vol.56. – P.336-340.
180. Mathieu, J. Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: a 25-year population-based study / J. Mathieu, C. Prévost [et al.] // Neuromuscul Disord. – 2012. – Vol.22,№11. – P.974-979.

181. Matsuura, T. Myotonic dystrophy type 2 is rare in the Japanese population / T. Matsuura, N. Minami, H. Arahata [et al.] // *J Hum Genet.* – 2012. – Vol.57,№3. – P.219-220.
182. McCormack, P Guidance in social and ethical issues related to clinical, diagnostic care and novel therapies for hereditary neuromuscular rare diseases: "translating" the translational / P. McCormack, S. Woods , A. Aartsma-Rus [et al.] // *PLoS Curr.* – 2013. – Vol. 10 - P.5.
183. Medica, I. Genealogical study of myotonic dystrophy in Istria (Croatia) / I. Medica, N. Logar, D. Mileta [et al.] // *Ann Genet.* – 2004. – Vol.47,№2. – P.139-146.
184. Meola, G. Reduced cerebral blood and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy / G. Meola, V. Sansone, D. Perani. [et al.] // *Neurol.* – 1999. – Vol.53. – P.1042–1050.
185. Meola, G. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2) / G. Meola, V. Sansone, D. Perani [et al.] // *Neuromuscul Disord.* - 2003 Vol.13,№10. – P.813-821.
186. Meola, G. Cerebral involvement in myotonic dystrophies / G. Meola, V. Sansone // *Muscle Nerve.* – 2007. – Vol.36,№3. – P.294-306.
187. Miaux, Y. Cranial MRI findings in myotonic dystrophy / Y. Miaux, J. Chiras , B. Eymard [et al.] // *Neuroradiology.* – 1997. – Vol.39,№3. – P.166-170.
188. Mielke, R. Positron emission tomography in myotonic dystrophy / R. Mielke, K. Herholz , G. Fink [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1993. – Vol.50,№2. – P.93-99.
189. Miller, J. Recruitment of human muscleblind proteins to (CUG)(n) expansions associated with myotonicdystrophy / J. Miller, C. Urbinati, P. Teng-Umuay [et al.] // *EMBO J.* – 2000. – Vol.19,№17. – P.4439-4448.
190. Minnerop, M. The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease / M. Minnerop, B. Weber ,J. Schoene-Bake [et al.] // *Brain.* – 2011. – Vol.134, № 12. – P.3530-3546.

191. Mitake, S. Development of Alzheimer neurofibrillary changes in two autopsy cases of myotonic dystrophy / S. Mitake, T. Inagaki, T. Niimi [et al.] // *Rinsho Shinkeigaku*. – 1989. – Vol.29,№4. – P.488-492.
192. Mizukami, K. An autopsy case of myotonic dystrophy with mental disorders and various neuropathologic features / K. Mizukami, M. Sasaki, A. Baba [et al.] // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 1999. – Vol.53,№1. – P.51-55.
193. Mladenović, J. Epidemiology of myotonic dystrophy type 1 in the population of central Serbia/ J. Mladenović , T. Pekmezović , S. Todorović [et al.] // *Vojnosanit Pregl*. - 2005. – Vol.62,№5. – P.377-382.
194. Mladenovic, J. Epidemiology of myotonic dystrophy type 1 (Steinert disease) in Belgrade (Serbia) / J. Mladenovic , T. Pekmezovic , S. Todorovic [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg*. – 2006. – Vol.108 - P.757–760.
195. Modoni, A. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 / A. Modoni, G. Silvestri, M. Pomponi [et al.] // *Arch Neurol*. – 2004. – Vol.61,№12. – P.1943-1947.
196. Modoni, A. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal follow-up study / A. Modoni, G. Silvestri, M.Vita [et al.] // *J Neurol*. – 2008. – Vol. 255,№11. – P.1737-1742.
197. Moorjani, S. Hypertriglyceridemia and lower LDL cholesterol concentration in relation to apolipoprotein E phenotypes in myotonicdystrophy / S. Moorjani, D. Gaudet , C. Laberge [et al.] // *Can J Neurol Sci*. – 1989. – Vol.16,№1. – P.129-133.
198. Moradin, N. Genotype–Phenotype Correlations in Iranian Myotonic Dystrophy type I patients / N. Moradin, M. Azimian, B. Shojasaffar [et al.] // *Iranian Rehabilitation Journal* – 2010. - Vol. 8,№ 11. - P.8-12.
199. Naka, H. Magnetization transfer measurements of cerebral white matter in patients with myotonic dystrophy / H. Naka, Y. Imon , T. Ohshita [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2002. – Vol.193,№2. – P.111-116.

