

**Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Ерохина Елизавета Константиновна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ МИОТОНИЧЕСКОЙ
ДИСТРОФИИ 1 ТИПА**

3.1.24 Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Влодавец Дмитрий Владимирович

Москва, 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Миотоническая дистрофия 1 типа: этиология, патогенез, классификация ...	16
1.2 Клинические проявления при миотонической дистрофии 1 типа	22
1.2.1 Неонатальный период при врожденной миотонической дистрофии 1 типа	22
1.2.2 Мышечные и ортопедические симптомы у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа	24
1.2.3 Поражение периферической нервной системы у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа	27
1.2.4 Соматические проявления при миотонической дистрофии 1 типа	28
1.2.5 Симптомы поражения центральной нервной системы при миотонической дистрофии 1 типа	34
1.3 Особенности нейровизуализационной картины по МРТ головного мозга у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа	40
ГЛАВА 2. Материалы, методология и методы исследования	42
2.1 Общая характеристика пациентов	42
2.2 Клиническое обследование	43
2.3 Нейропсихологическое обследование	44
2.4 Оценка инвалидизации и качества жизни пациентов	49
2.5 Лабораторные методы исследования	50
2.6 Инструментальные методы обследования	50
2.7 Статистические методы обработки данных	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1 Общая характеристика обследованных пациентов	55
3.2 Клиническая характеристика пациентов с врожденной формой МД1	61
3.3 Клиническая характеристика пациентов с детской формой МД1	65
3.4 Клиническая характеристика пациентов со взрослой формой МД1	68
3.5 Данные неврологического осмотра у пациентов с разными формами МД1 ..	71
3.6 Соматические симптомы у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа	78
3.6.1 Сердечно-сосудистая патология у пациентов с разными формами МД1	78
3.6.2 Дыхательные нарушения у пациентов с разными формами МД1	82
3.6.3 Офтальмологические нарушения у пациентов с разными формами МД1	84
3.6.4 Гастроинтестинальные нарушения у пациентов с разными формами МД1	86
3.6.5 Урогенитальные нарушения у пациентов с разными формами МД1	87
3.7 Лабораторная диагностика у пациентов с разными формами МД1	88
3.8 Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с МД1	91

3.8.1 Когнитивные и эмоциональные нарушения у взрослых пациентов с МД1	91
3.8.2 Нарушения развития и эмоциональные нарушения у пациентов детского возраста с МД1	103
3.9 Результаты МРТ головного мозга пациентов с МД1	105
3.9.1 Результаты МРТ головного мозга взрослых пациентов с МД1	105
3.9.2 Результаты МРТ головного мозга у детей с МД1	107
3.10 Повышенная дневная сонливость, утомляемость и расстройства сна у пациентов с МД1.....	108
3.10.1 Повышенная дневная сонливость, утомляемость и расстройства сна у взрослых пациентов с МД1.....	108
3.10.2 Повышенная дневная сонливость, утомляемость и расстройства сна детей с МД1	118
3.11 Оценка качества жизни у взрослых пациентов с МД1	119
3.12 Клинические примеры	125
3.12.1 Клинический случай №1	125
3.12.2 Клинический случай №2	128
3.12.3 Клинический случай №3	129
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	134
ВЫВОДЫ	151
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	153
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	158
ПРИЛОЖЕНИЕ	174

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Миотоническая дистрофия 1 типа (МД1) является самым частым нервно-мышечным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования как среди взрослого населения, так и в педиатрической практике. Анализ эпидемиологических данных о распространенности МД1 в Российской Федерации выявил существенную региональную вариабельность при ограниченной репрезентативности исследований, охвативших лишь отдельные территории. Наиболее показательными являются данные по Республике Башкортостан, где средняя распространенность составляет 3,01 случая на 100 000 населения [Мингазова Э.З., 2009; Ахмадеева Л.Р., 2001; Хидиятова И.М., 2011; Магжанов Р.В., 1988], при этом отмечается значительная вариабельность показателей среди различных этнических групп. В противоположность этому, в Республике Саха (Якутия) зарегистрирована существенно более высокая распространенность заболевания – 21,3 случая на 100 000 населения [Сухомясова А.Л., 2005]. Столь выраженная межрегиональная разница в показателях может быть обусловлена как генетическими особенностями популяций, так и различиями в методологических подходах проводимых исследований. Полученные данные подчеркивают необходимость проведения масштабного популяционного исследования с унифицированной методологией для получения репрезентативных данных по всей территории страны, что имеет принципиальное значение для планирования специализированной медицинской помощи, разработки

программ медико-генетического консультирования и создания национального регистра МД1.

МД1, являясь одним из наиболее распространенных наследственных нервно-мышечных заболеваний, представляет собой серьезную диагностическую проблему в российской медицинской практике [Иванова Е.О. и соавт., 2019]. Сложившаяся ситуация с низкой выявляемостью данной патологии, несмотря на ее значительную популяционную частоту, обусловлена прежде всего выраженным клиническим полиморфизмом заболевания, который проявляется широким спектром фенотипических вариантов – от тяжелых врожденных форм до малосимптомных случаев с поздним дебютом, что соответствует выводам фундаментальных работ зарубежных авторов [Meola G., 2000]. Этот феномен гетерогенности клинической картины создает существенные препятствия для своевременной диагностики, особенно в условиях первичного звена здравоохранения, где отсутствует специализированное оборудование для молекулярно-генетической верификации и недостаточно знаний о современных диагностических алгоритмах этого мультисистемного заболевания.

Помимо хорошо известных мышечных проявлений у пациентов с МД1 наблюдается целый спектр немышечных симптомов, которые варьируют от клинической формы заболевания [Wenninger S. et al., 2018; De Antonio M. et al. 2016; Thornton C. A., 2014]. Анализ современной отечественной научной литературы выявляет существенный пробел в изучении немышечных проявлений МД1. Наибольший дефицит научных данных наблюдается в отношении поражений центральной нервной системы (ЦНС), включающих когнитивные нарушения, эмоционально-аффективные расстройства, а также расстройства сна, повышенную дневную сонливость (ПДС) и утомляемость. Еще меньше работ, в том числе

в зарубежной литературе, посвященных изучению сна и других системных проявлений у детей.

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

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

Помимо неврологических проявлений такие соматические симптомы, как нарушение работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндокринная патология, репродуктивные проблемы, могут нарушать качество жизни пациентов.

Основными причинами смертности у пациентов с МД1 являются сердечно-сосудистые нарушения и дыхательная недостаточность [Duda J. et al., 2016]. Своевременная диагностика и лечение подобных нарушений позволит снизить риски раннего летального исхода и улучшить качество жизни пациентов.

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

Таким образом, важной задачей является описание неврологических и мышечных проявлений у пациентов с разными формами МД1. Это позволит диагностировать заболевание на более ранних этапах. Формирование протоколов диспансерного наблюдения обеспечит раннее выявление симптомов и осложнений заболевания, скорректировав которые можно значительно улучшить качество жизни пациентов и их семей. Учитывая ведущиеся разработки генной терапии, данная задача является особенно актуальной, так как внедрение в клиническую практику подобных алгоритмов в будущем позволит своевременно назначить лечение, таким образом снизить смертность и улучшить прогноз.

Цель исследования

Охарактеризовать неврологические и соматические симптомы, оценить их частоту и влияние на качество жизни у пациентов с разными формами миотонической дистрофии 1 типа для разработки алгоритмов диагностики и диспансерного наблюдения.

Задачи исследования

1. Описать мышечные проявления у пациентов с разными формами миотонической дистрофии 1 типа.
2. Описать соматические симптомы у пациентов с разными формами миотонической дистрофии 1 типа.

3. Оценить по какой линии наиболее часто прослеживается наследование миотонической дистрофии при разных формах.

4. Описать когнитивные и эмоциональные нарушения при разных формах миотонической дистрофии 1 типа, выявить корреляцию с нейровизуализационной картиной.

5. Оценить наличие повышенной дневной сонливости, утомляемости, а также расстройств сна с помощью полисомнографического исследования у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа.

6. Оценить качество жизни взрослых пациентов с миотонической дистрофией 1 типа.

Научная новизна

Определена частота неврологических и соматических симптомов при разных формах миотонической дистрофии 1 типа на российской выборке пациентов.

Впервые в России на выборке пациентов описана структура когнитивных расстройств и эмоциональных нарушений при разных формах миотонической дистрофии 1 типа. Когнитивные нарушения выявлены у 43,3% пациентов с МД1. Апатия обнаружена у 81,7% пациентов с МД1, депрессия – у 26,7%, тревога – у 13,3%. Также полученные данные сопоставлены с нейровизуализационной картиной – выявлена взаимосвязь апатии с уменьшением объема серого вещества головного мозга ($R = 0,427$, $p = 0,001$).

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

Описаны немышечные симптомы у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа детского возраста.

Проведена оценка качества жизни взрослых пациентов с миотонической дистрофией 1 типа, по результатам которой все пациенты продемонстрировали его снижение.

Теоретическая и практическая значимость

Продemonстрирована мультисистемность проявлений при различных формах миотонической дистрофии 1 типа, что подтверждает необходимость ведения таких пациентов мультидисциплинарной командой специалистов.

Установлена необходимость проведения полисомнографического исследования (ПСГ) всем пациентам с миотонической дистрофией 1 типа для исключения дыхательных нарушений во сне в силу потенциальной курабельности таких состояний.

Показана важность проведения нейропсихологического тестирования взрослым пациентам с миотонической дистрофией 1 типа. Выявление и

коррекция эмоциональных нарушений может оказать положительное влияние на качество пациентов.

Впервые в России разработаны и внедрены в клиническую практику алгоритмы, необходимые для диагностики миотонической дистрофии 1 типа, а также диспансерного наблюдения пациентов, что позволит улучшить диагностику заболевания, в том числе, путем выявления ранних немышечных симптомов. Алгоритмы включают в себя проведение определенных лабораторных тестов, инструментальной диагностики, тестирование по шкалам и опросникам, осмотры специалистов.

Методология и методы исследования

Объектом изучения в настоящем исследовании явились пациенты с разными формами генетически подтвержденной миотонической дистрофией 1 типа. Обследование проводилось однократно и включало в себя: оценку анамнестических данных; стандартное общеклиническое и неврологическое обследование с определением двигательного дефицита; оценку функционального статуса и качества жизни с помощью специализированных опросников; оценку ПДС и утомляемости; нейропсихологическое обследование с использованием общепринятых международных шкал с оценкой общего когнитивного статуса, а также отдельных доменов – внимания и ориентации, памяти, речи и зрительно-пространственных функций, эмоционального статуса пациентов с целью исключения наличия депрессии, повышенной тревожности и апатии; анализ лабораторных исследований (клинического анализа крови, биохимического анализа крови, гормонального статуса); оценку инструментальных исследований (ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровское мониторирование ЭКГ в течение

24 часов, исследование хрусталика при помощи щелевой лампы, спирометрия, полисомнография); анализ магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с использованием стандартных последовательностей (T1 ВИ, T2 ВИ, FLAIR).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Помимо классического дистального распределения мышечной слабости, существует фенотип миотонической дистрофии 1 типа с преимущественно проксимальным паттерном мышечной слабости.

2. Для пациентов с миотонической дистрофией 1 типа характерна мультисистемность клинических проявлений, включающих нарушения сердечной проводимости и ритма, дыхательную недостаточность, развитие ранней катаракты, нарушение работы со стороны ЖКТ. Для пациентов с врожденной формой характерны определенные фенотипические особенности: «готическое» небо, полуптоз, вытянутая форма лица, микрогнатия, нарушение прикуса, «карпий» рот, изменением верхней губы по типу перевернутой буквы V.

3. Наследование врожденной формы миотонической дистрофии 1 типа чаще наблюдается по материнской линии (71,4%), а детской и взрослой формы – по отцовской линии (56,5% и 37,1%, соответственно).

4. Для пациентов с миотонической дистрофией 1 типа характерны нарушения всех доменов когнитивных функций – внимания и беглости речи, зрительно-пространственных и исполнительных функций, памяти. Среди эмоциональных нарушений у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа наиболее часто наблюдается апатия (81,7%), депрессия выявлена у 26,7% пациентов, тревога – у 13,3%.

5. Среди нарушений сна для пациентов с миотонической дистрофией 1 типа характерно наличие дыхательных нарушений во сне: ночного апноэ, ночной гипоксемии; нарушений структуры сна; двигательных нарушений во время сна: синдром периодических движений во сне, синдромом беспокойных ног. Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), ПДС и утомляемость являются частыми проявлениями при всех формах миотонической дистрофии 1 типа и могут дебютировать до появления мышечных симптомов, в том числе и у детей.

6. Среди всех проявлений миотонической дистрофии 1 типа мышечная слабость и немускульные проявления значительно снижают функционирование и качество жизни пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Настоящее исследование обладает высокой степенью достоверности, что обеспечивается комплексом методологических подходов, включающих репрезентативную выборку пациентов со всеми клиническими формами генетически подтверждённого заболевания, достаточную для проведения полноценного статистического анализа. Чёткая постановка исследовательских целей и задач сочеталась с применением современных диагностических методов.

Диссертация апробирована на заседании (протокол №6 от 25.12.2023 г.) кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета имени академика Л.О. Бадаляна ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России (ректор – академик РАН,

проф., д.б.н. С.А. Лукьянов, зав. кафедрой – проф. д.м.н. Н.Н. Заваденко).
Диссертация рекомендована к защите.

Материалы диссертации были представлены на: I Научно-практической конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО», 23-24 апреля 2021 г.; II конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО», 9-11 декабря 2021 г.; 8th European Academy of Neurology congress (8-й конгресс Европейской академии неврологии), Vienna (Вена), 2022; XII Балтийском конгрессе по детской неврологии в Санкт-Петербурге, 9-11 июня 2022 года; IV конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» с международным участием 24-26 ноября 2022 г.; XIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии», 29-30 ноября 2022 г.; V конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» с международным участием «Живая история» 30 марта – 1 апреля 2023 г.; VI конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» «Диалог без границ» 26 октября – 28 октября 2023 г.; VII Научно-практическая конференция Ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» 4-6 апреля 2023 г.; XXXI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" 17-18 апреля 2024 г.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 5 статей в журналах, 3 из которых в журналах, рекомендуемом ВАК Минобрнауки России.

Внедрение результатов исследования

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

Личный вклад автора

Настоящее исследование было полностью разработано и реализовано автором, который выполнил ключевую роль на всех этапах научной работы. Автором лично разработан оригинальный протокол исследования, включающий четкую формулировку научных целей и задач, методологическое обоснование выбранных подходов и критериев оценки. В процессе клинической работы автором самостоятельно осуществлен: отбор пациентов согласно критериям включения/исключения; сбор полного клинико-анамнестического материала; детальный клинический осмотр с оценкой неврологического статуса; комплексное нейропсихологическое тестирование с использованием валидированных методик; а также постобработка и интерпретация данных нейровизуализации.

На аналитическом этапе автором проведен систематический анализ современных отечественных и зарубежных научных публикаций по проблеме исследования, что позволило сформировать теоретическую базу работы. Все этапы статистической обработки данных, включая выбор методов анализа, верификацию результатов и их интерпретацию, выполнены автором лично. Заключительный этап исследования включал авторское обобщение полученных результатов, формулировку научно обоснованных выводов и разработку практических рекомендаций для клинического применения. Таким образом, автор внес определяющий интеллектуальный вклад на всех этапах исследования.

Структура и объем диссертации

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

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.24 – Неврология.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Миотоническая дистрофия 1 типа: этиология, патогенез, классификация

МД1 является самой частой формой мышечной дистрофии с аутосомно-доминантным типом наследования среди взрослого и детского населения в мире. Согласно литературным данным распространенность МД1 определяется как 1:8000 [64, 71, 116]. МД1 представляет собой яркий пример генетического феномена основателя, приводящего к формированию уникальных географических очагов с чрезвычайно высокой распространенностью заболевания. Наиболее показательным случаем является франко-канадская популяция региона Квебек (Канада), где зафиксирована рекордная мировая распространенность МД1 – 158 случаев на 100 000 населения [89]. Аналогичные, хотя и менее выраженные, очаги повышенной распространенности МД1 зарегистрированы в регионе Басков (Испания/Франция) и Северной Швеции [35, 83]. Результаты недавнего масштабного эпидемиологического исследования, проведенного в Нью-Йорке (США) с применением современных методов молекулярного скрининга новорожденных на экспансию CTG-повторов в гене *DMPK*, кардинально изменили существующие представления о распространенности МД1. Согласно полученным данным, частота встречаемости МД1 составляет 1 случай на 2100 новорожденных, что в несколько раз превышает предыдущие эпидемиологические оценки [64]. В России масштабных эпидемиологических исследований нет, однако проводились единичные исследования в отдельных регионах страны, так в Башкирии распространённость МД1 значительно варьируется в зависимости от этнической принадлежности, в среднем составляя

5,2:100000, а в Якутии распространенность МД1 составляет 21,3:100000 населения [10, 12, 13]. Распространенность МД1 по всей республике Дагестан составляет 0,79:100000 человек [1].

В России сохраняется актуальная проблема поздней диагностики МД1, особенно среди детского населения, что подтверждается данными научных исследований [2]. Основными причинами низкой выявляемости заболевания являются клинический полиморфизм, а также мультисистемный характер поражения. Следствием этих факторов становится значительная задержка постановки диагноза, составляющая в среднем 7 лет для пациентов старше 18 лет и достигающая 13 лет в детской популяции [57]. Особую тревогу вызывает тот факт, что диагноз часто устанавливается лишь на этапе уже сформировавшихся необратимых осложнений, включающих тяжелую мышечную слабость, прогрессирующую дыхательную недостаточность и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, что неизбежно приводит к ранней инвалидизации пациентов и повышает риск летальных исходов [56].

МД1 представляет собой заболевание, развивающееся вследствие экспансии нестабильных CTG-повторов в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK*, расположенного в локусе 19q13.2-13.3. Этот ген, состоящий из 15 экзонов и занимающий участок длиной около 13 000 пар нуклеотидов, кодирует белок миотонинпротеинкиназу. В норме количество CTG-повторов варьирует от 5 до 37, однако при их патологическом увеличении развивается заболевание [106]. При достижении 38-49 повторов возникает состояние премутации, которое, хотя и не сопровождается клиническими проявлениями, несет высокий риск передачи потомству более тяжелых форм заболевания [58]. Экспансия до 50-80 повторов (протомутация) может ассоциироваться с олигосимптомным течением или бессимптомным носительством, тогда как при превышении 80 повторов развиваются

клинически выраженные формы МД1 с характерной триадой симптомов: миотонией, мышечной дистрофией и мультисистемными поражениями [67].

Согласно данным современных исследований, при МД1 в большинстве случаев наблюдается умеренная статистически значимая корреляция между степенью экспансии CTG-повторов в гене *DMPK* и тяжестью клинических проявлений [32, 71, 88]. Исследования подтверждают существование обратной зависимости между количеством CTG-повторов и возрастом манифестации заболевания – чем больше величина экспансии, тем раньше проявляются симптомы болезни [109]. Однако следует подчеркнуть, что взаимосвязь генотипа и фенотипа при МД1 не всегда носит однозначный характер, что объясняется феноменом соматической нестабильности мутантных аллелей. Соматический мозаицизм, являющийся характерной особенностью МД1, проявляется в вариабельности числа CTG-повторов как между разными тканями организма, так и внутри одной ткани [23]. Примечательно, что в соматических клетках наблюдается тенденция к прогрессирующему увеличению экспансии CTG-повторов по мере развития заболевания [96].