200. Neumayr, A. Frequency of DM1 and DM2 in Germany / A. Neumayr, W. Kress, T. Grimm [et al.] // *Medizinische Genetik*. – 2009. – Vol.3 - P.438.
201. Norwood, F. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population/ F. Norwood, C. Harling, P. Chinnery [et al.] // *Brain*. – 2009. – Vol.132,№ 11. – P.3175-3186.
202. Ogata, A. Anterior temporal white matter lesions in myotonic dystrophy with intellectual impairment: an MRI and neuropathological study /A. Ogata, S. Terae, M. Fujita [et al.] // *Neuroradiology*. – 1998. – Vol.40,№7. – P.411-415.
203. Olofsson, B. Assessment of autonomic nerve function in myotonic dystrophy / B. Olofsson, U. Niklasson, H. Forsberg [et al.] // *J Auton Nerv Syst*. – 1990. – Vol.29,№3. – P.187-192.
204. Ono, S. Neuropathological changes of the brain in myotonic dystrophy-some new observations / S. Ono, K. Inoue, T. Mannen [et al.] // *J Neurol Sci*. – 1987. – Vol. 81,№2-3. – P.301-320.
205. Ono, S. Loss of catecholaminergic neurons in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy / S. Ono, K. Takahashi , K Jinnai [et al.] // *Neurology*. – 1998. – Vol.51,№4. – P.1121-1124.
206. Ono, S. Loss of serotonin-containing neurons in the raphe of patients with myotonic dystrophy: a quantitative immunohistochemical study and relation to hypersomnia /S. Ono, K. Takahashi, K. Jinnai [et al.]// *Neurology*. – 1998. – Vol.50,№2. – P.535-538.
207. Orlikowski, D. Modafinil for the treatment of hypersomnia associated with myotonic muscular dystrophy in adults: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week trial / D. Orlikowski, S. Chevret, M. Quera-Salva [et al.] // *Clin Ther*. – 2009. – Vol. 31,№8. – P.1765-1773.
208. Ota, M. Relationship between diffusion tensor imaging and brain morphology in patients with myotonic dystrophy / M. Ota, N. Sato, Y. Ohya [et al.] // *Neurosci Lett*. – 2006. – Vol.407,№3. – P.234-239.

209. Oyamada, R. Neurofibrillary tangles and deposition of oxidative products in the brain in cases of myotonic dystrophy / R. Oyamada, M. Hayashi, Y. Katoh [et al.] // *Neuropathology*. – 2006. – Vol.26,№2. – P.107-114.
210. Palmer, B. Cognitive deficits and personality patterns in maternally versus paternally inherited myotonic dystrophy / B. Palmer, K. Boone, L Chang [et al.] // *J Clin Exp Neuropsychol*. – 1994. – Vol.16,№5. – P.784-795.
211. Pennestri, M. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome / M. Pennestri, J. Montplaisir, R. Colombo [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68,№15. – P.1213-1218.
212. Peric, S. Health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1 and amyotrophic lateral sclerosis / S. Peric, V. Rakocevic-Stojanovic, Z. Stevic [et al.] // *Acta Neurol Belg*. – 2010. – Vol.110,№1. – P.71-77.
213. Peric, S. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration in patients with juvenile and classic myotonic dystrophy type 1 / S. Peric, G. Mandic-Stojmenovic, I. Markovic [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2014. – Vol.21,№2. – P.231-237.
214. Peric, S. Dependent and paranoid personality patterns in myotonic dystrophy type 1 / S. Peric, M. Sreckov, I. Basta [et al.] // *Acta Neurol Scand*. – 2014. – Vol.129,№4. – P.219-225.
215. Perini, G. Cognitive impairment and (CTG)_n expansion in myotonic dystrophy patients / G. Perini, E. Menegazzo, M. Ermani [et al.] // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol.46,№3. – P.425-431.
216. Phemister, J. Hypersomnia in dystrophia myotonica / J. Phemister, J. Small // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1961. – Vol. 24. – P.173-175.
217. Pincherle, A. Sleep breathing disorders in 40 Italian patients with Myotonic dystrophy type 1 / A. Pincherle, V. Patruno, P. Raimondi [et al.] // *Neuromuscul Disord*. – 2012. – Vol.22,№3. – P.219-224.
218. Politano, L. Usefulness of heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death in muscular dystrophies / L. Politano, A. Palladino, G. Nigro [et al.] // *Acta Myol*. – 2008. – Vol.27. – P.114-122.

219. Portwood, M. Intellectual and cognitive function in adults with myotonic muscular dystrophy / M. Portwood, J. Wicks, J. Lieberman [et al.] // Arch Phys Med Rehabil. – 1986. – Vol.67,№5. – P.299-303.
220. Pruna, L. Regional body composition and functional impairment in patients with myotonic dystrophy / L. Pruna, J. Chatelin, V. Pascal-Vigneron [et al.] // Muscle Nerve. – 2011. – Vol.44,№4. – P.503-508.
221. Rakocević-Stojanović, V. Cardiac autonomic nervous system in patients with myotonic dystrophy type 1 / V.Rakocević-Stojanović, B. Milovanović, N. Ivić [et al.] // Acta Myol. – 2007. – Vol.26,№2. – P.112-114.
222. Renard, D. White matter lesions in myotonic dystrophy type 1 co-locate with dilated perivascular spaces / D. Renard, G.Taieb // Clin Neurol Neurosurg. – 2014. - Vol.126C. – P.93-95.
223. Ricker, K. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts / K. Ricker, M. Koch, F. Lehmann-Horn [et al.] // Neurology. - 1994. – Vol.44,№ 8):1448-52.
224. Romeo, V. Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2 / V. Romeo, E. Pegoraro, C. Ferrati [et al.] // J Neurol. – 2010. – Vol.257,№8. – P.1246-1255.
225. Romigi, A. Sleep disorders in adult-onset myotonic dystrophy type 1: a controlled polysomnographic study / A. Romigi, F. Izzi, V. Pisani [et al.] // Eur J Neurol. – 2011. – Vol.18,№9. – P.1139-1145.
226. Rosman, N. Mental deficiency associated with muscular dystrophy. A neuropathological study / N. Rosman, B. Kakulas // Brain. – 1966. – Vol.89,№4. – P.769-788.
227. Rubinsztein, J. Mild myotonic dystrophy is associated with memory impairment in the context of normal intelligence / J. Rubinsztein, J. Rubinsztein, P. McKenna [et al.] // J Med Genet. – 1997. – Vol.3. – P.229–233.
228. Rubinsztein, J. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy / J. Rubinsztein, D. Rubinsztein, S. Goodburn [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1998. – Vol.64,№4. – P.510-515.