МД1 представляет собой классический пример заболевания из группы экспансий тринуклеотидных повторов, для которого характерен выраженный феномен антиципации. Этот феномен проявляется прогрессирующим увеличением числа CTG-повторов и соответствующим утяжелением клинической картины в последующих поколениях. Особенно ярко данная закономерность наблюдается при материнской передаче мутации, когда отмечается значительное увеличение экспансии и, как следствие, более ранний дебют и тяжелое течение заболевания у потомков [43]. При передаче мутации по отцовской линии обычно наблюдается относительная стабильность размера экспансии или даже ее уменьшение, что объясняется селективным отбором против сперматозоидов с большим числом повторов. Однако в литературе описаны исключительные случаи

отцовской антиципации с увеличением числа CTG-повторов [7]. Особый интерес представляют данные о наследовании премутационных аллелей (38-49 повторов) по отцовской линии – в такой ситуации существенно повышается риск значительного увеличения экспансии в следующем поколении с достижением полноценной мутации. Аналогично, протомутационные аллели (50-80 повторов) при отцовской передаче в большинстве случаев демонстрируют заметное увеличение числа повторов [67, 88, 110, 144]. Парадоксальным образом, при материнской передаче премутаций и протомутаций наблюдается противоположная тенденция – число CTG-повторов либо остается стабильным, либо увеличивается незначительно [88, 116].

МД1 характеризуется уникальным молекулярным патогенезом, при котором экспансия CTG-повторов в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK* приводит к образованию патологических ядерных включений, состоящих из мутантной РНК. Эти включения запускают каскад патологических событий, прежде всего через нарушение регуляции альтернативного сплайсинга. Ключевым аспектом патогенеза является дисбаланс между двумя группами РНК-связывающих белков: с одной стороны, происходит функциональная недостаточность белка MBNL (muscleblind-like protein), который в норме участвует в регуляции сплайсинга, поддержании стабильности мРНК и процессах трансляции [122], а с другой – наблюдается гиперактивация белков семейства CELF (CUGBP/Elav-like family protein), особенно CELF1 и CELF2 в головном мозге пациентов [131]. Белки семейства CELF принимают участие в альтернативном сплайсинге, активация белков CELF1 и CELF2 обнаружена в головном мозге пациентов с МД1 [37].

Этот молекулярный дисбаланс оказывает глубокое влияние на нейрональные функции через изменение сплайсинга критически важных транскриптов. В частности, нарушается процессинг мРНК, кодирующих

тау-белок, что приводит к аномалиям аксонального роста, нарушению стабильности микротрубочек и дефектам аксонального транспорта [17]. Одновременно изменяется сплайсинг субъединицы NMDA-рецептора NMDAR1 [79, 82], что нарушает глутаматергическую передачу – фундаментальный механизм синаптической пластичности. NMDA-рецепторы – ключевые компоненты глутамат-опосредованных сигналов, способствующих возбуждающей синаптической передаче и пластичности, которые в свою очередь считаются основой обучения и памяти [145].

Клинически эти молекулярные нарушения проявляются характерным для МД1 комплексом нейрокогнитивных и эмоциональных расстройств. Когнитивный дефицит, включающий нарушения памяти, замедленную обработку информации и дефицит внимания, может быть непосредственно связан с дисфункцией NMDA-рецепторного комплекса. Эмоционально-аффективные нарушения (депрессия, тревожность, апатия), часто наблюдаемые у пациентов с МД1, вероятно, отражают последствия нарушенного тау-опосредованного внутринейронального транспорта и измененной синаптической пластичности. Таким образом, токсический эффект мутантной РНК при МД1 реализуется через сложную сеть молекулярных взаимодействий, затрагивающих ключевые аспекты нейронального гомеостаза [84].

МД1 представляет собой уникальный пример заболевания, при котором единый молекулярный дефект – экспансия CTG-повторов в гене *DMPK* – приводит к глобальным нарушениям регуляции альтернативного сплайсинга, затрагивающим сотни генов в различных тканях организма. Этот системный эффект реализуется через два основных механизма: во-первых, за счет реактивации эмбриональных паттернов сплайсинга, что приводит к появлению функционально незрелых изоформ белков, и во-вторых, через утрату зрелых, физиологически значимых вариантов белков. Клинические проявления этих молекулярных нарушений демонстрируют

четкую тканеспецифическую корреляцию. В мышечной ткани аномальный сплайсинг гена CLCN1, кодирующего хлорный канал, приводит к развитию характерного миотонического феномена. В метаболических путях нарушение процессинга мРНК инсулинового рецептора (INSR) обуславливает развитие инсулинорезистентности и сопутствующих метаболических нарушений. В сердечной мышце изменения сплайсинга генов RYR1 и SCN5A вызывают электрическую нестабильность миокарда, проявляющуюся жизнеугрожающими аритмиями [85].

В зависимости от возраста начала заболевания МД1 разделяется на несколько форм: врожденную, инфантильную, ювенильную, взрослую и позднюю (олигосимптомную) (Таблица 1) [34, 80].

Таблица 1 – Возраст дебюта миотонической дистрофии 1 при разных формах

Форма МД1	Возраст дебюта
Врожденная	С рождения
Инфантильная	1-10 лет
Ювенильная	10-20 лет
Взрослая	20-40 лет
Поздняя	После 40 лет

При олигосимптомной форме МД1, дебютирующей после 40 лет, обычно обнаруживается 50-150 СТG-повторов, при взрослой форме – 50-1000 СТG-повторов, при инфантильной и ювенильной количество СТG-повторов, как правило, превышает 800, а при врожденной форме – более 1000 (Рисунок 1) [134].

Врожденная форма МД1 дебютирует сразу после рождения и характеризуется самым тяжелым течением заболевания [43, 60, 143]. При дебюте в детском возрасте существуют две клинические формы МД1, которые некоторыми авторами объединяются в одну: инфантильная форма,

развивающаяся в возрасте от 1 до 10 лет, и ювенильная форма, в случае начала заболевания в диапазоне от 10 до 20 лет [34].

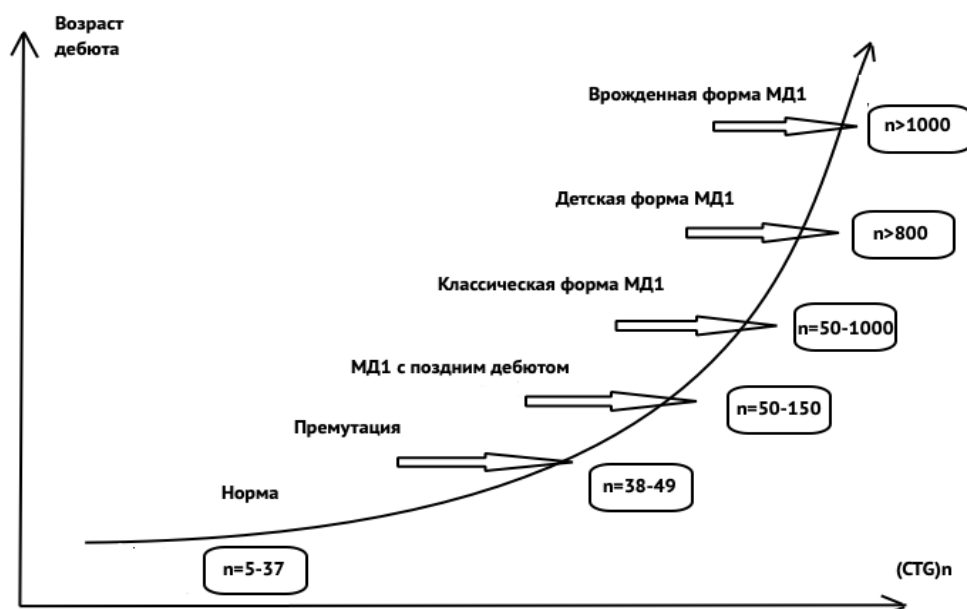


Рисунок 1 – При МД1 наблюдается нестабильная экспансия CTG-повторов. Количество CTG-повторов коррелирует с фенотипом заболевания.

Все формы заболевания характеризуются мультисистемностью клинических проявлений, которые включают сердечно-сосудистые нарушения, эндокринную дисфункцию, поражение периферической и центральной нервной системы, нарушение работы ЖКТ, офтальмологические изменения [63, 116, 120].

1.2 Клинические проявления при миотонической дистрофии 1 типа

1.2.1 Неонатальный период при врожденной миотонической дистрофии 1 типа

Врожденная форма МД1 характеризуется спектром акушерских осложнений, которые могут служить важными диагностическими маркерами заболевания. Клинические наблюдения демонстрируют, что первые проявления патологии часто возникают еще во время беременности

и включают целый ряд характерных нарушений: повышенный риск внематочной беременности, развитие многоводия, предлежание плаценты и преждевременные роды [111, 143]. Особого внимания заслуживает типичная для МД1 слабость родовой деятельности, которая зачастую плохо поддается стандартной родостимуляции. Патогенетической основой этих осложнений служит комплекс факторов, включающий прогрессирующую слабость гладкой мускулатуры матки у матери, нарушение нейромышечной передачи в миометрии и выраженное снижение двигательной активности плода. Эти изменения приводят к тому, что в 37% случаев требуется оперативное родоразрешение путем кесарева сечения [97].

Одним из специфичных для врожденной формы МД1 фенотипических проявлений считается увеличение окружности головы на два и более стандартных отклонения на 3-ем триместре беременности [119]. Клиническая картина при врожденной МД1 у большинства пациентов представлена синдромом «вялого ребенка», проявляющимся диффузной мышечной гипотонией, арефлексией, нарушениями дыхательной функции и трудностями при кормлении [143]. Важно отметить, что новорожденные с врожденной МД1 в 58% случаев нуждаются в реанимационных мероприятиях, а перинатальная смертность при отсутствии специализированного наблюдения может достигать 30-40% [43, 143].

Для детей с врожденной формой характерна слабость мимических мышц, слабый крик и плач, микроаномалии развития («готическое» небо, полуптоз, вытянутая форма лица, микрогнатия, нарушение прикуса), гипотрофия или атрофия жевательной и височной мускулатуры, «карпий» рот, формирующийся из-за слабости мимических мышц и нарушения прикуса, характеризуется изменением верхней губы по типу перевернутой буквы V) [109].

1.2.2 Мышечные и ортопедические симптомы у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа

МД1 характеризуется специфическим паттерном мышечного поражения, который, хотя и считается преимущественно дистальным, может демонстрировать значительную вариабельность в дебюте заболевания. Классическая картина включает выраженные гипотрофии дистальных отделов конечностей – мышц тенара и гипотенара на кистях, разгибателей стопы и перонеальной группы мышц на нижних конечностях [5]. Однако клинически значимым маркером является одновременное поражение краниальной и аксиальной мускулатуры: грудинно-ключично-сосцевидных мышц, лицевой мускулатуры, височных и жевательных мышц, а также паравертебральных и трапециевидных мышц [14]. Особое клиническое значение имеет факт вовлечения проксимальной мускулатуры в дебюте заболевания, что, согласно данным исследований, служит прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о более агрессивном течении заболевания и быстром прогрессировании [60].

У пациентов с врожденной МД1 в дебюте заболевания наблюдается синдром «вялого ребенка» [42]. Временная стабилизация состояния характерна для детей, выживших на первом году жизни, и большинство пациентов овладевают навыком самостоятельно ходьбы после 18 месяцев [59, 60]. В некоторых случаях вялый дистальный тетрапарез формируется к 15-20 годам, значительно ухудшая амбулаторную функцию пациента [43].

МД1 с дебютом в детском возрасте характеризуется не типичным клиническим течением, при котором классические мышечные симптомы часто отходят на второй план, уступая место разнообразным системным проявлениям. В отличие от взрослой формы, где мышечная слабость и миотония являются ведущими симптомами, у детей и подростков заболевание может длительное время проявляться исключительно немusшечными нарушениями, создавая существенные диагностические трудности [43, 59]. При этом течение заболевания отличается выраженной

гетерогенностью – у части пациентов наблюдается стремительное прогрессирование мышечной слабости во второй декаде жизни с быстрой утратой двигательных функций, тогда как у большинства детей отмечается относительно стабильное состояние с умеренно выраженной дистальной мышечной слабостью, не приводящей к тяжелой инвалидизации [59].

Для взрослой формы МД1 характерна четко очерченная клиническая картина с доминированием нервно-мышечных нарушений, формирующих специфический симптомокомплекс [5]. В дебюте заболевания наиболее выраженными является мышечная слабость и атрофия сгибателей пальцев рук, тыльных сгибателей стоп, а также характерно вовлечение лицевой мускулатуры и грудинно-ключично-сосцевидных мышц [128].

До определенного возраста отсутствует такой специфичный для МД1 симптом, как миотония, что затрудняет узнавание патологии. Миотония в клиническом понимании представляет собой задержку релаксации мышечной ткани после ее произвольного максимального сокращения, а перкуторная миотония – это формирование «валика» или «ямки» в ответ на механическое воздействие на мышцу [15].

С нейрофизиологической точки зрения миотония характеризуется спонтанно возникающими разрядами высокой частоты, для которых характерно прогрессирующее падение амплитуды потенциалов. Во время проведения игольчатой электромиографии можно услышать характерный звуковой феномен «пикирующего бомбардировщика» [15].

Миотонические феномены при МД1 обладают рядом характерных особенностей, имеющих важное диагностическое и клиническое значение. Наиболее типичной локализацией миотонии являются мышцы кистей, жевательная мускулатура и язык, где может выявляться перкуSSIONная миотония. Характерным диагностическим признаком служит феномен «вработывания» – постепенное уменьшение выраженности миотонических явлений при повторных мышечных сокращениях [128]. Миотония

отличается значительной лабильностью и может усиливаться под воздействием различных провоцирующих факторов, таких как холодовое воздействие, эмоциональный стресс или физическое переутомление [116]. Важной клинической особенностью является динамика миотонических проявлений по мере прогрессирования заболевания. В начальных стадиях миотония выступает как ведущий симптом, однако по мере развития мышечной атрофии и нарастания пареза ее выраженность постепенно уменьшается, вплоть до практически полного исчезновения при тяжелых формах поражения. Напротив, у пациентов с врожденной и детской МД1 миотония обычно отсутствуют в дебюте заболевания [6, 42]. Миотонии возможно выявить у детей с МД1 с возраста 5 лет, к 10 годам она встречается у 75% пациентов [116].

Артикуляционные нарушения при МД1 представляют собой симптомокомплекс, развивающийся вследствие сочетанного воздействия неврологических и анатомических факторов. В основе дизартрии лежит прогрессирующая слабость орофациальной мускулатуры, сочетающаяся с характерными структурными изменениями челюстно-лицевой области – формированием «готического» неба, деформацией зубного ряда и изменением прикуса по типу прогнатизма [45]. При врожденной форме МД1 речевые нарушения проявляются уже в раннем детстве выраженной нечеткостью артикуляции с назальным оттенком, тогда как при детской и взрослой формах отмечается постепенное нарастание симптомов [42, 43, 121].

Ортопедические нарушения при врожденной форме МД1 представляют собой важный компонент клинической картины. У пациентов с врожденной МД1 ортопедические патологии формируются по характерному сценарию: раннее появление деформаций стоп и сколиотической деформации позвоночника с последующим присоединением контрактур суставов по мере прогрессирования

заболевания [60]. Частота развития осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата достоверно выше среди пациентов с врожденной формой МД1 [60]. При относительно благоприятном течении МД1 у пациентов с врожденной МД1 косолапость и артрогрипоз могут быть единственными проявлениями в дебюте заболевания [42].

1.2.3 Поражение периферической нервной системы у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа

Периферическая нейропатия при МД1 представляет собой сложный и гетерогенный клинический феномен, патогенез которого остается предметом активных научных дискуссий [134]. Современные исследования выделяют два основных паттерна поражения периферических нервов, различающихся по механизмам развития и клиническим проявлениям. Первый вариант – метаболически-опосредованная полинейропатия – развивается преимущественно у пациентов с сопутствующими эндокринно-обменными нарушениями и характеризуется смешанным аксонально-демиелинизирующим типом поражения с клинически выраженными симптомами в виде дистальных парестезий, нарушений вибрационной чувствительности и болевого синдрома. Второй вариант – первичная аксональная сенсорная нейропатия – наблюдается у пациентов без значимых метаболических нарушений и в большинстве случаев протекает субклинически, выявляясь только при проведении ЭНМГ по характерным изменениям: снижению амплитуды сенсорных потенциалов, умеренному замедлению скорости проведения импульсов и признакам аксональной дегенерации]. Диагностика периферической нейропатии при МД1 сопряжена со значительными трудностями, обусловленными маскировкой симптомов под проявления первичного мышечного поражения, ограниченной чувствительностью стандартных диагностических методов.

Современные патогенетические концепции рассматривают несколько возможных механизмов поражения периферических нервов при МД1: прямое токсическое воздействие мутантной РНК на шванновские клетки через механизм RNA gain-of-function, нарушение аксонального транспорта вследствие дисрегуляции тау-белка, развитие митохондриальной дисфункции в нервных волокнах и микроангиопатическое поражение vasa nervorum [85, 104].

1.2.4 Соматические проявления при миотонической дистрофии 1 типа

Сердечно-сосудистые и дыхательные нарушения

Сердечно-сосудистые нарушения при МД1 представляют собой ключевой компонент системного поражения, определяющий прогноз заболевания наряду с дыхательной недостаточностью [25, 55, 107]. Патогенез кардиальных осложнений при МД1 обусловлен комплексным воздействием молекулярных нарушений, включающих дисрегуляцию альтернативного сплайсинга генов, кодирующих ключевые белки проводящей системы сердца и кардиомиоцитов. Клинический спектр кардиоваскулярных проявлений характеризуется прогрессирующими нарушениями проводимости, среди которых доминируют атриовентрикулярные блокады, сопровождающиеся дисфункцией синусового узла и внутрижелудочковыми блокадами [61, 107]. Особую опасность представляют жизнеугрожающие аритмии, включающие желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий и трепетание предсердий, которые в сочетании с характерными электрокардиографическими аномалиями (удлинением интервалов PR, расширением комплекса QRS и патологическим удлинением QT) создают высокий риск внезапной сердечной смерти [66]. Описаны случаи, когда

нарушения проводимости и аритмии были первыми клиническими проявлениями при МД1 [11].

Дыхательная недостаточность развивается примерно у половины пациентов с врожденной формой МД1, вследствие чего смертность детей в течение первого года жизни достигает 25-40% [29, 43, 60].

У пациентов взрослого возраста с МД1 нарушение дыхательной функции распространено встречается и связано с альвеолярной гиповентиляцией, хронической гиперкапнией и нарушением дыхания во сне [55].

Офтальмологическая патология

Офтальмологические проявления при МД1 включают характерную форму катаракты, которая служит важным диагностическим маркером заболевания и наблюдается у 50-60% пациентов [134]. Патогномоничным признаком является передняя или задняя субкапсулярная катаракта по типу "новогодней елки" ("Christmas tree"), развивающаяся у пациентов в возрасте до 50 лет (Рисунок 2).

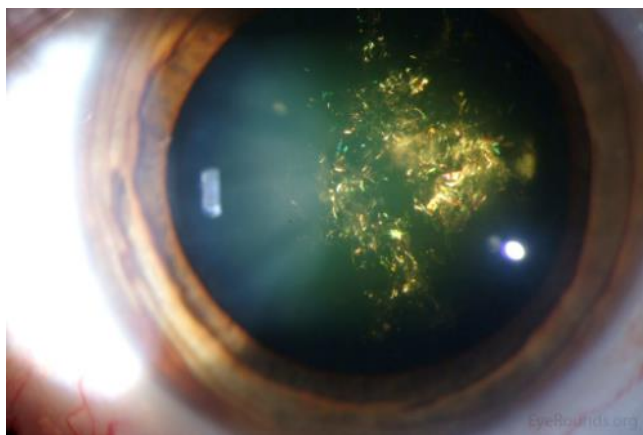


Рисунок 2 – Ранняя задняя субкапсулярная катаракта по типу «новогодней елки» («Christmas tree») у пациента с МД1.

Данное название отражает специфическую морфологическую картину, выявляемую при исследовании с помощью щелевой лампы – множественные включения в задней капсуле хрусталика, создающие эффект переливающихся разноцветных огней [101]. Важно подчеркнуть, что эти изменения могут оставаться незамеченными при стандартной офтальмоскопии, что требует обязательного проведения исследования с щелевой лампой для их достоверной верификации [128].

У детей с врожденной и детской формой МД1 катаракта встречается примерно в 7% случаев, при этом у многих выявляются такие нарушения рефракции, как миопия, астигматизм и гиперметропия [59, 80, 125]. В то же время, у 41% пациентов с врожденной, инфантильной и ювенильной МД1 выявляются невыраженные изменения в хрусталике, расценивающиеся как предкатаракта [44].