229. Sansone, V. Cognitive impairment in adult myotonic dystrophies: a longitudinal study / V. Sansone, S. Gandossini, M. Cotelli [et al.] // *Neurol Sci.* – 2007. – Vol.28,№1. – P.9-15.
230. Sansone, V. Measuring quality of life impairment in skeletal muscle channelopathies / V. Sansone, C. Ricci, M. Montanari [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2012. – Vol.19,№11. – P.1470-1476.
231. Sarai, K. An autopsy case of myotonica dystrophica / K. Sarai, H. Ishino, Q. Yoshioka [et al.] // *Clin Neurol.* – 1969. – Vol.9. – P.1-7.
232. Schoser, B. Myotonic dystrophies 1 and 2: complex diseases with complex mechanisms / B. Schoser, T. Limchenko [et al.] // *Curr Genomics.* – 2010. – Vol.11, №2. – P.77-90.
233. Schutte-Rodin, S. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults / S. Schutte-Rodin, L. Broch, D. Buysse [et al.] // *J Clin Sleep Med.* – 2008. – Vol.4,№5. – P.487–504.
234. Segel, R. Prevalence of myotonic dystrophy in Israeli Jewish communities: inter-community variation and founder permutations / R. Segel, S. Silverstein, I. Lerer [et al.] // *Am J Med Genet A.* – 2003. Vol. 119A,№3. – P.273-278.
235. Sergeant, N. Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1 / N. Sergeant, B. Sablonnière, S. Schraen-Maschke [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2001. – Vol.10,№19. – P.2143-2155.
236. Seznec, H. Mice transgenic for the human myotonic dystrophy region with expanded CTG repeats display muscular and brain abnormalities / H. Seznec, O. Agbulut, N. Sergeant [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2001. – Vol.10,№23. – P.2717-2726.
237. Siciliano, G. Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: re-appraisal after genetic diagnosis / G. Siciliano, M. Manca, M. Gennarelli, [et al.] // *Clin Genet.* – 2001. – Vol. 59,№5. – P.344-349.
238. Sinden, R. Triplet repeat DNA structures and human genetic disease: dynamic mutations from dynamic DNA / R. Sinden, V. Potaman, E. Oussatcheva [et al.] // *J. Biosci.* – 2002. – Vol.1. – P.53-65.

239. Sinforiani, E. Cognitive and neuroradiological findings in myotonic dystrophy / E. Sinforiani, G. Sandrini, A. Martelli [et al.] // *Funct Neurol.* – 1991. – Vol.6, №4. – P.377-384.
240. Sistiaga, A. Cognitive/personality pattern and triplet expansion size in adult myotonic dystrophy type 1 (DM1): CTG repeats, cognition and personality in DM1 / A. Sistiaga, I. Urreta, M. Jodar [et al.] // *Psychol Med.* – 2010. – Vol.40, №3. – P.487-489.
241. Son, S. A Case Report on 30-Week Premature Twin Babies with Congenital Myotonic Dystrophy Conceived by In Vitro Fertilization / S. Son, J. Chun, K. Kim [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2012. – Vol.27, №10. – P.1269–1272.
242. Stern, L. Abnormal iris vasculature in myotonic dystrophy. An anterior segment angiographic study / L. Stern, H. Cross, A. Crebo [et al.] // *Arch Neurol.* – 1978. – Vol.35, №4. – P.224-227.
243. Stuss, D. Evaluation of information-processing speed and neuropsychological functioning in patients with myotonic dystrophy / D. Stuss, M. Kates, C. Poirier [et al.] // *J Clin Exp Neuropsychol.* – 1987.-Vol.9. – P.131-146.
244. Suominen, T. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland / T. Suominen, L. Bachinski, S. Auvinen [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2011. – Vol.19, №7. – P.776-782.
245. Takaba, J. Evaluation of brain in myotonic dystrophy using diffusion tensor MR imaging / J. Takaba, N. Abe, H. Fukuda [et al.] // *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi.* – 2003. – Vol.59, №7. – P.831-838.
246. Takeda, A. Lowered sensitivity to facial emotions in myotonic dystrophy type 1 / A. Takeda, M. Kobayakawa, A. Suzuki [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2009. – Vol.280, №1-2. – P.35-39.
247. Tanaka, H. Cognition and event-related potentials in adult-onset non-demented myotonic dystrophy type 1 / H. Tanaka, M. Arai, M. Harada [et al.] // *Clin Neurophysiol.* – 2012. – Vol.123, №2. – P.261-269.