Желудочно-кишечные симптомы

Из-за миотонии гладкой мускулатуры внутренних органов пациенты могут предъявлять жалобы на схваткообразные боли в животе, запоры, нарушения глотания; иногда пациенты страдают от диареи, а в анамнезе есть гастроэзофагальный рефлюкс [60, 116]. Чередование запоров, вздутия живота и диареи – частые симптомы у пациентов с разными формами МД1 [105]. Нарушение работы ЖКТ наблюдается чаще у пациентов с врожденной формой МД1 по сравнению с детской [59, 125].

Дисфагия представляет собой серьезное системное осложнение, развивающееся вследствие прогрессирующего поражения орофарингеальной мускулатуры и нарушения координации глотательного рефлекса. Дисфагия у многих пациентов приводит к необходимости перевода на зондовое питание [125]. Особую клиническую значимость дисфагия приобретает в сочетании с дыхательной мышечной слабостью –

характерным проявлением МД1. Это сочетание создает порочный круг патологических процессов: нарушение глотания приводит к аспирации, которая на фоне сниженной функции дыхательной мускулатуры вызывает тяжелые рецидивирующие аспирационные пневмонии, а последние, в свою очередь, усугубляют дыхательную недостаточность. Наличие дисфагии увеличивает риск летального исхода, являясь независимым предиктором смертности при МД1 [134].

МД1 ассоциирована с характерным комплексом биохимических изменений, отражающих системный характер поражения при данном заболевании. Наиболее часто отмечается умеренное повышение активности печеночных ферментов (АСТ и АЛТ), обычно не превышающее 2-3 верхних границ референсных значений. Важно подчеркнуть, что в отличие от классических гепатопатий, данное повышение преимущественно отражает миопатический, а не печеночный генез, поскольку значительная часть цитозольных ферментов высвобождается из пораженной скелетной мускулатуры [128].

Эндокринные нарушения

МД1 сопровождается комплексом эндокринных нарушений, формирующих важный компонент системного поражения при данном заболевании [134]. Патогенетически эти изменения обусловлены как прямым воздействием экспансии CTG-повторов на эндокринные органы, так и вторичными метаболическими нарушениями. Центральное место в структуре эндокринопатий занимают расстройства углеводного обмена, проявляющиеся инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе и манифестным сахарным диабетом (СД) 2 типа. Эти изменения связаны с нарушением альтернативного сплайсинга гена инсулинового

рецептора (INSR) и развитием митохондриальной дисфункции в периферических тканях [85].

Не менее значимыми являются нарушения репродуктивной функции, включающие первичный тестикулярный гипогонадизм у мужчин и расстройства менструального цикла у женщин [5, 70]. Патогенез этих изменений объясняется прямым токсическим действием мутантной РНК на клетки Лейдига и гранулезные клетки, а также нарушением гипоталамо-гипофизарной регуляции.

Со стороны щитовидной железы наиболее часто отмечается гипотиреоз. Особого внимания заслуживают нарушения кальций-фосфорного обмена, включающие гипопаратиреоз и выраженный дефицит витамина D, которые в сочетании с гиподинамией приводят к развитию вторичного остеопороза [63, 116]. Клиническое течение эндокринных нарушений при МД1 характеризуется ранним развитием метаболического синдрома, высокой частотой бессимптомных форм и слабой корреляцией с выраженностью мышечной симптоматики [123].

Passeri et al. (2013) сообщает о вовлечении по крайней мере одного органа эндокринной системы у 44% пациентов на исходном уровне и у 84% через 8 лет [102]. Неконтролируемый СД может усугубить имеющуюся клиническую картину вследствие развития диабетической полинейропатии, которая в свою очередь приводит к усилению неустойчивости при ходьбе и чувствительным нарушениям в дистальных отделах конечностей, нейропатическому болевому синдрому [104]. Гиперпаратиреоз может потенцировать имеющуюся у пациентов с МД1 утомляемость и мышечную слабость [116].

Гипогонадизм проявляется эректильной дисфункцией, низким уровнем тестостерона и атрофией яичек у мужчин, у женщин – нарушением менструального цикла, привычным невынашиванием беременности, ранним климаксом [123]. Прогрессирующая атрофия яичек является

характерным признаком болезни и встречается в 80% случаев. Гистологические изменения включают гиалинизацию, атрофию, фиброз семенных канальцев и снижение количества сперматозоидов. Олигоспермия и азооспермия выявляются у 73% пациентов с МД1 [70].

Кожные проявления и онкологические заболевания

Кожные покровы при МД1 могут предоставить важные диагностические подсказки, особенно на ранних стадиях заболевания, когда другие клинические проявления еще недостаточно выражены. Среди различных дерматологических находок особое место занимают пиломатриксомы – доброкачественные опухоли, происходящие из клеток волосяного матрикса, которые обладают высокой диагностической специфичностью. Эти образования клинически проявляются в виде множественных плотных, подвижных подкожных узелков диаметром от 0,5 до 3 см, с преимущественной локализацией в области головы и шеи, хотя могут обнаруживаться и на других участках тела [46, 68, 142] (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Эритематозный изъязвляющийся узел в правой заушной области (пиломатриксомы) у пациента с МД1.

Также при осмотре можно обнаружить очаговый гипергидроз, фолликулярный гиперкератоз, раннюю андрогенную алопецию, трихокинез, себорейный дерматит, гиперпигментные пятна и раннюю седину [28, 30]. Фронтальная алопеция может быть единственным симптомом болезни у пациентов с поздней формой МД1.

Современные эпидемиологические исследования убедительно демонстрируют повышенный риск развития злокачественных новообразований у пациентов с МД1 [16, 46, 132]. МД1 занимает особое место среди болезней экспансии нуклеотидных повторов, являясь первой патологией этой группы, для которой доказана ассоциация с повышенной частотой онкологических заболеваний. Наиболее значительное увеличение риска отмечается для кожных злокачественных новообразований, в частности для базальноклеточной карциномы и меланомы [87, 132].

Особую озабоченность вызывает орган-специфическое распределение повышенного онкологического риска, включающее рак щитовидной железы, злокачественные новообразования репродуктивной системы и колоректальный рак. Дополнительную опасность представляют лимфопролиферативные заболевания, опухоли ЦНС и рак молочной железы, частота которых также достоверно повышена у данной категории пациентов [16, 63].

1.2.5 Симптомы поражения центральной нервной системы при миотонической дистрофии 1 типа

Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с миотонической дистрофии 1 типа

Несмотря на то, что МД1 является нервно-мышечной болезнью, вовлечение в патологический процесс ЦНС доказано многими исследованиями [22, 99, 133]. Нарушения в когнитивной и эмоциональной сфере является отличительной чертой по сравнению с другими мышечными

дистрофиями. Сниженный уровень интеллекта не является облигатным симптомом заболевания, однако такие нарушения высших корковых функций, как снижение внимания, памяти, исполнительных функций, зрительно-пространственных функций, письменной и разговорной речи, наблюдаются у преобладающего большинства пациентов. Когнитивные и эмоциональные нарушения демонстрирует большая часть пациентов [72, 94, 95, 99, 136].

Наиболее выраженное снижение глобальных когнитивных функций наблюдается у пациентов с врождённой формой МД1, у которых заболевание манифестирует в течение первого года жизни, а также у пациентов с дебютом в раннем детском возрасте, что указывает на наличие нарушений нейроразвития [94, 138]. При дебюте МД1 в позднем детском или взрослом возрасте, в части случаев и при позднем начале симптомов, нейропсихологическое тестирование выявляет снижение памяти, зрительно-пространственных функций, реже может формироваться фенотип лобно-височной деменции [8, 94, 95].

Задержка психоречевого развития, являющаяся частым клиническим проявлением МД1, нередко выступает в качестве первичной жалобы при обращении за медицинской помощью [42, 43]. Впоследствии эти нарушения способствуют дезадаптации, проявляющейся социальными и образовательными трудностями у пациентов старшего возраста [60, 75]. Если для пациентов с врожденной МД1 в 60% характерна умеренная умственная отсталость, то при дебюте заболевания в детском возрасте уровень интеллекта в некоторых случаях может быть выше среднего [18]. Результаты предыдущих исследований демонстрируют обратную корреляцию между возрастом начала заболевания и уровнем полученного пациентами образования. В 69-87% у детей отмечаются трудности при прохождении школьной программы, 81% необходимо прохождение

обучения в специальных учебных учреждениях или по индивидуальному учебному плану [40].

Нередко дети с МД1 попадают на прием к детскому психиатру и наблюдаются с такими диагнозами, как СДВГ, эмоциональные расстройства, алекситимия, нарушение социализации и адаптивного поведения. В популяции СДВГ у детей встречается с частотой 3-5% [4]. СДВГ у детей с МД1 диагностируется в 17-35% и проявляется повышенным уровнем нарушения внимания, однако не сопровождается гиперактивностью, напротив, дети медлительны и сонливы [40, 41].

Среди других нарушений развития важно обратить внимание на РАС у пациентов с МД1. Авторы более ранних исследований обращают внимание на широкий диапазон от 2,6 до 36% частоты РАС, что может быть связано с различиями в применяемых диагностических критериях [18]. В целом, в популяции существует высокая коморбидность между наличием РАС и СДВГ [3].

Наличие симптомов со стороны психо-речевой сферы при отсутствии выраженных мышечных нарушений может вводить в заблуждение врачей и приводить к неправильной постановке диагноза.

Помимо когнитивного дефицита, у значительной части пациентов отмечаются эмоционально-личностные расстройства [20, 91]. В клинической картине доминируют апатия, депрессия и тревожные расстройства, причём симптомы тревожно-депрессивного спектра могут носить вторичный характер, формируясь как реакция на прогрессирующее заболевание [93, 130, 137]. Повышенная тревожность, в частности сепарационная тревога и различные фобии, определяется у 19-25% детей с МД1 [40].

Часть пациентов с МД1 формируют черты избегающего расстройства личности, которые акцентируются на фоне когнитивного дефицита, а также нарушений планирования и способности принимать решения,

сниженной мотивации. Обычно это проявляется отсутствием близких дружеских и любовных отношений, нежеланием знакомиться с новыми людьми, избегание определенных видов деятельности, связанных с межличностными контактами [91]. В результате, у таких пациентов наблюдаются аффективные расстройства, в частности, апатия, депрессия, которые значимо могут снижать качество жизни [130, 137]. Результаты последних исследований остаются дискуссионными: ряд данных указывает на относительно слабую выраженность тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с МД1 [92]. В то же время, генез эмоциональных нарушений может быть связан не только с психологической реакцией на болезнь, но и с непосредственным вовлечением ЦНС в патологический процесс [49].

1.2.6 Нарушения сна, повышенная дневная сонливость и утомляемость у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа

В отличие от других нервно-мышечных заболеваний у многих пациентов с МД1 наблюдаются нарушения сна, дневная сонливость, а также намного чаще выявляется повышенная утомляемость [112, 113, 114, 127, 129].

Согласно данным современных исследований, дыхательные нарушения во время сна представляют собой одну из наиболее клинически значимых проблем у пациентов с МД1. Эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространенности СОАС, который диагностируется в 52-86% случаев, в то время как центральное апноэ сна встречается у 44% пациентов [38, 74, 77, 112, 135]. Помимо дыхательных расстройств, у данной категории больных часто отмечаются двигательные нарушения во сне. В частности, синдром беспокойных ног наблюдается у

22,5% пациентов, а синдром периодических движений конечностей во сне регистрируется с частотой до 61% случаев [113, 126, 140].

При исследовании архитектуры сна у пациентов с МД1 при помощи ПСГ были обнаружены следующие изменения: уменьшение продолжительности второй стадии, удлинение медленного сна и REM-сна (от rapid eye movement, англ. – сон с быстрыми движениями глаз), повышенный индекс микроактивации [74]. Позже Seshagiri D. et. al. в 2007 году подтвердил опыт предыдущих коллег касательно изменений стадийности сна, а также выявил удлинение первой стадии и уменьшение индекса эффективности сна, что объяснялось нарушениями дыхания во время сна [118].

Одной из проблем, затрудняющих своевременную диагностику нарушений сна, является отсутствие активных жалоб у пациентов с МД1. Такие типичные для СОАС жалобы, как утренние головные боли, храп, частые ночные пробуждения, повышенная ночная потливость, частое мочеиспускание в течение ночи, обычно не беспокоят пациентов с МД1 [108]. Хотя более подробный сбор анамнеза в 70-88% случаев выявляет ПДС, которая в свою очередь может предшествовать развитию мышечной слабости и миотонии [78, 113, 118, 126, 140].

Вопрос высокой распространенности и генеза ПДС при МД1 остается открытым и подвергается постоянной дискуссии. Часть исследователей расценивают ПДС в качестве первичного проявления МД1, как результат нарушения центральной регуляции сна [33, 54, 78, 114]. Другие исследования указывают на главенствующую роль СОАС и других нарушений сна в этиологии ПДС у пациентов с МД1 [74, 108, 135, 140]. Наличие депрессии, нарушения функции щитовидной железы, повышение массы тела могут потенцировать развитие ПДС [77, 129]. Качество жизни пациентов с МД1 значительно снижается при наличии ПДС [113].

Помимо вышеперечисленных симптомов довольно специфическим симптомом является повышенная утомляемость, которая выявляется у 70-80% пациентов, может быть одним из первых симптомов болезни, и может наблюдаться даже при невыраженных мышечных симптомах, значительно нарушая качество жизни [33, 56, 78, 126, 108, 135]. Повышенная утомляемость у пациентов с МД1 представляет собой мультифакторный симптом, в патогенезе которого, наряду со слабостью дыхательной мускулатуры, существенную роль играют различные нарушения сна. Современные исследования свидетельствуют, что дыхательные расстройства во сне, включая центральное и обструктивное апноэ, а также ночную гиповентиляцию, вносят значительный вклад в развитие хронической утомляемости за счет вызываемой ими фрагментации сна и нарушений оксигенации. Параллельно наблюдаемые двигательные нарушения сна, такие как синдром беспокойных ног и периодические движения конечностей во сне, дополнительно усугубляют ситуацию, приводя к ухудшению качества сна и усилению дневной сонливости [113, 140]. При этом по результатам некоторых исследований на выраженность утомляемости влияет тяжесть мышечной слабости [77]. Пациенты с повышенной утомляемостью чаще демонстрируют личностные и эмоциональные нарушения, в частности, депрессию [76].

Некоторыми исследователями выдвигалось предположение о том, что нейропсихологические изменения, характерные для пациентов с МД1, могут быть следствием нарушений сна [51, 65]. Однако, в других работах связи между СОАС и когнитивными нарушениями обнаружено не было [24, 94, 141].

Все вышеперечисленные данные касаются преимущественно взрослых пациентов с МД1. Работ, посвященных исследованию расстройств сна в педиатрической практике при МД1 немного. Имеющиеся результаты исследований показывают довольно высокую частоту распространённости

нарушений дыхания во сне у детей: обнаружение СОАС достигает 29% в педиатрической практике [65, 115, 125]. Показана связь между СОАС и массой тела пациентов, взаимосвязи с возрастом, длительностью МД1 и тяжестью мышечной слабости не обнаружено [77, 129].

1.3 Особенности нейровизуализационной картины по МРТ головного мозга у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа

Для пациентов с МД1 характерны нейровизуализационные изменения по МРТ головного мозга: повышение сигнала от белого вещества головного мозга в режимах T2 ВИ и FLAIR, дилатация желудочков, атрофия коры, а также утолщение или атрофия мозолистого тела [8, 19, 31 93]. На фоне диффузных изменений в белом веществе у пациентов с МД1 прослеживается характерный паттерн в виде поражения передних отделов височных долей [31, 72, 93]. Однако, он не является патогномоничным, поскольку схожие изменения белого вещества в области височных долей также специфичны для церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) [124]. Также повышение сигнала от белого вещества в T2-режиме может быть ошибочно интерпретировано как очаги демиелинизации, что приводит к назначению нерациональной фармакотерапии и задержке постановки верного диагноза [9, 81].

Помимо белого вещества при МД1 изменения обнаруживаются и в сером веществе. Атрофия затрагивает как различные регионы коры, так и базальные ядра, таламус [20, 133].

Несмотря на большое количество работ, посвященных поиску взаимосвязи между когнитивными нарушениями и нейровизуализационной картиной, полученные данные весьма противоречивы [31, 136]. Результаты одних исследований демонстрируют наличие взаимосвязи между наличием

эмоциональных нарушений и поражением белого вещества головного мозга, в частности, в области моста [133].

Некоторые исследователи рассматривают МД1, как нейродегенеративное заболевание [48, 31]. В пользу прогрессирующего нейродегенеративного характера течения заболевания свидетельствует связь между длительностью МД1 и степенью поражения белого вещества головного мозга [20, 27, 133]. При этом, Antonini G. et. al. (2004) отмечает, что несмотря на то, что с возрастом у пациентов с МД1 происходит уменьшение объема серого вещества, корреляции между длительностью заболевания и объемом белого вещества головного мозга выявлено не было [20].

ГЛАВА 2. Материалы, методология и методы исследования

Основой диссертационной работы явился комплексный анализ клинических и инструментальных данных пациентов с генетически подтвержденным диагнозом МД1 с разными формами заболевания. В работе был использован дизайн одномоментного сплошного исследования.

Научно-квалификационная работа выполнялась в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе нервно-мышечного отделения научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева. В работу были включены пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, а также обработку персональных данных. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол ЛЭК №203 от 21 декабря 2020 г.) (председатель – д.м.н., профессор И.Г.Гордеев).

2.1 Общая характеристика пациентов

В основную группу исследования были включены 72 пациента (33 женского пола (45,8%) и 39 мужского пола (54,2%), средний возраст – $34,3 \pm 15,7$), удовлетворяющих критериям включения и исключения в данное исследование.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Генетически подтвержденный диагноз миотонической дистрофии 1 типа;
- Полученное согласие на обработку персональных данных и добровольное подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Противопоказания к проведению МРТ (наличие кардиостимулятора, имплантированных металлоконструкций).

В зависимости от возраста дебюта заболевания пациенты были разделены на 3 группы: 1 – пациенты с врожденной формой МД1, 2 – пациенты с дебютом МД1 в детском возрасте (детская форма); 3 – пациенты с дебютом во взрослом возрасте (взрослая форма).

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

2.2 Клиническое обследование

Клиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза, оценку фенотипических особенностей, проведение детального общесоматического и неврологического осмотра, в том числе оценку мышечной силы по международным общепринятым шкалам:

- Шкала оценки мышечной силы – Medical Research Council sumscore (MRCss): пятибалльная шкала, характеризующая силу групп мышц верхних и нижних конечностей с двух сторон (0 баллов – парез; 5 баллов – нормальная мышечная сила).
- Шкала оценки мышечных нарушений – Muscular Impairment Rating Scale (MIRS): пятибалльная рейтинговая шкала, основанная на данных неврологического осмотра, в том числе на основании мануального мышечного тестирования (0 баллов – отсутствие мышечных симптомов, 5 баллов – выраженная проксимальная мышечная слабость).
- Повышенная утомляемость оценивалась с помощью шкалы градации степени тяжести усталости – Fatigue Severity Scale (FSS): шкала

для оценки степени утомляемости, где 9 – это минимальный балл, что соответствует норме, а 63 балла – максимальный балл, что указывает на наиболее выраженную степень утомляемости.

- Дневная сонливость оценивалась с помощью шкалы сонливости Эпворта – Epworth Sleep Scale (ESS): шкала для выявления повышенной дневной сонливости, где 11 и более баллов соответствуют наличию ПДС.

- Шкала STOP-BANG для расчета риска обструктивного апноэ сна: состоит из 8 вопросов. 0-2 балла – низкий риск, 3-4 – средний риск, 5-8 – высокий риск.

- Респираторный опросник – Respicheck questionnaire: скрининговый опросник, использующийся для выявления дыхательных нарушений, разработанный для пациентов с МД1. Общий балл варьируется от 0 до 8, чем выше балл, тем более выражены дыхательные нарушения.

2.3 Нейропсихологическое обследование

Всем взрослым пациентам проводилось нейропсихологическое тестирование, в том числе оценка когнитивных нарушений определялась с помощью следующих шкал и тестов:

- Монреальская шкала оценки когнитивных функций – Montreal Cognitive Assessment (MoCa): данная методика позволяет исследовать ключевые когнитивные домены, включая внимание и концентрацию, управляющие функции, мнестические способности, речевую деятельность, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счетные операции, а также ориентацию во времени и пространстве. Согласно стандартизированным критериям интерпретации, показатели в диапазоне 26-30 баллов соответствуют нормативному когнитивному функционированию, тогда как результат 25 баллов и ниже свидетельствует о наличии когнитивных нарушений различной степени выраженности.

- Краткая шкала оценки психического статуса – Mini-Mental State examination (MMSE): опросник из 30 пунктов, используемый для скрининга когнитивных нарушений. 29–30 баллов – нет нарушений, 28 баллов – легкие когнитивные нарушения, 25–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения, 20–24 балла – легкая деменция, 10–19 баллов – умеренная деменция, < 10 баллов – тяжелая деменция.

- Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III – Addenbrooke's cognitive examination III (ACE – III): состоит из 5 основных компонентов оценки: внимание и ориентация, память, речевая активность, речь и зрительно-пространственные функции. Итоговая возможная максимальная оценка по Адденбрукской шкале 100 баллов.

- Тест Векслера, VI субтест: воспроизведение геометрических фигур. Испытуемому демонстрируются последовательно 4 карточки с простыми геометрическими изображениями. Экспозиция – 10 секунд. Оценка успешности выполнения дифференцирована в зависимости от числа воспроизведенных элементов фигур.

- Тест рисования часов – Clock drawing test: Оценка выполнения задания проводится по 10–балльной формализованной шкале, где 10 баллов – это норма, нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время; 1 балл – больной не делает попыток выполнить инструкцию.

- Тест символьных и цифровых модальностей – The Symbol Digit Modalities Test (SDMT): тест для оценки психомоторной скорости, измеряющий скорость обработки информации, а также скорость моторики. Тест выполняется за 60 секунд.

- Тест Векслера, субтест V: повторение цифр. Тест представляет собой стандартизированную методику для оценки состояния оперативной памяти и функций внимания. В ходе исследования испытуемому последовательно предъявляются ряды цифр возрастающей длины с

требованием их воспроизведения сначала в прямом, затем в обратном порядке. Прямое воспроизведение цифровых последовательностей преимущественно отражает объем кратковременной вербальной памяти и оценивается по максимальному количеству правильно повторенных элементов в последней успешно выполненной пробе. Обратное воспроизведение требует ментальной манипуляции с информацией и служит индикатором рабочей памяти и концентрации внимания, демонстрируя способность к мысленному преобразованию стимульного материала. Нормативные показатели для взрослой популяции составляют 5-9 цифр при прямом воспроизведении и 4-6 цифр при обратном.

- Батарея лобной дисфункции – Frontal Assessment Battery (FAB): используется для диагностики когнитивных нарушений с преимущественным поражением лобных долей. Опросник состоит из 6 пунктов оценки. 16 – 18 баллов – нормальная лобная функция, 12 – 15 – умеренная лобная дисфункция (легкие когнитивные нарушения), менее 12 – выраженная лобная дисфункция (лобная деменция).

- Тест прокладывания пути – Trail Making Test (TMT): позволяет оценить когнитивные способности человека (форма А) и качество исполнительного функционирования (форма В): скорость поиска и обработки информации, секвенирование (определения последовательностей), гибкость ума и зрительно–моторные навыки.

- Тест заучивания 10 слов (Лурия А.Р., 1969): используется для оценки кратковременной вербальной памяти.

Определения наличия и тяжести эмоциональных нарушений определялось с помощью следующих шкал и опросников:

- Госпитальная шкала Тревоги и Депрессии (ГШТД) – Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) – валидированный скрининговый инструмент, состоящий из двух 7-пунктовых субшкал (тревога и депрессия). Каждый пункт оценивается от 0 до 3 баллов. Интерпретация: 0-7 – норма, 8-

10 – субклинические проявления, ≥ 11 – клинически выраженное расстройство.

- Шкала Гамильтона для оценки депрессии – Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD): позволяет осуществлять количественную оценку динамики депрессивных проявлений. Градация проводится следующим образом: от 0 до 6 баллов – норма; от 7 до 16 – легкое депрессивное расстройство; от 17 до 24 – депрессивное расстройство средней степени тяжести; более 24 баллов – депрессивное расстройство тяжелой степени.

- Шкала тревоги Бека – The Beck Anxiety Inventory (BAI): клиническая тестовая методика, предназначенная для выявления и оценки степени выраженности тревоги. Опросник состоит из 21 пункта, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов. Значение до 21 балла включительно свидетельствует о незначительном уровне тревоги, от 22 до 35 баллов – о средней выраженности тревоги, выше 36 баллов – об очень высокой тревоге.

- Шкала Апатии – Apathy Scale: состоит из 18 утверждений, каждое из которых пациент должен оценить по 3-балльной шкале в диапазоне от 0 (совсем нет) до 3 балла (часто).

Детям также проводилось нейропсихологическое тестирование по следующим шкалам:

- Тест Векслера, субтест VI: повторение цифр, детский вариант. Тест представляет собой стандартизированную нейропсихологическую методику, направленную на оценку ключевых когнитивных функций у детей. Процедура исследования включает два основных компонента: прямое воспроизведение цифровых последовательностей, служащее индикатором объема кратковременной вербальной памяти, и обратное повторение цифр, отражающее уровень развития рабочей памяти и концентрации внимания.

- Тест заучивания 10 слов (Лурия А.Р., 1969): используется для оценки кратковременной вербальной памяти. Тест может использоваться у детей старше 4 лет.
- Шкала тревожности у дошкольников – Spence Children's Anxiety Scale: версия для дошкольников или PAS (The Preschool Anxiety Scale) представляет собой валидизированный инструмент оценки тревожных проявлений у детей 3-6 лет, заполняемый родителями. Методика включает 28 пунктов, сгруппированных в 6 клинически значимых субшкал: генерализованная тревога, социальная тревожность, обсессивно-компульсивные симптомы, страх физического повреждения и сепарационная тревога. Оценка осуществляется по 5-балльной шкале частоты проявлений (0-4 балла), что позволяет получить как интегральный показатель общей тревожности, так и дифференцированный профиль по типам тревожных расстройств.
- Шкала тревоги Спенса для детей школьного возраста – Spence Children's Anxiety Scale: представляет собой стандартизированный опросник самоотчета, разработанный для комплексной оценки тревожных расстройств у детей и подростков в возрасте от 8 до 15 лет. Методика включает 38 пунктов, сгруппированных в шесть клинически значимых субшкал, соответствующих основным диагностическим категориям тревожных расстройств детского возраста: паническое расстройство и агорафобия, социальная тревожность, обсессивно-компульсивные симптомы, генерализованная тревога, страх физического повреждения и сепарационная тревога. Процедура тестирования предполагает самостоятельную оценку ребенком частоты возникновения описываемых симптомов по 4-балльной шкале (от 0 – «никогда» до 3 – «всегда»). Суммарный показатель, превышающий 60 баллов, свидетельствует о клинически значимом уровне тревожности.

- Шкала депрессии Бека – The Beck Depression Inventory for Youth: скрининговый опросник для оценки наличия и тяжести депрессии: где менее 9 баллов – отсутствие депрессии; 10-19 баллов – субдепрессия; 20-22 балла – умеренная депрессия; 23 балла и более – тяжелая депрессия.

2.4 Оценка инвалидизации и качества жизни пациентов

Оценка степени выраженности инвалидизации проводилась по общепринятым международным шкалам:

- Шкала функциональной активности при МД1 – DM1-Activ (Dystrophic Myotonia type 1): позволяет провести оценку функционального статуса пациентов с МД1 (50 баллов – максимальный балл, отражающий отсутствие сложностей в повседневной деятельности; 0 – минимальный балл, соответствующий выраженному снижению функционального статуса).
- Специализированный опросник оценки качества жизни для пациентов с нервно-мышечными заболеваниями – Individualized Neuromuscular Quality of Life (INQOL): оценивает как общее состояние, так и влияние заболевания на отдельные сферы (физическую активность, способность к самообслуживанию, эмоциональное состояние, взаимоотношения с другими людьми, внешний вид).
- Краткая форма оценки здоровья – 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study (SF-36): представляет собой стандартизированный инструмент для комплексной оценки качества жизни, связанного со здоровьем. Данный опросник включает 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал, отражающих ключевые аспекты физического и психического благополучия: физическое функционирование, ролевое функционирование, интенсивность боли, общее восприятие здоровья, жизненную активность, социальное функционирование и психическое здоровье. Каждая шкала

предусматривает преобразование исходных данных в стандартизированные показатели по 100-балльной системе, где более высокие значения соответствуют лучшему качеству жизни. Полученные результаты интегрируются в два обобщенных показателя: физический и психический компонент здоровья.

2.5 Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы включали клинический анализ крови, биохимический анализ крови с контролем уровня глюкозы, креатинфосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общего кальция, паратиреоидный гормон, трийодтиронин (Т4), тиреотропный гормон (ТТГ), липидный профиль (холестерин, триглицериды), определения уровня гликированного гемоглобина. Исследование проведено в лабораториях на базе клинического института педиатрии и детской хирургии им. Академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

2.6 Инструментальные методы обследования

Инструментальное обследование включало в себя проведение оценки сердечно-сосудистой системы с помощью электрокардиографии (ЭКГ) и суточного холтеровского мониторирования ЭКГ для исключения нарушений ритма сердца; электрокардиографии (ЭХО-КГ) для выявления структурных изменений сердца.

Пациентам проводилась ПСГ для оценки архитектуры сна, выявления дыхательных и двигательных нарушений во сне. ПСГ выполнялась с использованием портативного аппарата Somnolab2 PSG (Loewenstein

Medical (Weinmann), Германия). Длительность мониторинга составляла 10 часов. Одновременно регистрировались:

- Электроокулограмма (ЭОГ): регистрации движений глазных яблок);
- Электромиография (ЭМГ): регистрация мышечного тонуса диафрагмы рта);
- Электрокардиограмма;
- Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) в монополярных отведениях C3A1, C4A2, O1A1, O2A2;
- Оценка респираторной активности проводилось на основе регистрации ороназального потока воздуха;
- Мониторинг показателей датчика храпа, с параллельной записью пульсоксиметрии;
- Регистрировалось положение тела пациента в постели в течение всего сна.

Полисомнограмма анализировалась с использованием количественных показателей:

- Латентность ко сну (мин.);
- Индекс эффективности сна (%);
- Представленность 1, 2 стадий сна (%);
- Представленность REM-фазы сна (%);
- Представленность глубокой стадии сна (%);
- Индекс частоты микроактивации;
- Индекс апноэ+гипопноэ (эпизодов в час);
- Эпизоды десатурации более 3%;
- Насыщение крови кислородом (%).

За нормативные значения анализируемых параметров ПСГ-исследования принимались нормы, рекомендованные Maurice M. с

соавторами, посчитанные на основании мета-анализа количественных параметров сна.

МРТ головного мозга проводилось на магнитно-резонансном томографе SIGNA GE architect 3T (США) с величиной магнитной индукции 3 Тл с использованием комбинированной 19-канальной головной катушки и магнитно-резонансном томографе Magnetom Avanto Siemens Healthineers (Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Тл с использованием головной катушки и включало следующие режимы:

- 3D T1-CUBE в сагиттальной проекции с изотропным вокселем 1x1x1 мм с последующей реконструкцией изображений во всех трех плоскостях (TR – 500 мсек, TE – 395 мсек; продолжительность – 7 мин 12 сек);
- 3D T2-FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery / последовательность инверсии-восстановления) в аксиальной проекции с изотропным вокселем 1x1x1 мм с последующей реконструкцией изображений во всех трех плоскостях (TR – 6000 мсек, TE – 395 мсек; продолжительность – 7 мин 12 сек).

Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) определялась на T2-взвешенных FLAIR изображениях. Ее выраженность оценивалась по шкале Fazekas (F): F0 (контроль) – отсутствие ГИБВ, F1 – единичные очаги, F2 – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, F3 – сливные очаги (Fazekas F. et al., 1987; Pantoni L. et al., 1997).

Оценка атрофии коры проводилась с помощью шкалы глобальной церебральной атрофии (Global cortical atrophy scale – GCA), шкалы атрофии медиальной височной доли (Medial temporal lobe atrophy score – MTA), шкалы атрофии теменных долей (Posterior parietal atrophy score of Koedam).

Оценка жизненной емкости легких измерялась с помощью спирометра (MasterScreen Body (ERICH JAEGER) 2004).

Оценка прозрачности хрусталика проводилась с помощью офтальмологического осмотра с использованием щелевой лампы (Carl Zeiss 30 SL-M).

2.7 Статистические методы обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Описательная статистика для категориальных переменных представлена абсолютными значениями и процентными долями, для количественных показателей – параметрами центральной тенденции и вариабельности: средним арифметическим со стандартным отклонением (для признаков с нормальным распределением) или медианой с межквартильным размахом (при отклонении от нормального распределения).

Предварительная оценка характера распределения количественных переменных осуществлялась с применением графических методов (анализ гистограмм распределения) и формальных статистических тестов (критерий Колмогорова-Смирнова). Сравнение групп по качественным признакам выполнялось с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Анализ количественных показателей проводился с учетом типа распределения: для параметрических данных применялся t-критерий Стьюдента или однофакторный дисперсионный анализ; для непараметрических данных – U-критерий Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса соответственно.

Множественные попарные сравнения при проведении непараметрического дисперсионного анализа осуществлялись с поправкой Бонферрони для контроля ошибки I рода. Оценка взаимосвязей между переменными проводилась методом корреляционного анализа Пирсона.

Во всех видах анализа использовались двусторонние статистические критерии, нулевая гипотеза отвергалась при достижении уровня

статистической значимости $p < 0,05$. Объем выборки соответствовал требованиям применяемых статистических методов. Анализ проводился с соблюдением всех необходимых предпосылок и допущений, характерных для используемых статистических процедур.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика обследованных пациентов

В исследование включено 72 пациента с генетически подтвержденной МД1 – 34 (47,2%) женского пола, 38 (52,8%) мужского пола в возрасте от 3 до 70 лет (ср. возраст $34,3 \pm 13,7$ лет). 13 (18%) пациентов были младше 18 лет. В зависимости от возраста дебюта заболевания пациенты были разделены на 3 группы: 1 – пациенты с врожденной формой МД1 ($n = 14 - 19,4\%$), 2 – пациенты с детской формой МД1 ($n = 23 - 31,9\%$), 3 – пациенты со взрослой формой МД1 ($n = 35 - 48,6\%$). Основные эпидемиологические и клинико-anamнестические данные включенных в исследование пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-anamнестические данные пациентов с разными формами МД1

Характеристика	1 группа (Врожденная МД1)	2 группа (Детская МД1)	3 группа (Взрослая МД1)	p
Количество человек, n	14	23	35	
Женский пол, n (%)	9 (64,3%)	9 (39,1%)	16 (45,7%)	0,311
Мужской пол, n (%)	5 (35,7%)	14 (60,9%)	19 (54,3%)	
Возраст на момент включения в исследование, лет; mean $\pm$ SD	$20,2 \pm 6,4$	$24,8 \pm 10,9$	$46,2 \pm 9,6$	0,000
Возраст дебюта, лет; mean $\pm$ SD	0	$10,6 \pm 4,9$	$33,5 \pm 11,8$	0,000

Характеристика	1 группа (Врожденная МД1)	2 группа (Детская МД1)	3 группа (Взрослая МД1)	p
Возраст постановки диагноза, лет; mean $\pm$ SD	14,5 $\pm$ 6,4	21,7 $\pm$ 8,4	43,7 $\pm$ 10,1	0,000
Задержка постановки диагноза, лет	12,8 $\pm$ 6,2	11,1 $\pm$ 8,5	10,2 $\pm$ 8,2	0,775
Длительность болезни, лет	21,6 $\pm$ 12,0	14,5 $\pm$ 11,1	12,7 $\pm$ 8,9	0,109
Наследование по материнской линии, %	71,4	21,7	28,6	0,000
Наследование по отцовской линии, %	14,3	56,5	37,1	0,000
Наследование не определено, %	14,3	21,8	34,3	0,000
Прогрессирование, %	64,3	73,9	82,9	0,538

Наибольшая задержка постановки диагноза наблюдалась в группе врожденной МД1 и в среднем составила 12,8 лет. Тем не менее, пациенты с детской и взрослой формой МД1 оставались без верно верифицированного диагноза в среднем в течение 11,1 и 10,2 лет, соответственно. Большинство пациентов (71,4%) с врожденной формой МД1 унаследовали заболевание от матери, в то время как более, чем у половины (56,5%) пациентов с детской формой установлено наследование по отцовской линии.

Симптомы в дебюте и на момент осмотра при разных формах МД1 представлены в таблице 3 и 4.

Таблица 3 – Симптомы в дебюте МД1 при разных формах

Симптом	Врожденная,% n = 14	Детская,% n = 23	Взрослая,% n = 35	Р
Синдром «вялого ребенка»	100	0	0	0,000
Дыхательная недостаточность	35,7	0	0	0,001
Бульбарные нарушения	42,9	4,3	5,7	0,002
Задержка моторного развития	71,4	0	0	0,000
Задержка психо-речевого развития	57,1	0	0	0,000
Косоглазие	28,6	4,3	0	0,001
Гидроцефалия	35,7	0	0	0,000
Деформация стоп	57,1	0	0	0,000
Дизартрия	0	30,4	8,6	0,013
Мышечная слабость в ногах	100	8,7	34,3	0,000
Мышечная слабость в руках	100	13	25,7	0,000
Нарушение походки	0	8,7	20	0,211
Слабость мышц шеи	100	8,7	34,3	0,000
Ранняя андрогенная алопеция	0	4,3	20	0,119
Миотония кистей	0	47,8	68,6	0,000
Миотония языка	0	21,7	14,3	0,166
Миотония жевательных мышц	0	17,4	8,6	0,206
Когнитивные нарушения	0	8,7	5,7	0,843
Нарушение сердечного ритма и проводимости	0	4,3	2,9	0,854
Катаракта	0	4,3	25,7	0,030
Констипация	35,7	8,7	5,7	0,018
ПДС	0	39,1	25,7	0,088

Пояснения к таблице: ПДС – повышенная дневная сонливость.

У всех пациентов с врожденной формой заболевания дебютировало с синдрома «вялого ребенка». Отличительной особенностью дебюта врожденной МД1 является наличие таких проявлений, как дыхательные и бульбарные нарушения (35,7% и 42,9%), деформации стоп (57,1%), гидроцефалия (35,7%) и косоглазие (28,6%). Только для пациентов с врожденной формой МД1 была характерна задержка приобретения моторных навыков (71,4%) и нарушение развития психо-речевой сферы (57,1%).

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

Для пациентов с дебютом заболевания во взрослом возрасте было характерно наличие таких первых симптомов, как миотония кистей (68,6%), слабость мышц шеи и нижних конечностей (34,3%), слабость верхних конечностей, катаракта и ПДС (25,7%).