248. Taneja, K. Foci of trinucleotide repeat transcripts in nuclei of myotonic dystrophy cells and tissues / L. Taneja, M. McCurrach, M. Schalling [et al.] // *J Cell Biol.* – 1995. – Vol.128,№6. – P.995-1002.
249. The cost of muscular dystrophy. Report by Access Economics Pty Limited for the Muscular Dystrophy Association, 2007.Melbourne – 83 p.
250. Thomas, M. Physical state abnormality of erythrocyte membrane in myotonic dystrophy: a spin label study / M. Thomas, E. Lamas, D. Daveloose [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 1987. – Vol.164,№1. – P.83-91.
251. Thompson, R. Patient registries and trial readiness in myotonic dystrophy – TREAT-NMD/Marigold International Workshop Report / R. Thompson, B. Schoser, D. Monckton [et al.] // *Neuromuscular Disorders.* – 2009. – Vol. 19,№12. – P.860-866.
252. Tian, B. Polymorphic CUG repeats in human mRNAs and their effects on gene expression / B. Tian, R. Mukhopadhyay, M. Mathews [et al.] // *RNA Biol.* – 2005. – Vol.2,№4. – P.149-156.
253. Tishkoff, S. Global Haplotype Analysis of the Myotonic Dystrophy Locus:Implications for the Evolution of Modern Humans and for the Origin of Myotonic Dystrophy Mutations. / S .Tishkoff, A.Goldman, F. Calafell [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 1998. – Vol.62,№6. – P.1389–1402.
254. Toscano, A. Oxidative stress in myotonic dystrophy type 1 / A. Toscano, S. Messina, G. Campo [et al.] // *Free Radic Res.* – 2005. – Vol.39,№7. – P.771-776.
255. TREAT-NMD: Myotonic dystrophy/ Neuromuscular Network // URL: <http://www.treat-nmd.eu/resources/patient-registries/list/dm/>
256. Turnpenny, P. Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification / P. Turnpenny, C. Clark, K. Kelly [et al.] // *J Med Genet.* – 1994. – Vol.31,№4. – P.300-305.
257. Udd, B. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges / B. Udd, R. Krahe [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol.11,№10. – P.891-905.

258. Van der Meché, F. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea / F. Van der Meché, J. Bogaard, J. Van der Sluys [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1994. – Vol.57,№5. – P.626-628.
259. Van der Werf, S. Netherlands Fatigue Research Group. The relation between daytime sleepiness, fatigue, and reduced motivation in patients with adult onset myotonic dystrophy / S. Van der Werf, J. Kalkman, G. Bleijenberg [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2003. – Vol. 74,№1. – P.138-139.
260. Vermersch, P. Specific tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy / P. Vermersch, N. Sergeant, M. Ruchoux [et al.] // *Neurology*. – 1996. – Vol.47,№3. – P.711-717.
261. Vielhaber, S. Brain 1H magnetic resonance spectroscopic differences in myotonic dystrophy type 2 and type 1 / S. Vielhaber, S. Jakubiczka, C. Gaul [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2006. – Vol.34,№2. – P.145-152.
262. Wahlund, L. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT / L. Wahlund, F. Barkhof, F. Fazekas [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol.32,№6. – P.1318-1322.
263. Walker, G. Psychometric and cranial CT study in myotonic dystrophy / G. Walker, R. Rosser, F. Mastaglia [et al.] // *Clin Exp Neurol*. – 1984.-Vol.20. – P.161-167.
264. Weber, Y. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2 / Y. Weber, R. Roebeling, J. Kassubek, [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol.74,№14. – P.1108-1117.
265. Weller, R. Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis / R. Weller // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 1998. – Vol.57,№10. – P.885-894.
266. Wilcock, G. Plaques, tangles and dementia. A quantitative study / G. Wilcock, M. Esiri // *J Neurol Sci*. – 1982. – Vol.56,№2-3. – P.343-356.