Таблица 4 – Симптомы на момент осмотра пациентов с разными формами МД1

Симптом	Врожденная,% n = 14	Детская,% n = 23	Взрослая,% n = 35	p
Слабость мимических мышц	100	87	82,9	0,198
Полуптоз	35,7	56,5	62,9	0,336
Глазодвигательные нарушения	35,7	13	8,6	0,070
Дизартрия	100	65,2	60	0,016
Бульбарные нарушения	78,6	47,8	62,9	0,339
Гипотония	92,9	60,9	65,7	0,247
Гипорефлексия	71,4	60,9	88,6	0,074

Симптом	Врожденная,% n = 14	Детская,% n = 23	Взрослая,% n = 35	p
Слабость мышц в руках	71,4	52,2	74,3	0,404
Слабость мышц в ногах	64,3	52,2	74,3	0,417
Слабость мышц шеи	100	62,5	77,1	0,267
Миалгия	28,6	8,7	28,6	0,202
Миотония кистей	50	73,9	62,9	0,227
Миотония языка	50	78,3	54,3	0,062
Миотония жевательных мышц	28,6	34,8	34,3	0,894
Миотония век	7,1	13	2,9	0,255
Симптом валика	21,4	47,8	45,7	0,188
Нарушение поверхностной чувствительности	14,3	17,4	28,6	0,596
Нарушение глубокой чувствительности	7,1	8,7	28,6	0,251
Координаторные нарушения	0	13	14,3	0,381
Нарушения походки	85,7	39,1	62,9	0,030
Когнитивные нарушения	85,7	26,1	40	0,001
Катаракта	21,4	30,4	54,3	0,022
Констипация	35,7	21,7	28,6	0,689
Жалобы на дыхательные нарушения	7,1	17,4	40	0,012
Утомляемость	71,4	65,2	77,1	0,939
ПДС	71,4	65,2	68,6	0,949

Симптом	Врожденная,% n = 14	Детская,% n = 23	Взрослая,% n = 35	p
Нарушение сердечного ритма и проводимости	57,1	69,6	77,1	0,553
Ранняя андрогенная алопеция	21,4	30,4	42,9	0,295
Нарушения рефракции	57,1	39,1	40	0,581
Сахарный диабет	0	4,32	14,3	0,315
Неправильный прикус	92,9	69,6	45,7	0,315

Пояснения к таблице: ПДС – повышенная дневная сонливость.

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

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

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

3.2 Клиническая характеристика пациентов с врожденной формой МД1

В исследование было включено 14 пациентов с врожденной формой МД1, из них 9 (64,3%) женского пола, 5 (35,7%) мужского пола. Средний возраст пациентов данной группы составил $20,3 \pm 12,3$ лет, из них 6 (42,9%) были младше 18 лет. Средняя продолжительность болезни – $21,6 \pm 12,0$ лет, а задержка постановки диагноза составляет $13,2 \pm 11,9$ лет. Половина пациентов в детском возрасте наблюдалась с диагнозом детский церебральный паралич (ДЦП), трое (21,4%) – с последствием перенесенной перинатальной энцефалопатии. 2 (14,3%) пациентам был сразу верно установлен диагноз, так как у одного из родителей на момент рождения ребенка уже была диагностирована МД1. У 2 (14,3%) пациентов диагноз поставлен не был (Рисунок 4).

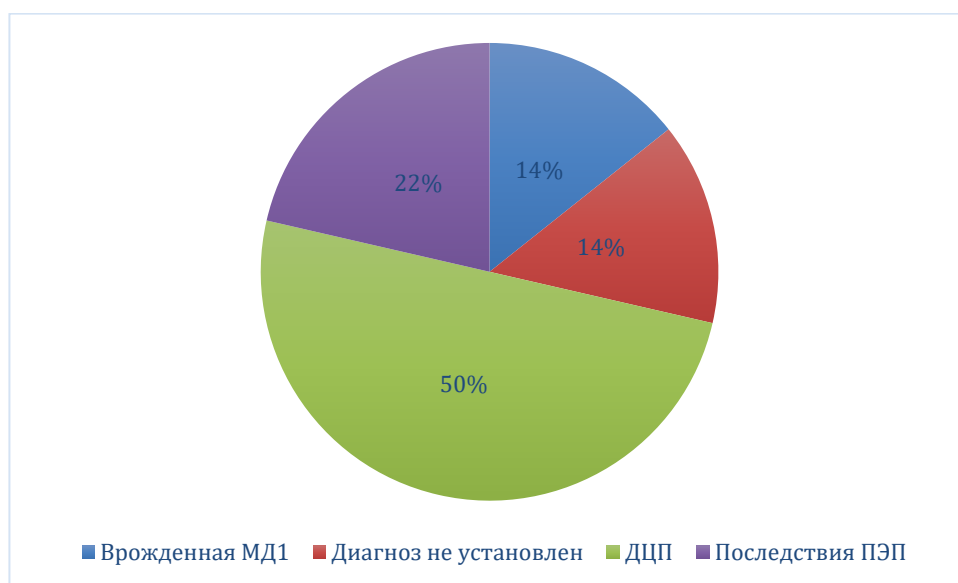


Рисунок 4 – Распределение ранее установленных диагнозов у пациентов с врожденной миотонической дистрофией 1 типа.

Пояснения к рисунку: ДЦП – детский церебральный паралич, ПЭП – перинатальная энцефалопатия.

В преобладающем большинстве (71,4%) случаев была установлена передача по материнской линии, у 3 (21,4%) пациентов – по отцовской, у одного пациента не было установлено по какой линии произошла передача заболевания. У 3 (21,4%) матерей пациентов диагноз МД1 был установлен до рождения больного ребенка, при этом симптомы заболевания наблюдались у 10 (71,4%) родителей, 3 (21,4%) матери отмечали резкое прогрессирование болезни во время беременности или сразу после родов, 2 (14,3%) отцов не предъявляли каких-либо жалоб по здоровью. После рождения больного ребенка диагноз был установлен 4 (28,6%) матерям. При детальном сборе анамнеза у двоих матерей имели место смерти первенцев в раннем неонатальном возрасте.

Более, чем у половины (57,1%) матерей пациентов с врожденной МД1 наблюдалось многоводие во время беременности. 4 (28,6%) детей родились недоношенными (на 30-33 неделе гестации). Родоразрешение путем кесарева сечения было у 6 (42,9%) матерей пациентов с врожденной МД1.

Из 14 пациентов с врожденной формой МД1 был 1 (7,1%) ребенок, посещающий дошкольное общеобразовательное учреждение, 2 (14,3%) – были неорганизованны. Также среди пациентов было 3 (21,4%) школьника, двое из которых посещали общеобразовательную школу, 1 (7,1%) – специализированную коррекционную школу. Среднее специальное образование получила половина пациентов, 1 (7,1%) пациент был с высшим образованием. Из лиц трудоспособного возраста на момент наблюдения в исследовании – 8 пациентов; на момент осмотра работали по специальности 3 (38%).

Никто из взрослых пациентов на момент проведения исследования не находился в отношениях, не был в браке. Ни у одного из пациентов с врожденной формой МД1 не было детей. Все пациенты проживали с родственниками и нуждались в их ежедневной помощи в быту.

У всех пациентов с врожденной формой МД1 с рождения отмечался синдром «вялого ребенка». Задержка моторного развития была у большинства (71,4%) пациентов, а задержка психо-речевого развития – у 57,1%. Средний возраст приобретения навыка самостоятельной ходьбы составил 16 [15; 18] месяцев, 1 пациент не достиг способности самостоятельно ходить. У 8 (57,1%) пациентов была диагностирована врожденная деформация стоп, у 4 (28,6%) – косоглазие и у 5 (35,7%) – гидроцефалия. У 1 пациента развившаяся гидроцефалия потребовала проведения хирургического лечения – вентрикулоперитонеального шунтирования.

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

Операции под общей анестезией были проведены 8 (57,1%) пациентам, среди них двоим детям – операция по поводу крипторхизма в детском возрасте, одному ребенку – операция по поводу косоглазия. Операция по замене хрусталика проведена двоим пациентам. В подростковом возрасте одному ребенку потребовалось проведение хирургического лечения по поводу перелома шейки бедра вследствие остеопороза. Во взрослом возрасте 1 пациентке было проведено удаление миомы матки.

У всех пациентов отмечалась стабилизация состояния в большинстве случаев по мере достижения амбулаторной функции (в среднем с возраста 16 месяцев). Однако в последующем прогрессирование заболевания было характерно для 9 (64,3%) пациентов, у остальных 5 (35,7%) на время осмотра состояние было стабильным, без признаков прогрессивного течения. За период наблюдения (с января 2021 по март 2023 г.) умерла одна

пациентка в возрасте 23 лет, причиной смерти послужила быстро прогрессирующая кардиомиопатия.

При проведении общеклинического осмотра нарушение у всех пациентов были выявлены множественные малые аномалии развития, среди которых: долихоцефалия, высокий лоб, гипертелоризм, западающая переносица, седловидный нос, «готическое» небо, микрогнатия, «карпий» рот, деформация верхней губы по типу инвертированной буквы V (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Фенотипические особенности пациентов с врожденной формой миотонической дистрофии 1 типа.

У 2 (14,3%) пациентов наблюдалась избыточная масса тела, у 1 (7,1%) пациента – ожирение. Неправильный прикус был у 13 (92,9%) пациентов. Ранняя андрогенная алопеция была обнаружена у 3 (21,4%) пациентов. Среди кожных проявлений был выявлен дистальный гипергидроз – у 3 (21,4%) пациентов, множественные родинки – у 2 (14,3%), единичные гипопигментные пятна – у 2 (14,3%). Пиломатриксомы не обнаружены ни у одного пациента с врожденной формой МД1.

3.3 Клиническая характеристика пациентов с детской формой МД1

В исследование было включено 10 пациентов с инфантильной и 13 пациентов с ювенильной формой МД1, из них 9 (39,1%) – женского пола, 14 (60,9%) – мужского пола. Средний возраст пациентов данной группы на момент осмотра – $24,8 \pm 10,9$ лет, 7 (30,4%) пациентов были младше 18 лет на момент курации. Средний возраст дебюта МД1 составил $10,6 \pm 4,9$ лет. Средняя продолжительность течения болезни – $14,5 \pm 11,1$ лет, а задержка постановки диагноза составляла $11,1 \pm 8,5$ лет. 10 (43,5%) пациентов наблюдались с диагнозом «неуточненное нервно-мышечное заболевание (неуточненное НМЗ)», 3 (13%) пациентов – с нейродегенеративным заболеванием ЦНС, 1 (4,4%) пациент – с недистрофической миотонией Томсена, 1 (4,4%) пациент – с СДВГ (Рисунок 6).

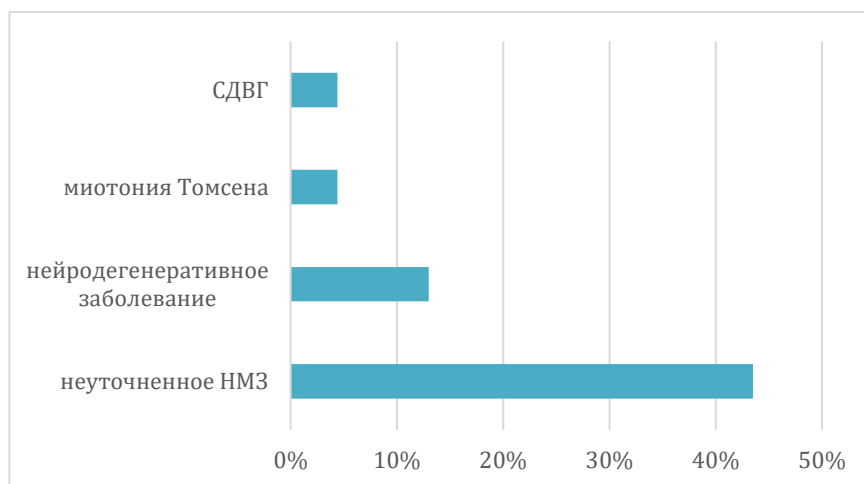


Рисунок 6 – Распределение ранее установленных диагнозов у пациентов с дебютом миотонической дистрофии 1 типа в детском возрасте.

У 13 (56,5%) пациентов была установлена передача по отцовской линии, у 5 (21,7%) – по материнской, и у 5 (21,7%) пациентов не установлено

по какой линии произошла передача заболевания, так как их родителям не выполнялось генетическое тестирование по тем или иным причинам.

Среди пациентов с детской формой МД1 было 6 (26,1%) детей, посещающие общеобразовательную школу. Одна пациентка закончила 11 классов общеобразовательной школы без дальнейшего обучения в высшем учебном заведении. 7 (30,4%) пациентов получили среднее специальное образование. Трое (13%) пациентов являются студентами, 6 (26,1%) пациентов получили высшее образование. Из лиц трудоспособного возраста (17 пациентов) на момент осмотра работали 4 (23,5%).

Трое (13%) взрослых пациентов на момент проведения исследования были в браке, у них есть дети: по одному ребенку в двух семьях, в одной семье – двое детей, один из которых унаследовал заболевание от родителя. У двоих детей заболевание дебютировало с рождения, эти дети составили группу пациентов с врожденной формой МД1 в данной работе. У ребенка из третьей семьи заболевание дебютировало на момент проведения исследовательской работы в возрасте 10 лет, однако родители отказались от проведения генетического тестирования и обследования ребенка.

Среди первых симптомов у пациентов с детской формой заболевания миотония кистей была у 11 (47,8%), миотония языка – у 5 (21,7%), миотония жевательной мускулатуры у 4 (17,4%). Мышечная слабость в ногах и нарушение походки были у 2 (8,7%) пациентов в дебюте МД1, слабость в руках – у 3 (13%), слабость мышц шеи – у 2 (8,7%), дизартрия – у 7 (30,4%). У части пациентов заболевание начиналось с немышечных симптомов. Катаракта и страбизм были диагностированы у 1 (4,3%) пациентов в начале заболевания. У 9 (30,4%) пациентов болезнь дебютировала с повышенной утомляемости и дневной сонливости, при этом у 1 пациента это был первый и единственный симптом болезни. У 2 (8,7%) пациентов первым симптомом было недержание мочи, а также констипация. У 1 (4,3%) пациента первым симптомом заболевания было нарушение сердечного ритма, еще у 1 (4,3%)

– ранняя андрогенная алопеция. У двоих (8,7%) на первый план выходили когнитивные нарушения в дебюте заболевания.

Операции под общей анестезией были проведены 9 (39,1%) пациентам, среди которых: операция по замене хрусталика (1), тиреоидэктомия (1), холецистэктомия (1), удаление кисты яичника (1), варицелэктомия (1), операция по поводу перитонита (1), герниопластика (2), удаление невуса (1). Осложнений во время и после проведения операций не наблюдалось.

У 18 (78,3%) пациентов заболевание носило прогрессирующий характер, у 5 (21,7%) пациентов состояние на время осмотра было оценено как стабильное. За период наблюдения (с января 2021 по март 2023 г.) умер один пациент в возрасте 49 лет, предположительно причиной смерти послужило нарушение сердечного ритма, вскрытие не производилось. Необходимо отметить, что у этого пациента отмечался отягощенный соматический анамнез в виде наличия мерцательной аритмии, дыхательной недостаточности, рецидивирующих бронхолегочных заболеваний и СОАС тяжелой степени выраженность.

В отличие от пациентов с врожденной формой МД1 только у 15 (65,2%) пациентов обращали на себя внимание множественные микроаномалии развития: вытянутое лицо, гипотрофия височной мускулатуры, микрогнатия, ретрогнатия, тонкие губы, аркообразное небо, неправильный прикус, оттопыренные уши, маленькие уши (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Фенотипические особенности пациентов с детской формой миотонической дистрофии 1 типа.

При проведении соматического осмотра обращали на себя внимание следующие особенности. Повышенная масса тела была у 3 (13%) пациентов, у 1 (4,3%) пациента – ожирение. Неправильный прикус был у 16 (69,6%) пациентов. Ранняя андрогенная алопеция была обнаружена у 7 (30,4%). При осмотре кожных покровов у 10 (43,5%) пациентов был выявлен дистальный гипергидроз, у 5 (21,7%) – единичные гиперпигментные пятна, у 2 (8,7%) – невусы, у 2 (8,7%) множественные родинки, у 1 (4,3%) – фолликулярный гиперкератоз. Пиломатриксомы не были выявлены ни у одного пациента с детской формой МД1.

3.4 Клиническая характеристика пациентов со взрослой формой МД1

Данную группу составили 29 пациентов со взрослой и 6 пациентов с поздней (олигосимптомной) формой МД1, из них 16 (45,7%) женщин и 19 (54,3%) мужчин. Средний возраст пациентов данной группы на момент

осмотра – $46,2 \pm 9,6$ лет. Средний возраст дебюта заболевания составил $33,5 \pm 11,8$. Средняя продолжительность болезни – $12,7 \pm 8,9$ лет, а задержка постановки диагноза составила $10,2 \pm 8,2$ лет. На основании анамнестических данных 16 (45,7%) пациентов до постановки верного диагноза наблюдались с диагнозом «поясно-конечностная мышечная дистрофия», 6 (17,1%) – миастения гравис, 2 (5,7%) – недистрофическая миотония Томсена, 2 (5,7%) – болезнь двигательного нейрона (Рисунок 8).

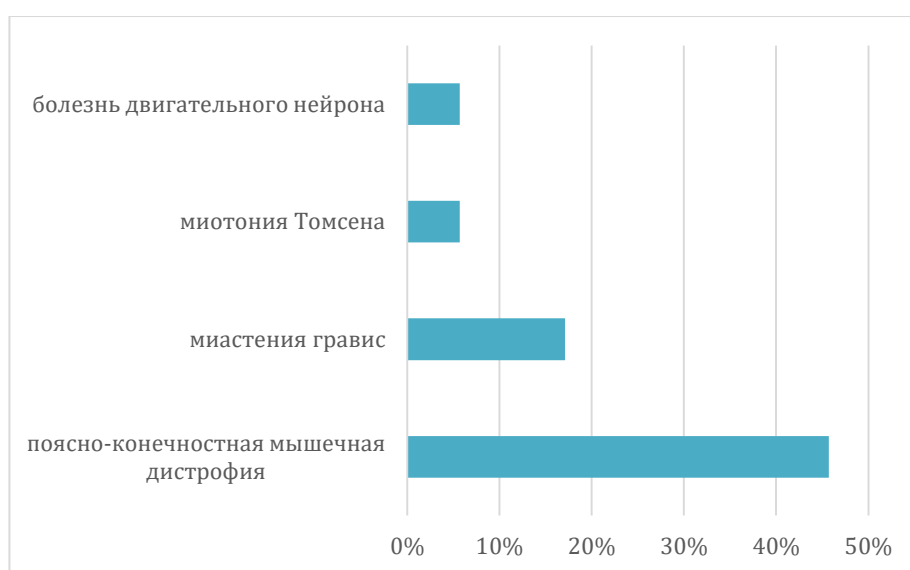


Рисунок 8 – Распределение ранее установленных диагнозов у пациентов с дебютом миотонической дистрофии 1 типа во взрослом возрасте.

Наследование заболевания удалось определить не во всех случаях: 13 (37,1%) пациентам заболевание передавалось от отца, 10 (28,6%) – от матери.

Среди пациентов с дебютом МД1 во взрослом возрасте 1 (2,9%) пациент закончил 8 классов общеобразовательной школы, 1 пациент – 10 классов. Среднее специальное образование получили 13 (37,1%) пациентов, а 20 (57,1%) пациентов получили высшее образование. На момент проведения исследования всего 14 (40%) пациентов продолжают свою

профессиональную деятельность, остальные прекратили работать по тем или иным причинам.

В браке состояли 22 (62,9%) пациента. У 24 (68,6%) пациентов есть дети, среди этих больных у 5 матерей дети умерли в периоде новорожденности. В половине семей дети унаследовали заболевание от родителя: в 9 (37,5%) семьях заболевание было передано по материнской линии, а в 3 (12,5%) семьях – по отцовской линии. В 10 (41,7%) семьях были дети без клинической симптоматики, ДНК-диагностика для исключения заболевания проводилась у 2 (20%) детей.

На основании анамнестических данных было установлено, что в дебюте заболевания у пациентов со взрослой формой миотония кистей была у 24 (65,7%) пациентов, миотония языка – у 5 (14,3%), миотония жевательной мускулатуры – у 3 (8,6%). Мышечная слабость в ногах была у 12 (34,3%) пациентов в дебюте МД1, нарушение походки – у 7 (20%), слабость в руках – у 9 (25,7%), слабость мышц шеи – у 12 (34,3%), дизартрия – у 3 (8,6%) пациентов согласно анамнестическим данным. Первое клиническое проявление в виде изолированной катаракты отмечалось у 4 (11,4%) пациентов, а у 5 (14,3%) пациентов катаракта возникала в сочетании с другим симптомов. У 9 (25,7%) пациентов болезнь дебютировала с повышенной утомляемостью и дневной сонливости, а у одной пациентки с поздней формой МД1 это было единственной жалобой на момент осмотра. Дебют заболевания с желудочно-кишечных симптомов был у небольшой части пациентов: диарея была у 3 (8,6%) пациентов, констипация – у 2 (5,7%). У двоих (5,7%) пациентов заболевание начиналось с бульбарных нарушений. Нарушение ритма сердца в дебюте заболевания было у одного пациента. У 7 (20%) пациентов андрогенная алопеция была одним из первых симптомов МД1.