267. Winblad, S. Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1) / S. Winblad, C. Lindberg, S. Hansen [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 2005. – Vol.15,№4. – P.287-292.
268. Winblad, S. Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1) / S. Winblad, C. Lindberg, S. Hansen // *Behav Brain Funct.* – 2006. –Vol.2. – P.16.
269. Winblad, S. Depression in Myotonic Dystrophy type 1: clinical and neuronal correlates / S. Winblad, C. Jensen, J. Månsson [et al.] // *Behav Brain Funct.* – 2010. – Vol. 6. –P.25.
270. Woodward, J. Neuropsychological findings in myotonic dystrophy / J. Woodward, R. Heaton, D. Simon [et al.] // *J Clin Neuropsychol.* – 1982.-Vol.4,№4. – P.335-342.
271. Wozniak, J. White matter abnormalities and neurocognitive correlates in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1: a diffusion tensor imaging study / J. Wozniak, B. Mueller, E. Ward [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 2011. – Vol.21,№2. – P.89-96.
272. Wozniak, J. Tractography reveals diffuse white matter abnormalities in Myotonic Dystrophy Type 1 / J. Wozniak, B. Mueller, K. Lim [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2014. – Vol.341, №1-2. – P.73-78.
273. Yoneyama, S. Central nervous system lesion in myotonic dystrophy-demonstrated by X-ray computed tomography and magnetic resonance imaging / S. Yoneyama, H. Honda, M. Konagaya [et al.] // *Rinsho Shinkeigaku.* – 1992. – Vol.32,№9. – P.969-972.
274. Yoshimura, N. Topography of Alzheimer's neurofibrillary change distribution in myotonic dystrophy / N. Yoshimura, M. Otake, K. Igarashi [et al.] // *Clin Neuropathol.* – 1990. –Vol.9,№5. – P.234-239.
275. Yotova, V. Anatomy of a founder effect: myotonic dystrophy in Northeastern Quebec / V. Yotova, D. Labuda, E. Zietkiewicz [et al.] // *Hum Genet.* – 2005. – Vol.117,№2-3. – P.177-187.

276. Yu, H. Daytime sleepiness and REM sleep characteristics in myotonic dystrophy: a case-control study / H. Yu, L. Laberge, I. Jaussent [et al.] // *Sleep*. – 2011. – Vol.34,№2. – P.165-170.
277. Zalonis, I. Toward understanding cognitive impairment in patients with myotonic dystrophy type 1 / I. Zalonis, A. Bonakis, F. Christidi [et al.] // *Arch Clin Neuropsychol*. – 2010. – Vol.25,№4. – P.303-313.

Список работ автора, опубликованных по теме диссертации.

278. Магжанов, Р.В. Компьютерный регистр «Миотоническая дистрофия» в Республике Башкортостан / Р.В. Магжанов., Е.В. Сайфуллина, Р.Р. Мухаметова и др. // *Актуальные проблемы управления здоровьем населения: сборник научных трудов. Выпуск II.* - Нижний Новгород, 2009. – С. 329–331.
279. Магжанов, Р.В. Случай ошибочной диагностики рассеянного склероза в семье с миотонической дистрофией / Р.В. Магжанов, Е.В. Сайфуллина, Р.Р. Мухаметова и др. // **Неврологический вестник.** – 2010. – Т. XLII. - №4. – С. 91-93.
280. Автоматизированный генетический регистр Миотоническая дистрофия (АГР МД). База данных. Регистрационный номер 2010620534. Р.В. Магжанов, Е.В. Сайфуллина, Мухаметова Р.Р.
281. Магжанов, Р.В. Эпидемиологическая характеристика миотонической дистрофии в Республике Башкортостан, по данным национального регистра / Р.В. Магжанов, Е.В. Сайфуллина, Р.Р. Мухаметова и др. // **Медицинская генетика.** – 2011. – Т. 10. - № 6 (108). – С. 40-44.
282. Мухаметова, Р.Р. Распространенность миотонической дистрофии в Республике Башкортостан / Р.Р. Мухаметова, Е.В. Сайфуллина // *Науки о человеке: сборник статей по материалам XII Российского конгресса молодых ученых с международным участием.* - Томск, 2011. – С. 43-44.
283. Магжанов, Р. В. Тактика ведения больных с наследственными нервно-мышечными заболеваниями / Р. В. Магжанов, Е. В. Сайфуллина, Р.Р. Мухаметова // **Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.** – 2011. - №4. – С. 19-23.

284. Магжанов, Р. В. Медико-социальная реабилитация больных миотонической дистрофией (взгляд на проблему). Современные подходы и инновационные технологии медико-социальной реабилитации инвалидов / Р. В. Магжанов, Е.В. Сайфуллина, Р.Р. Мухаметова // Материалы международной научно-практической конференции. – Пермь, 2012. – С. 160-161.
285. Магжанов, Р. В. Когнитивные нарушения у больных миотонической дистрофией I типа (клинико–магнитно–резонансное исследование) / Р. В. Магжанов, Е. В. Сайфуллина, Р. Р. Мухаметова и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.** – 2012. – Т. 112. - № 4. – С. 18-22.