У 25 (71,4%) пациентов в анамнезе были операции под общим наркозом, среди которых: холецистэктомия (4), аппендэктомия (7),

герниопластика (2), гистерэктомия (5), операция по поводу варикозного расширения вен нижних конечностей (1), удаление кисты яичника (2), кесарево сечение (6), удаление катаракты (8). Наиболее часто операции проводились по поводу замены хрусталика. Интра- и послеоперационных осложнений не было ни у одного пациента.

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

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

3.5 Данные неврологического осмотра у пациентов с разными формами МД1

При проведении неврологического осмотра слабость мимической мускулатуры наблюдалась у всех пациентов с врожденной МД1, у 20 (87%) пациента с детской формой заболевания и у 29 (82,9%) пациентов со взрослой формой. Гипотрофии височных мышц обнаружена у 13 (92,9%) пациентов с врожденной, у 18 (78,3%) с детской и у 30 (85,7%) пациентов со взрослой формой МД1. У 5 (35,7%) пациентов с врожденной, у 13 (56,5%) пациентов с детской и у 22 (62,9%) пациентов со взрослой формой МД1 был

симметричный полуптоз. Полный птоз был обнаружен у 1 (2,9%) пациента со взрослой формой МД1.

Глазодвигательные нарушения были у 5 (35,7%) пациентов с врожденной МД1: у 2 – альтернирующий страбизм, у одного – содружественный сходящийся страбизм, у 1 – содружественный расходящийся страбизм, у 1 – парез взора вверх, частичная наружная офтальмоплегия. У троих (13%) пациентов с детской формой МД1 при осмотре выявлен содружественный расходящийся страбизм, у 1 пациента – частичная наружная офтальмоплегия. Вертикальный парез взора наблюдался у одного (2,9%) пациента с дебютом заболевания во взрослом возрасте.

У части пациентов с врожденной МД1 обнаружены бульбарные нарушения: дизартрия – у всех пациентов, дисфония – у 10 (71,4%), дисфагия – у 5 (35,7%), снижение глоточного рефлекса – у 6 (42,9%). У пациентов с детской формой МД1 среди бульбарных нарушений преобладала дизартрия – у 15 пациентов (65,2%), дисфония – у 8 (34,8%), дисфагия – у 6 (26,1%), снижение глоточного рефлекса – у 7 (30,4%). Среди бульбарных нарушений у пациентов с дебютом МД1 во взрослом возрасте дизартрия выявлялась у 21 (60%), дисфония – у 11 (31,4%), дисфагия – у 15 (42,9%), снижение глоточного рефлекса – у 14 (40%) (Таблица 5).

Таблица 5 – Неврологические симптомы на момент осмотра у пациентов с разными формами МД1

Форма Неврологические симптомы	Частота встречаемости, в %			p
	Врожденная (n = 14)	Детская (n = 23)	Взрослая (n = 35)	
Слабость мимических мышц	100	87	82,9	0,198
Гипотрофии височных мышц	92,9	78,3	85,7	0,821
Полуптоз	35,7	56,5	62,9	0,336
Глазодвигательные нарушения	35,7	13	8,6	0,070

Форма Неврологические симптомы	Частота встречаемости, в %			p
	Врожденная (n = 14)	Детская (n = 23)	Взрослая (n = 35)	
Дизартрия	100	65,2	60	0,016
Дисфония	71,4	34,8	31,4	0,029
Дисфагия	35,7	26,1	42,9	0,584
Снижение глоточного рефлекса	42,9	30,4	40	0,853
Контрактуры крупных суставов	85,7	65,2	68,6	0,420
Изменение походки	85,7	39,1	62,9	0,030
Мышечная гипотония	92,9	60,9	65,7	0,247
Снижение/отсутствие сухожильных рефлексов с рук	57,1	47,8	71,4	0,352
Снижение/отсутствие сухожильных рефлексов с ног	71,4	60,9	91,4	0,063
Дистальная слабость мышц рук	85,7	73,9	77,1	0,116
Проксимальная слабость мышц рук	57,1	34,8	31,4	0,095
Дистальная слабость мышц ног	57,1	47,8	68,6	0,387
Проксимальная слабость мышц ног	42,9	8,7	20	0,065
Слабость мышц шеи	100	62,5	77,1	0,267
Положительный симптом валика	21,4	47,8	45,7	0,188
Миотония языка	50	78,3	54,3	0,062
Миотония кистей	50	73,9	62,9	0,227
Миотония жевательной мускулатуры	28,6	34,8	34,3	0,894
Миотония верхних век	7,1	13	2,9	0,255
Диффузная мышечная гипотрофия	7,1	0	2,9	0,442
Дистальные гипотрофии мышц рук	42,9	52,2	62,9	0,545
Проксимальные гипотрофии мышц рук	21,4	26,1	31,4	0,888

Форма Неврологические симптомы	Частота встречаемости, в %			p
	Врожденная (n = 14)	Детская (n = 23)	Взрослая (n = 35)	
Дистальные гипотрофии мышц ног	42,9	43,5	71,4	0,112
Проксимальные гипотрофии мышц ног	7,1	0	8,6	0,404
Координаторные нарушения	0	13	14,3	0,381
Снижение болевой чувствительности	14,3	17,4	28,6	0,596
Нарушение глубокой чувствительности	7,1	8,7	28,6	0,251

Нарушение объема движений было выявлено преимущественно в голеностопных суставах у 12 (85,7%) пациентов с врожденной МД1, у одного из этих пациентов также были контрактуры в локтевых суставах. Контрактуры голеностопных суставов были у 15 (65,2%) пациентов с детской и у 24 (68,6%) со взрослой формой МД1. 4 (17,4%) пациента с детской и 6 (17,1%) пациентов со взрослой формой заболевания имели контрактуры в локтевых суставах. Контрактуры в лучезапястных суставах обнаружены у 1 (4,3%) пациент с детской у 1 (2,9%) пациента со взрослой формой МД1. У 12 (85,7%) пациентов с врожденной формой наблюдалась деформация стоп.

Снижение мышечного тонуса верхних и нижних конечностей было у 13 (92,9%) пациентов с врожденной, у 14 (60,9%) с детской и у 23 (65,7%) пациентов со взрослой формой МД1. На периодические боли в мышцах предъявляли жалобы 4 (28,6%) пациента с врожденной, 2 (8,7%) с детской и более четверти (28,6%) пациентов со взрослой формой МД1.

Среди пациентов с врожденной МД1 сухожильные рефлексy с рук отсутствовали у 4 (28,6%) пациентов, были снижены – у 4 (28,6%), у 1 (7,1%) пациента рефлексy были оживлены, у 5 (35,7%) – были не изменены. Сухожильные рефлексy с ног у пациентов с врожденной МД1 отсутствовали у 6 (42,9%) пациентов, были снижены – у 4 (28,6%), оживленными – у 1 (7,1%) пациента. Среди пациентов с детской формой МД1 арефлексия выявлена у 7 (30,4%) и 12 (52,1%) пациентов с рук и ног, соответственно. Гипорефлексия у пациентов с детской формой заболевания выявлена у 4 (17,4%) и 2 (8,7%) пациентов с верхних и нижних конечностей, соответственно. В группе пациентов со взрослой формой МД1 арефлексия выявлена у 15 (42,9%) и 24 (68,6%) с рук и ног, соответственно. Гипорефлексия выявлена у 10 (28,6%) и 8 (22,9%) пациентов с верхних и нижних конечностей, соответственно.

Слабость дистальных мышц рук была обнаружена у 12 (85,7%) пациентов с врожденной, у 18 (73,9%) пациентов с детской и у 27 (77,1%) пациентов со взрослой формой МД1. Проксимальная слабость мышц рук выявлена у 8 (57,1%) пациентов с врожденной, у 8 (34,8%) пациентов с детской и у 11 (31,4%) пациентов со взрослой формой МД1. Слабость в дистальных мышцах ног наблюдалась у 8 (57,1%) пациентов с врожденной, у 11 (47,8%) пациентов с детской и у 27 (77,1%) пациентов со взрослой формой МД1. Проксимальная слабость нижних конечностей была у 6 (42,9%) пациентов с врожденной, у 2 (8,7%) пациентов с детской и у 11 (31,4%) со взрослой формой МД1. А у 3 (13%) пациентов с детской и 3 (8,6%) со взрослой МД1 по результатам неврологического осмотра обнаружен преимущественно проксимальный паттерн мышечной слабости. Нарушение походки было выявлено у 12 (85,7%) пациентов с врожденной, у 9 (39,1%) пациентов с детской и у 22 (62,9%) пациентов со взрослой формой МД1. Слабость мышц шеи была у всех пациентов с врожденной

МД1 и преобладающего большинства пациентов с детской и взрослой формами заболевания (15 (65,2%) и 27 (77,1%), соответственно).

Миотония век была обнаружена только в группе пациентов с детской формой МД1 у 3 (13%) человек. Миотония языка и кистей выявлена у половины пациентов с врожденной и у 18 (78,3%) пациентов с детской формой заболевания. У пациентов с дебютом МД1 во взрослом возрасте миотония языка и кистей была у 19 (54,3%) и 22 (62,9%) пациентов, соответственно. Миотония жевательной мускулатуры была характерна для 4 (28,6%) пациентов с врожденной, для 8 (34,8%) пациентов с детской и для 12 (34,3%) пациентов со взрослой формой МД1. Симптом мышечного валика был положительным у 3 (21,4%) пациентов с врожденной, 11 (47,8%) пациентов с детской и 16 (45,7%) со взрослой формой МД1.

Гипотрофии у пациентов с врожденной МД1 наблюдались преимущественно в дистальных мышцах рук и ног у 6 (42,9%) пациентов. Среди пациентов с детской формой МД1 гипотрофии дистальных мышц рук наблюдались у 12 (52,2%) пациентов, ног – у 10 (43,5%). Гипотрофии дистальных мышц рук наблюдались более, чем у половины (62,9%) пациентов со взрослой формой заболевания, ног – у 25 (71,4%). У 3 (21,4%) пациентов с врожденной, 6 (26,1%) пациентов с детской и 11 (31,4%) пациентов со взрослой формой МД1 гипотрофии затронули проксимальные мышцы рук. У 4 (17,4%) пациентов с детской и 3 (8,6%) пациентов со взрослой формой МД1 в патологический процесс были вовлечены мышцы пояса верхних конечностей (грудные, надостные подостные, ромбовидные мышцы). Диффузная мышечная гипотрофия наблюдалась у 1 (7,1%) пациентки с врожденной МД1 и 1 (2,9%) пациента со взрослой формой.

При оценке выраженности мышечных симптомов с помощью шкалы MIRS (Рисунок 9): 1 (14,3%) пациент со взрослой формой МД1 набрал 1 балл (соответствует отсутствию симптомов мышечной слабости); 4 (28,6%) пациента с врожденной, 12 (52,2%) пациентов с детской и 5 (14,3%)

пациентов со взрослой формой МД1 набрали 2 балла (соответствует минимальным мышечным симптомам); 3 (21,4%) пациента с врожденной, 6 (26,1%) пациентов с детской и 14 (40%) пациентов со взрослой формой МД1 набрали 3 балла (слабость в дистальных мышцах); 5 (35,7%) пациентов с врожденной, 2 (8,7%) пациентов с детской и 5 (14,3%) пациентов со взрослой формой МД1 – 4 балла (умеренная слабость в проксимальных мышцах); 2 (14,3%) пациента с врожденной, 3 (13%) пациента с детской и 6 (17,1%) пациентов со взрослой формой МД1 – 5 баллов (выраженная слабость в проксимальных мышцах).

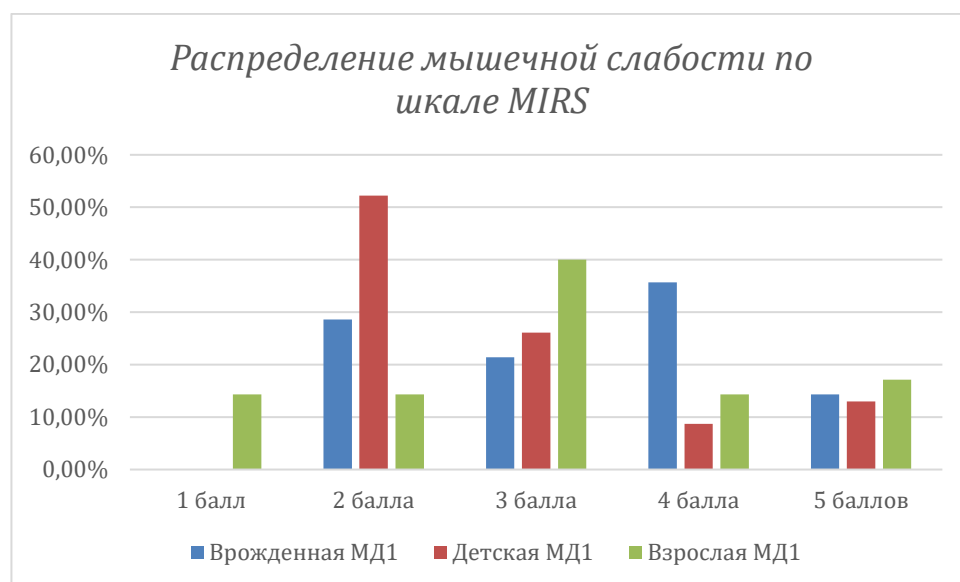


Рисунок 9 – Распределение мышечной слабости по шкале MIRS у пациентов с разными формами миотонической дистрофии 1 ($p = 0,079$).

При проведении дисперсионного однофакторного анализа была выявлена взаимосвязь между степенью тяжести мышечных нарушений по шкале MIRS и возрастом пациентов, и длительностью заболевания, что подтверждает прогредиентное течение МД1 (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение возраста и длительности заболевания в зависимости от балла по шкале MIRS у пациентов с МД1

	Балл по MIRS					p
	1	2	3	4	5	
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
Возраст	57 [49-58]	23 [15-35]	38 [32-50]	36 [18-43]	37 [33-45]	0,010
Длительность заболевания	5 [4-7]	7 [4-14]	15 [9-22]	18 [7-29]	18 [11-25]	0,006

Пояснения к таблице: MIRS – Muscular Impairment Rating Scale (шкала оценки мышечных нарушений).

Нарушение координации, дисметрия и другая мозжечковая симптоматика отсутствовали у всех пациентов с врожденной формой МД1. Координаторные нарушения в виде мозжечковой атаксии были у 3 (13%) пациентов с детской и у 5 (14,3%) пациентов со взрослой формой МД1. У троих пациентов с дебютом заболевания во взрослом возрасте была сенситивная атаксия, у 2 (8,7%) была нарушена глубокая чувствительность.

Нарушение болевой чувствительности по полиневритическому типу в ногах встречалось у 2 (14,3%) пациентов с врожденной, 4 (17,4%) с детской и у 10 (28,6%) пациентов со взрослой формой МД1. У 2 (8,7%) пациентов с детской и у 10 (28,6%) пациентов со взрослой формой МД1 была нарушена глубокая чувствительность. Чувствительные нарушения могут быть обусловлены такими коморбидными состояниями, как СД 2 типа, дефицит витамина В12, гепатит С.

3.6 Соматические симптомы у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа

3.6.1 Сердечно-сосудистая патология у пациентов с разными формами МД1

Пациенты во всех группах не предъявляли жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы. По результатам холтеровского

мониторирования ЭКГ в течение 24 часов у 4 (28,6%) пациентов с врожденной, у 5 (21,7%) пациентов с детской и у 8 (22,9%) пациентов со взрослой формой была обнаружена АВ-блокада I степени. АВ-блокада II степени Мобитц I выявлена у 2 (8,7%) пациентов с детской и у 3 (8,6%) пациентов со взрослой формой МД1. Только у 1 (2,9%) пациента со взрослой формой была зарегистрирована ночная АВ-блокада III степени.

Также на ЭКГ выявлялись следующие отклонения: неполная блокада правой ножки пучка Гиса – у 5 (35,7%) пациентов с врожденной, у 6 (26,1%) пациентов с детской и у 4 (11,4%) пациентов со взрослой формой МД1. Полная блокада правой ножки пучка Гиса выявлена у 2 (14,3%) пациентов с врожденной и у 4 (11,4%) пациентов со взрослой формой МД1. Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса обнаружена у 1 (7,1%) пациента с врожденной и у 2 (5,7%) со взрослой формой МД1. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса выявлена у 2 (14,3%) пациентов с врожденной и у 4 (11,4%) пациентов со взрослой формой МД1.

Кардиологическое обследование выявило удлинение интервала QT у 1 (4,3%) пациента с детской и у 1 (2,9%) пациента со взрослой формой МД1.

У 5 (35,7%) пациентов с врожденной, у 9 (39,1%) пациентов с детской и у 7 (20%) пациентов со взрослой формой МД1 была синусовая аритмия. У 1 (2,9%) пациента со взрослой и у 1 (4,3%) с детской формой МД1 диагностирована мерцательная аритмия (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с разными формами МД1.

Форма Симптом	Врожденная (n = 14)	Детская (n = 23)	Взрослая (n = 35)	P
АВ-блокада I степени, %	28,6	21,7	22,9	0,935
АВ-блокада II степени Мобитц I, %	0	8,7	8,6	0,697
АВ-блокада III степени, %	0	0	2,9	0,602

Форма Симптом	Врожденная (n = 14)	Детская (n = 23)	Взрослая (n = 35)	P
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, %	35,7	26,1	11,4	0,105
Полная блокада правой ножки пучка Гиса, %	14,3	0	11,4	0,262
Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса, %	7,1	0	5,7	0,582
Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, %	14,3	0	11,4	0,262
Удлинение интервала QT, %	0	4,3	2,9	0,854
Мерцательная аритмия, %	0	4,3	2,9	0,721
Синусовая аритмия, %	35,7	39,1	20	0,214

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

Пролапс митрального клапана был верифицирован у 5 (35,7%) пациентов с врожденной, у 4 (17,4%) пациентов с детской и у 15 (42,9%) пациентов со взрослой формой МД1. Среди других структурных аномалий выявлен пролапс трикуспидального клапана – у 2 (14,3%) пациентов с врожденной, у 2 (8,7%) с детской и у 13 (37,1%) со взрослой формой МД1. Аортальная недостаточность 1 степени выявлена у 2 (8,7%) пациентов с детской и у 5 (14,3%) пациентов со взрослой формой МД1. Недостаточность

легочного клапана была выявлена у 5 (14,3%) пациентов со взрослой формой МД1.

У 1 (7,1%) пациента с врожденной формой выявлен дефект межжелудочковой перегородки диаметром 2,2 мм с непостоянным лево-правым сбросом крови, других структурных нарушения сердца и сосудов не обнаружено. На основании данных Эхо-КГ открытое овальное окно найдено у 2 (8,7%) пациентов с детской и у 5 (14,3%) пациентов со взрослой формой МД1.

У 6 (17,1%) пациентов со взрослой формой верифицирована диастолическая дисфункция левого желудочка 1 типа, у 1 (2,9%) – диастолическая дисфункция левого желудочка 2 типа, у 3 (8,6%) – гипертрофия левого желудочка.

Также 48 взрослым пациентам проведена оценка сосудистых факторов риска, из которых наиболее часто отмечалась избыточная масса тела – у 23 (47,9%) пациентов, из них ожирение 1 степени у 8 (16,7%). СД 2 типа был выявлен у 6 (12,5%) пациентов, артериальная гипертензия 1 степени – у 5 (10,4%) пациентов. Курили 9 (18,75%) пациентов (Таблица 8).

Таблица 8 – Сосудистые факторы риска и результаты лабораторных исследований у пациентов с МД1

Показатель	n (%)	Me	Q25%	Q75%	min	max
Возраст, лет		36	27	45	18	68
Пол, мужчина	29 (60,4%)					
ИМТ, кг/м ²		23,3	20,4	27,4	15,2	35,0
Избыточный вес	15 (31,3%)					
Ожирение 1 степени	8 (16,7%)					
Холестерин, ммоль/л		4,74	4,02	5,21	2,70	6,70

Показатель	n (%)	Me	Q25%	Q75%	min	max
Гиперхолестеринемия	17 (35,4%)					
HbA1c, %		5,09	4,80	5,50	4,36	8,81
СД 2 типа	6 (12,5%)					
АГ 1 степени	5 (10,4%)					
Курение	9 (18,75%)					

Пояснения к таблице: HbA1c – гликированный гемоглобин, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, АГ 1 степени – артериальная гипертензия 1 типа, ИМТ – индекс массы тела.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 уд/мин регистрировалось у 46 (95,8%) пациентов, меньше 50 уд/мин – у 37 (77,1%), меньше 40 уд/мин – у 13 (27,1%), меньше 30 уд/мин – у двух (4,2%). Среднесуточная ЧСС была больше 80 уд/мин у 4 (8,3%) пациентов, но в подавляющем числе случаев не превышала 90 уд/мин. Среднесуточная ЧСС не показала взаимосвязи с сосудистыми факторами риска.

3.6.2 Дыхательные нарушения у пациентов с разными формами МД1

Оценить ЖЕЛ с помощью спирометрии удалось 10 (71,4%) пациентам с врожденной формой: у 4 человек отмечалось снижение ЖЕЛ (менее 70%). Среди пациентов с детской формой МД1 ЖЕЛ по результатам спирометрии была менее 70% у 5 (21,7%) пациентов, а среди пациентов со взрослой формой – у 8 (22,9%). Статистически значимой разницы по ЖЕЛ у пациентов с разными формами МД1 выявлено не было ($p = 0,438$).

Кашлевой толчок удалось оценить у 11 (78,6%) пациентов с врожденной формой, из которых у 7 он был снижен. Кашлевой толчок был

снижен у 7 (30,4%) пациентов с детской и у 18 (51,4%) пациентов со взрослой формой МД1.

2 (14,3%) пациента с врожденной формой набрали по респираторному опроснику 5 баллов, что соответствует наличию дыхательных нарушений. Значимых различий по количеству баллов по опроснику Respichек у пациентов с разными формами не выявлено ($p = 0,709$). У 5 (35,7%) пациентов с врожденной МД1 отмечались рецидивирующие инфекции бронхолегочной системы.

8 (34,8%) пациентов с детской формой МД1 набрали по респираторному опроснику 5 баллов и более, что соответствует наличию дыхательных нарушений, для 5 из них были характерны рецидивирующие инфекционные заболевания бронхолегочной системы.

7 (20%) пациентов со взрослой формой набрали по респираторному опроснику 5 баллов и более, что свидетельствует о наличии дыхательных нарушений. Для всех этих пациентов были характерны частые инфекционные заболевания бронхолегочной системы (Таблица 9).

Таблица 9 – Частота дыхательных нарушений у пациентов с разными формами МД1

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

Пояснения к таблице: ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

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

3.6.3 Офтальмологические нарушения у пациентов с разными формами МД1

При офтальмологическом обследовании с помощью щелевой лампы капсулярная и заднекапсулярная катаракта была выявлена у 3 (13%) пациентов с детской и у 15 (42,9%) пациентов со взрослой формой МД1. Предкатаракта обнаружена у 3 (21,4%) с врожденной, у 1 (4,3%) с детской и у 3 (8,6%) пациентов со взрослой формой МД1. У 1 (7,1%) пациента с врожденной, 1 (4,3%) с детской и 7 (20%) пациентов со взрослой формой МД1 была вторичная катаракта после перенесенного хирургического лечения. У одного пациента с врожденной МД1 ранняя катаракта была диагностирована в возрасте 4 лет, у остальных пациентов – после 18 лет. Особенностью катаракты при взрослой форме МД1 является ранний дебют (3-4 декада жизни), а также быстрое прогрессирование симптоматики с необходимостью проведения хирургического лечения через 1-2 года после появления симптоматики.

Факосклероз был выявлен у 1 (7,1%) пациента с врожденной, у 2 (8,7%) пациентов с детской и у 1 (2,9%) пациента со взрослой формой МД1.

В каждой группе выявлены признаки аметропии. Миопия слабой и средней степени обнаружена у 3 (21,4%) пациентов с врожденной, у 7 (30,4%) пациентов с детской и у 8 (22,9%) пациентов со взрослой формой МД1. Гиперметропия от слабой до высокой степени диагностирована у 9 (64,3%) пациентов с врожденной, у 2 (8,7%) пациента с детской, у 7 (20%) пациентов со взрослой формой МД1. Астигматизм диагностирован у 4

(28,6%) пациентов с врожденной, у 2 (8,7%) пациентов с детской и у 7 (20%) пациентов со взрослой формой МД1. У 1 (7,1%) пациента с врожденной и у 1 (4,3%) с детской формой МД1 выявлена амблиопия. У 1 (4,3%) пациентки с детской и у 2 (5,7%) со взрослой формой МД1 была выявлена пресбиопия.

Дистрофия роговицы диагностирована у 1 (4,3%) пациента с детской и 1 (2,9%) пациента со взрослой формой МД1. Макулодистрофия обнаружена у одного (7,1%) пациента с врожденной, у 1 (4,3%) пациента с детской и у 2 (5,7%) пациентов со взрослой формой МД1. У 4 (11,4%) пациентов со взрослой и 1 (7,1%) пациента с врожденной формой МД1 выявлена хориоретинальная дистрофия. Врожденная патология зрительного нерва обнаружена у одного (7,1%) пациента с врожденной формой МД1. У одного (2,9%) пациента со взрослой МД1 диагностирована терминальная глаукома, по поводу чего он был экстренно прооперирован (Таблица 10).

Таблица 10 – Частота офтальмологических нарушений у пациентов с разными формами МД1

	Врожденная, n = 14	Детская, n = 23	Взрослая, n = 35	P
Катаракта, %	0	13	42,9	0,002
Вторичная катаракта, %	7,1	4,3	20	0,229
Предкатаракта, %	21,4	4,3	8,6	0,281
Факосклероз, %	7,1	8,7	2,9	0,517
Миопия, %	21,4	30,4	22,9	0,765
Гиперметропия, %	64,3	8,7	20	0,000
Астигматизм, %	28,6	17,4	20	0,744
Амблиопия, %	7,1	4,3	0	0,246
Пресбиопия, %	0	4,3	5,7	0,647
Дистрофия роговицы, %	0	4,3	2,9	0,854
Макулодистрофия, %	7,1	4,3	5,7	0,519
Хориоретинальная дистрофия, %	7,1	0	11,4	0,327

Патология зрительного нерва, %	7,1	0	0	0,194
Глаукома, %	0	0	2,9	0,602

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

3.6.4 Гастроинтестинальные нарушения у пациентов с разными формами МД1

Среди нарушений со стороны работы ЖКТ выявлена констипация – у 5 (35,7%) пациентов с врожденной, у 5 (21,7%) пациентов с детской и у 10 (28,6%) пациентов со взрослой формой МД1. У части пациентов выявлена периодическая диарея – у 5 (35,7%) пациентов с врожденной, у 5 (21,7%) пациентов с детской, у 8 (22,9%) пациентов со взрослой формой МД1. Схваткообразные боли в животе беспокоили 3 (21,4%) пациентов с врожденной, у 9 (39,1%) пациентов с детской, у 7 (20%) пациентов со взрослой формой МД1. Недержание кала было характерно для 3 (21,4%) пациентов с врожденной и 1 (4,3%) пациента с детской формой МД1. У 1 (7,1%) пациентки с врожденной и у 2 (5,7%) пациентов со взрослой формой МД1 диагностирована недостаточность питания тяжелой степени (Таблица 11).

Таблица 11 – Частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с разными формами МД1.

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

Пациенты со взрослой формой МД1 статистически чаще жаловались на изжогу ($p = 0,022$), это может быть связано с миотонией гладкой мускулатуры пищевода, а также коморбидными заболеваниями, такие как гастроэзофагальный рефлюкс. У пациентов с врожденной МД1 чаще, чем у других пациентов выявлялся энкопрез ($p = 0,016$).

3.6.5 Урогенитальные нарушения у пациентов с разными формами МД1

У 3 (21,4%) пациентов с врожденной, 4 (17,4%) пациентов с детской и у 5 (14,3%) пациентов со взрослой формой МД1 было выявлено недержание мочи. Напротив, учащенное мочеиспускание отмечалось у 2 (8,7%) пациентов с детской и у 5 (14,3%) пациентов со взрослой формой МД1.

2 (14,3%) пациента с врожденной, 3 (13%) с детской и 2 (5,7%) со взрослой формой МД1 предъявляли жалобы на эректильные нарушения.

Менструальный цикл был нарушен у половины пациенток репродуктивного возраста с врожденной формой МД1. Нарушений

менструального цикла не выявлено ни у одной пациентки репродуктивного возраста с дебютом МД1 в детском возрасте. Среди пациенток репродуктивного возраста с врожденной формой МД1 у половины был нерегулярный менструальный цикл, среди пациенток со взрослой формой у 9 (53%). Миома матки была диагностирована у 9 (53%) пациенток со взрослой и у 1 (16,7%) одной пациентки с врожденной формой МД1 (Таблица 12).

Таблица 12 – Частота урогенитальных нарушений у пациентов с разными формами МД1

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

У пациенток с дебютом МД1 во взрослом возрасте статистически значимо чаще выявлялась миома матки ($p = 0,044$).

3.7 Лабораторная диагностика у пациентов с разными формами МД1

На основании результатов лабораторной диагностики повышение уровня активности фермента КФК зафиксировано у 5 (35,7%) пациентов с

врожденной, у 13 (60,9%) пациентов с детской и у 13 (37,1%) пациентов со взрослой формой МД1 (Таблица 13). Максимальное значение активности фермента КФК у пациентов с врожденной формой составило 481 Ед/л, что превышает норму в 2,5 раза (N до 190 Ед/л). У пациентов с дебютом МД1 в детском возрасте наибольшее значение активности КФК составило 620 Ед/л, что в 3,2 раза превысило нормальную активность фермента. В группе пациентов с дебютом МД1 во взрослом возрасте выявлено самое высокое значение активности фермента КФК, которое составило 1010 Ед/л (увеличение в 5,2 раза выше нормы). Статистической разницы активности КФК у пациентов с разными формами МД1 выявлено не было. Выявлена взаимосвязь между активностью КФК и баллом по шкале MIRS ($p = 0,006$). Наиболее высокие значения фермента КФК отмечались у пациентов с баллом 3.

Уровень печеночных трансаминаз и ЛДГ у пациентов с разными формами заболевания статистически не различались.

Данные липидограммы показали превышение уровня холестерина у 1 (7,1%) пациента с врожденной, у 1 (4,3%) пациента с детской формой МД1. А среди пациентов со взрослой формой МД1 повышение уровня холестерина наблюдалось у 15 (42,9%) человек и было статистически значимым ($p = 0,028$). При оценке уровня триглицеридов отмечалась аналогичная тенденция: среди пациентов со взрослой формой уровень триглицеридов был повышен у 13 (37,1%) человек, в то время как среди пациентов с дебютом МД1 в детском возрасте только у 3 (13%).

Уровень гликированного гемоглобина превышал референсные значения у 5 (14,3%) пациентов со взрослой и у 1 (4,3%) пациента с детской формой МД1.

При оценке гормонального статуса у 5 (35,7%) пациентов с врожденной формой МД1 было выявлено снижение уровня Т4, на основании чего эндокринологом был диагностирован гипотиреоз. Среди

пациентов с дебютом МД1 в детском и взрослом возрасте снижение уровня Т4 было выявлено у 6 (26,1%) и 3 (8,6%) человек, соответственно.

У 2 (14,3%) пациентов с врожденной МД1 выявлено повышение уровня паратиреоидного гормона при нормальном содержании кальция в крови, что может свидетельствовать о наличии вторичного гиперпаратиреоза. У 3 (13%) пациентов с дебютом МД1 в детском возрасте обнаружено повышение уровня паратиреоидного гормона, при этом у одного из пациентов было снижено содержания кальция в крови. У 4 (11,4%) пациентов с дебютом МД1 во взрослом возрасте были превышены значения паратиреоидного гормона, у двоих из которых был снижен уровень ионизированного кальция. У двоих пациентов, напротив, уровень кальция был повышен, что могло свидетельствовать о наличии гиперпаратиреоза. Других значимых отклонений в лабораторных показателях выявлено не было.

Таблица 13 – Частота изменений биохимических показателей у пациентов с разными формами МД1

	Врожденная, n = 14	Детская, n = 23	Взрослая, n = 35	p
Повышение КФК, %	35,7	65,2	51,4	0,162
Повышение ЛДГ, %	57,1	30,4	48,6	0,447
Повышение трансаминаз, %	28,6	21,7	48,6	0,142
Повышение холестерина, %	7,1	4,3	42,9	0,028
Повышение триглицеридов, %	0	13	37,1	0,009
Повышение гликированного гемоглобина, %	0	4,3	14,3	0,315
Повышение ТТГ, %	7,1	8,7	0	0,120

Снижение Т4, %	35,7	26,1	8,6	0,031
Повышение паратиреоидного гормона, %	14,3	13	11,4	0,380

Пояснения к таблице: КФК – креатинфосфокиназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ТТГ – тиреотропный гормон, Т4 – трийодтиронин.

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

3.8 Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с МД1

3.8.1 Когнитивные и эмоциональные нарушения у взрослых пациентов с МД1

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

Среди обследуемых у 8 (13,3%) была врожденная форма МД1, у 19 (31,7%) – форма с дебютом в детском возрасте, у 33 (55%) – форма с дебютом во взрослом возрасте. Средний возраст начала заболевания у пациентов из группы с дебютом МД1 в детском возрасте составил $11,2 \pm 5,0$, а в группе с дебютом во взрослом возрасте – $33,5 \pm 11,6$. Средняя продолжительность заболевания у пациентов с врожденной формой составила $29,6 \pm 6,2$ лет, с дебютом заболевания в детском возрасте – $16,9 \pm 11,3$ лет, а с началом МД1 во взрослом возрасте – $13,1 \pm 9,0$ лет. У

пациентов с разными формами МД1 была определена статистически значимая разница возраста при включении в исследование ($p = 0,000$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Распределение по возрасту пациентов с разными формами МД1.

	Форма МД1			p	p, post-hoc
	Врожденная (n = 8) (1) Me [min; max]	Детская (n = 19) (2) Me [min; max]	Взрослая (n = 33) (3) Me [min; max]		
Возраст на момент тестирования, лет	30 [24-36: min 22, max 36]	26 [21-34: min 18, max 50]	44 [39-50: min 27, max 68]	<0,001	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$
Длительность заболевания на момент исследования, лет	30 [23-36]	17 [8-22]	11 [9-17]	0,001	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,026$

Исследование показало, что пациенты с дебютом МД1 во взрослом возрасте были статистически значимо старше, чем пациенты с детской и врожденной формами заболевания. Однако на момент проведения исследования возрастные различия между группами не наблюдались. Группа с врожденной формой МД1 имела наибольшую продолжительность болезни по сравнению с другими формами, в то время как между пациентами с дебютом в детском и взрослом возрасте значительных различий по продолжительности заболевания не было.

При оценке мышечных симптомов с использованием шкалы MIRS, результаты распределились следующим образом: 5 (8,4%) пациентов

набрали 1 балл, 14 (23,3%) – 2 балла, 21 (35%) – 3 балла, 8 (13,3%) – 4 балла и 12 (20%) – 5 баллов. Это указывает на разнообразие выраженности мышечных симптомов среди пациентов.

Анализ социально-демографических характеристик пациентов выявил значительную вариабельность по уровню образования и профессиональной занятости. В исследуемой выборке ($n = 60$) распределение по образовательному уровню демонстрирует бимодальный характер с преобладанием двух основных групп: пациентов с высшим образованием (41,7%) и лиц, не завершивших обучение в вузах (41,7%). Меньшую долю составляют лица со средним профессиональным (11,7%) и средним общим образованием (5%).

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

Анализ семейного положения пациентов с МД1 выявил существенные различия в зависимости от времени дебюта заболевания. Среди обследованной выборки ($n = 60$) брачные отношения зарегистрированы у 31,7% пациентов (19 случаев), при этом все состоящие в браке лица принадлежали к группе с взрослым дебютом заболевания. В противоположность этому, в подгруппе пациентов с врожденной формой МД1 ($n = 15$) не зафиксировано ни одного случая вступления в брак, что свидетельствует о статистически значимой ассоциации между ранним началом заболевания и ограничениями в социальной адаптации.

Результаты оценки когнитивного статуса показали, что пациенты во всех группах имели более низкие баллы по сравнению с контрольной группой, а также были выявлены различия между формами МД1 (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты оценки общего когнитивного статуса по шкалам MoCa, MMSE, ACE-III у пациентов с разными формами МД1

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

Пояснения к таблице: MoCa – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций), MMSE – Mini-Mental State examination (Краткая шкала оценки психического статуса), ACE-III – Addenbrooke's cognitive examination III (Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III).

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

По результатам оценки когнитивного статуса нарушения обнаружены у 26 (43,3%) пациентов. Согласно результатам тестирования по Монреальской шкале когнитивные нарушения были выявлены у 7 (87,5%)

пациентов с врожденной, у 6 (31,6%) с детской и у 13 (39,4%) со взрослой формой МД1, по краткой шкале оценки психического статуса – у 6 (75%) пациентов с врожденной, у 5 (26,3%) с детской и 13 (39,4%) со взрослой формой МД1. Таким образом, результаты оценки когнитивного статуса по этим шкалам у пациентов с разными формами МД1 были практически сопоставимы (Рисунок 10).

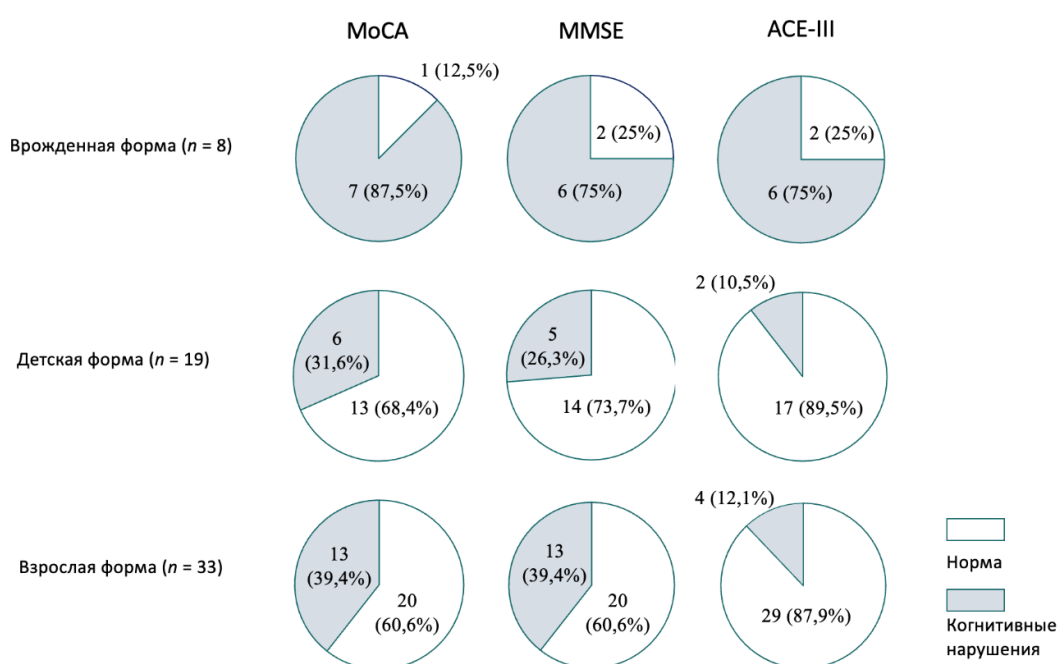


Рисунок 10 – Сопоставление частоты выявления когнитивных нарушений при оценке когнитивного статуса с помощью разных шкал.

С помощью Адденбрукской шкалы деменция диагностирована у 6 (75%) пациентов с врожденной, у 2 (10,5%) с детской и у 4 (12,1%) со взрослой формой МД1. Таким образом, Адденбрукская шкала оказалась менее чувствительной шкалой у пациентов с дебютом МД1 в детском и взрослом возрасте по сравнению с Монреальской шкалой и шкалой оценки психического статуса. Различные домены когнитивных функций оценены с помощью подразделов Адденбрукской шкалы и других тестов (Таблица 16).

Таблица 16 – Сравнение разных доменов когнитивных функций у пациентов с разными формами МД1 в сравнении с контрольной группой

Шкалы	Врожденная МД1 Me [Q1-Q3] n = 8 (1)	Детская МД1 Me [Q1-Q3] n = 19 (2)	Взрослая МД1 Me [Q1-Q3] n = 33 (3)	Контроль n = 22 Me [Q1-Q3] (0)	p	p, po st- ho c
АСЕ-III (внимание и ориентация)	13 [10;17]	18 [18;18]	18 [18;18]	18 [18;18]	<0,001	p _{1-2, 1-3, 0-3} <0,001
Повторения обратной последовательности цифр	3 [1;4]	5 [4;5]	5 [4;6]	6 [6;7]	<0,001	p ₀₋₁ <0,001 p ₀₋₂ = 0,004 p ₀₋₃ = 0,007
Повторение прямой последовательности цифр	6 [4;6]	7 [6;8]	7 [6;8]	8 [7;8]	<0,001	p ₀₋₁ <0,001
Тест построения пути (ТМТ-А)	89 [51;169]	32 [27;49]	39 [28;52]	27 [21;32]	<0,001	p ₀₋₁ <0,001 p ₀₋₃ = 0,007
Тест построения пути (ТМТ-В)	161 [115;266]	84 [71;155]	110 [90;174]	51 [40;76]	<0,001	p _{0-1, 0-3} <0,001
Батарея лобной дисфункции	17 [15;18]	18 [17;18]	18 [16;18]	18 [18;18]	0,001	p ₀₋₃ = 0,001
Тест символьных и цифровых модальностей	15 [10;26]	35 [26;46]	31 [22;37]	41 [35;45]	<0,001	p ₀₋₁ <0,001 p ₀₋₃ = 0,005

Шкалы	Врожденная МД1 Me [Q1-Q3] n = 8 (1)	Детская МД1 Me [Q1-Q3] n = 19 (2)	Взрослая МД1 Me [Q1-Q3] n = 33 (3)	Контроль n = 22 Me [Q1-Q3] (0)	p	p, po st- ho c
АСЕ-III (беглость речи)	8 [5;11]	11 [9;12]	11 [10;12]	13 [13;14]	<0,001	p _{0-1, 0-3} <0,001 p ₀₋₂ = 0,001
Тест 10 слов Лурия	7 [6;9]	9 [8;10]	9 [8;9]	10 [9;10]	0,053	
АСЕ-III (память)	18 [13;21]	23 [20;25]	23 [21;25]	25 [24;26]	<0,001	p _{0-1,0-3} <0,001 p ₀₋₂ = 0,005
Тест рисования часов	7 [5;8]	10 [9;10]	10 [9;10]	10 [10;10]	<0,001	p _{1-0, 1-2,} 1-3 <0,001
АСЕ-III (зрительно- пространств енные функции)	10 [8;13]	15 [14;16]	15 [14;16]	16 [15;16]	<0,001	p ₀₋₁ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,006 p ₁₋₂ = 0,001
Воспроизве дение геометричес ких фигур	1 [0;3]	4 [3;4]	3 [3;4]	4 [4;4]	<0,001	p ₀₋₁ <0,001 p ₀₋₃ = 0,003

Пояснения к таблице: АСЕ-III – Addenbrooke's cognitive examination III (Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III).

При оценке краткосрочной памяти по тесту запоминания 10 слов Лурия различий между разными группами МД1 и контролем не обнаружено. Результаты остальных тестов показали статистически

значимую разницу между разными формами и по сравнению с контрольной группой, в том числе другим, оценивающим нарушения памяти.

Нейропсихологическое обследование выявило достоверные различия между пациентами с МД1 и контрольной группой по показателям памяти, внимания и вербальной беглости, оцененным с помощью субтестов Адденбрукской шкалы и теста повторения обратной последовательности цифр. При этом межгрупповые сравнения между различными формами МД1 не показали статистически значимых различий. Особый интерес представляет выявленное значительное снижение результатов в тесте обратного повторения цифр у пациентов с врожденной формой МД1 по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о выраженном дефиците рабочей памяти и концентрации внимания.

Также пациенты с врожденной МД1 получили более низкие баллы по сравнению с другими группами при оценке внимания и зрительно-пространственного функционирования по субтестам Адденбрукской шкалы и тесту рисования часов.

Применение батареи когнитивных тестов, включая задачи на построение пути, символьные и цифровые модальности, а также воспроизведение геометрических фигур (оценивающих внимание, исполнительные и зрительно-пространственные функции), выявило достоверные различия между пациентами с врожденной и взрослой формами МД1 и контрольной группой. Кроме того, тестирование лобных функций (батарея лобной дисфункции) подтвердило значимые отличия как врожденной, так и взрослой формы МД1 от контрольной группы.

Учитывая литературные данные о том, что для детской формы МД1 характерно более тяжелое течение по сравнению со взрослой, и отсутствие значимых различий между данными группами по результатам проведенного нейропсихологического тестирования, были проанализированы данные

пациентов возрастом младше 45 лет для более точного определения паттерна когнитивных изменений.

В таблице 17 показаны выявленные различия при сравнении обеих групп с контрольной, однако статистически значимой разницы между детской и взрослой группами не было выявлено.

Таблица 17 – Оценка разных доменов когнитивных функций у пациентов с детской и взрослой формой МД1 младше 45 лет по сравнению с контрольной группой

Шкалы	Детская МД1 n = 16 Me [Q1-Q3] (1)	Взрослая МД1 n = 16 Me [Q1-Q3] (2)	Контроль n = 16 Me [Q1-Q3] (0)	p	p, post-hoc
АСЕ-III (память)	23 [21;24]	24 [22;25]	25 [24;26]	<0,001	p ₀₋₁ < 0,001
Повторения обратной последовательности цифр	5 [4;5]	5 [5;7]	6 [6;7]	0,001	p ₀₋₁ = 0,001
Тест построения пути (ТМТ-В)	80 [71;142]	95 [70; 110]	51 [40;76]	0,001	p ₀₋₁ = 0,002 p ₀₋₂ = 0,022
Батарея лобной дисфункции	18 [17;18]	18 [17;18]	18 [18;18]	0,008	p ₀₋₂ = 0,009
Тест воспроизведение геометрических фигур Векслера	4 [3;4]	3 [3;4]	4 [4;4]	0,010	p ₀₋₂ = 0,009
АСЕ-III (беглость речи)	11 [9;12]	12 [10;12]	13 [13;14]	<0,001	p ₀₋₂ = 0,006

					$p_{0-1} < 0,001$
--	--	--	--	--	-------------------

Пояснения к таблице: ACE-III – Addenbrooke’s cognitive examination III (Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III).

И детская, и взрослая форма МД1 отличались от контрольной группы по субтесту Адденбрукской шкалы на беглость речи и по тесту построения пути, хотя между собой группы не отличались.

При оценке зрительно-пространственных и исполнительных функций с помощью теста воспроизведения геометрических фигур и батареи лобной дисфункции пациенты со взрослой формой МД1 статистически значимо отличались от контрольной группы в ($p = 0,009$ и $p = 0,009$, соответственно).

Пациенты с детской МД1 показали более низкие баллы по сравнению с контрольной группой при оценке памяти и исполнительных функций по субтесту Адденбрукской шкалы ($p < 0,001$) и тесту повторения обратной последовательности цифр ($p = 0,001$).

Степень тяжести мышечной слабости, оцененная с помощью шкалы MIRS, не была связана с выраженностью когнитивных нарушений (Таблица 18).

Таблица 18 – Оценка по когнитивным шкалам MoCa, MMSE, ACE-III в зависимости от балла по шкале MIRS у пациентов с МД1.

	Балл по MIRS					p
	1	2	3	4	5	
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
Балл по MoCa	27 [26-28]	28 [26-28]	26 [23-27]	25 [25-26]	23 [21-27]	0,058
MMSE	28 [27-28]	29 [28-30]	28 [27-29]	28 [26-29]	27 [25-28]	0,318

ACE-III (общий балл)	93 [82-93]	94 [92-97]	90 [86-96]	85 [83-92]	87 [79-93]	0,133
----------------------------	------------	------------	------------	------------	------------	-------

Пояснения к таблице: MIRS – Muscular Impairment Rating Scale (шкала оценки мышечных нарушений), MoCa – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций), MMSE – Mini-Mental State examination (Краткая шкала оценки психического статуса), ACE-III – Addenbrooke's cognitive examination III (Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III).

Была выявлена отрицательная корреляция между длительностью заболевания и всеми основными когнитивными шкалами: Адденбрукской шкале ($R = -0,472$, $p = 0,000$), MMSE ($R = -0,422$, $p = 0,000$), Монреальской шкале ($R = -0,512$, $p = 0,000$), а также по тесту запоминания 10 слов ($R = -0,409$, $p = 0,001$) и батарее лобных тестов ($R = -0,335$, $p = 0,009$). Корреляция с возрастом пациентов выявлена только по тесту запоминания 10 слов ($R = -0,263$, $p = 0,017$) и батарее лобных тестов ($R = -0,295$, $p = 0,007$).

Проведенное исследование эмоционального статуса пациентов с МД1 выявило характерный профиль аффективных нарушений, характеризующийся выраженным преобладанием апатии (81,7%) над депрессивными (26,7%) и тревожными (13,3%) расстройствами. Примечательно, что сравнительный анализ между различными формами заболевания и контрольной группой не выявил статистически значимых различий по показателям депрессии и тревожности.

Несмотря на отсутствие статистической значимости, наблюдались определенные тенденции в распределении эмоциональных нарушений: пациенты с врожденной формой демонстрировали относительно меньшую частоту тревожно-депрессивной симптоматики по сравнению с детской и взрослой формами МД1, которые, в свою очередь, имели сходные показатели. Важно отметить, что апатия сохраняла свою высокую распространенность независимо от формы заболевания, что подчеркивает ее ключевую роль в эмоциональном статусе пациентов с МД1.

Все исследуемые формы МД1 демонстрировали статистически значимо более высокие показатели апатии по сравнению с контрольной группой, однако значимых различий между формами заболевания выявлено не было. Следует отметить, что частота выявления апатии составляла 50% при взрослой форме против 75% при врожденной и детской форме МД1 (Рисунок 11).

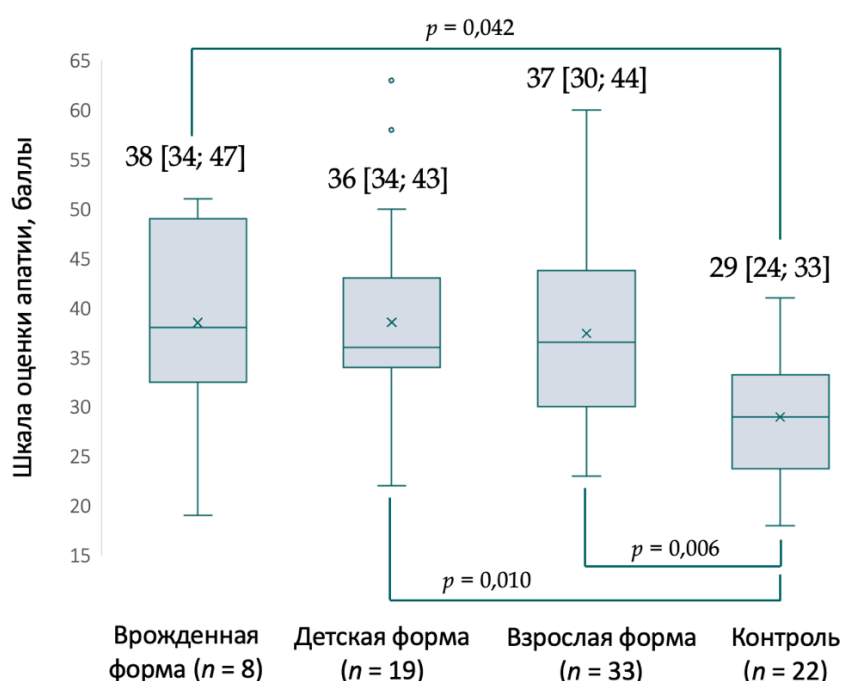


Рисунок 11 – Сопоставление различных форм заболевания с контролей по шкале оценки апатии по результатам непараметрического метода с использованием критерия Краскала-Уоллиса.

Выявлена взаимосвязь между когнитивными и эмоциональными нарушениями. Так, обнаружена обратная корреляция между количеством баллов по шкале апатии и всем основным когнитивным шкалам: Адденбрукской шкале ($R = -0,433$, $p = 0,000$), MMSE ($R = -,380$, $p = 0,000$), Монреальской шкале ($R = 0-,420$, $p = 0,000$), а также по тесту запоминания 10 слов ($R = -0,441$, $p = 0,000$). Также выявлена взаимосвязь между наличием депрессии и когнитивным дефицитом: продемонстрирована корреляция между баллом по субшкале депрессии HADS и Монреальской шкалой ($R =$

-0,227, $p = 0,044$) и батареей лобных тестов ($R = -0,353$, $p = 0,001$), а также корреляция между баллом по шкале депрессии Гамильтона и батареей лобных тестов ($R = -0,336$, $p = 0,002$) (Приложение 1). При этом, эмоциональные изменения не были взаимосвязаны со степенью тяжести мышечной слабости пациентов (Таблица 19).

Таблица 19 – Взаимосвязь эмоциональных нарушений, оцененных по специализированным опросникам и шкалам и мышечной силы по шкале MIRS у взрослых пациентов с МД1

	Балл по MIRS					p
	1	2	3	4	5	
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
Шкала депрессии Гамильтона	4 [1-6]	5 [0-6]	4 [2-9]	7 [5-9]	6 [3-9]	0,543
HADS (депрессия)	3 [1-7]	5 [1-8]	5 [4-9]	9 [5-11]	8 [4-13]	0,079
HADS (тревога)	5 [3-11]	2 [1-5]	3 [1-5]	4 [3-5]	6 [3-7]	0,149
Шкала апатии	35 [27-48]	36 [30-42]	37 [29-44]	36 [32-44]	41 [36-51]	0,579

Пояснения к таблице: HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии), MIRS – Muscular Impairment Rating Scale (шкала оценки мышечных нарушений).

3.8.2 Нарушения развития и эмоциональные нарушения у пациентов детского возраста с МД1

Всего в исследовании участвовали 13 детей, 6 из которых с врожденной и 7 детской формой МД1. В исследование вошли 5 мальчиков и 8 девочек, средний возраст которых на момент исследования был $11,1 \pm 4,8$ лет. Средний возраст дебюта МД1 пациентов с детской формой составил $8,3 \pm 3,4$ лет. Средняя длительность заболевания детей с врожденной формой

была $8,2 \pm 4,4$ лет, а пациентов с дебютом МД1 в детском возрасте – $5,7 \pm 3,8$ лет.

У 5 (83,3%) из 6 пациентов с врожденной формой МД1 отмечалось нарушение развития в психо-речевой сфере. У 2 (33,3%) пациентов с врожденной формой МД1 на основании клинического осмотра была выявлена умственная отсталость (Таблица 20). Двое детей демонстрировали нарушение развития экспрессивной и рецептивной речи и языка. Этим 4 детям не удалось провести оценку по когнитивным шкалам из-за коммуникативных нарушений. На основании диагностических критериев DSM-V расстройство аутистического спектра было выявлено у 1 (16,7%) пациента.

Таблица 20 – Распределение нарушений развития у детей с разными формами МД1

	Врожденная МД1	Детская МД1
Нарушение развития речи и языка	33,3 (2)	0
РАС	16,7% (1)	0
Интеллектуальная недостаточность	33,3 (2)	0
СДВГ (невнимательный тип)	16,7% (1)	57,1% (4)

Пояснения к таблице: РАС – расстройство аутистического спектра, СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности.

Две девочки успешно обучались в общеобразовательной школе. Им удалось оценить память с помощью теста запоминания 10 слов Лурия, одна из которых продемонстрировала высокий балл, а другая не набрала достаточное количество баллов. У пациентки, не справившейся с тестом на оценку памяти, был диагностирован СДВГ, поэтому нельзя в полной мере определить за счет нарушения исполнительных функций или снижения памяти пациентка набрала низкий балл. При оценке у 2 пациенток зрительно-пространственных и исполнительных функций с использованием

теста воспроизведения геометрических фигур Векслера: пациентка, не справившаяся с тестом на оценку памяти, получила более низкий балл.

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

Несмотря на частое описание интеллектуальных нарушений среди пациентов с детской формой МД1, все пациенты из данной группы демонстрировали удовлетворительные показатели в социальной, бытовой и учебной сферах. При оценке памяти с помощью теста запоминания 10 слов Лурия все пациенты с дебютом МД1 в детском возрасте продемонстрировали удовлетворительные результаты. При оценке зрительно-пространственных и исполнительных функций с помощью теста воспроизведения геометрических фигур все дети справились с заданием.

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

3.9 Результаты МРТ головного мозга пациентов с МД1

3.9.1 Результаты МРТ головного мозга взрослых пациентов с МД1

МРТ головного мозга проведено 54 пациентам с МД1. Данные нейровизуализации показали наличие изменения МР-сигнала от белого вещества головного мозга у 41 (75,9%) пациента. Наиболее часто очаги локализовались в лобных отделах (44,4%), чуть реже – в теменных (38,9%) и височных (33,3%). Интересно, что характерный для МД1 паттерн в виде диффузного вовлечения белого вещества височных отделов обнаружен лишь у 5 (9,3%) пациентов: у 3 со взрослой, у 1 с детской и у 1 врожденной формой МД1 (Рисунок 12).

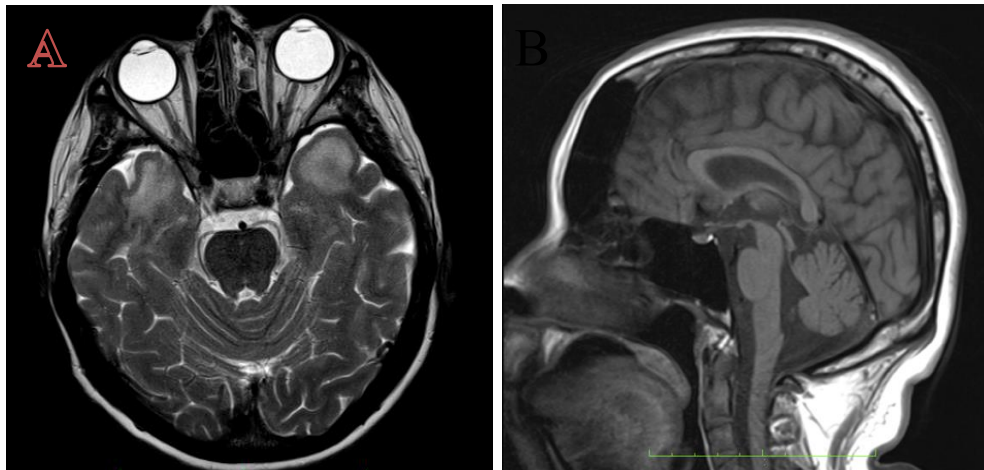


Рисунок 12 – А - Аксиальный срез головного мозга на T2 ВИ. Характерный паттерн изменения МР-сигнала от белого вещества височных долей у пациента с МД1. В - Сагиттальный срез головного мозга на T2 ВИ. Фронтальный гиперостоз у пациентки с врожденной формой миотонической дистрофии 1 типа.

У 8 (14,8%) пациентов очаги локализовались в затылочных долях. У 39 (72,2%) пациентов очаги также выявлялись в перивентрикулярной области. Гиперинтенсивность белого вещества головного мозга оценивалась с помощью шкалы Фазекас (Fazekas). У 21 (38,9%) пациента выявлены изменения 1 стадии, у 15 (27,8%) – 2 стадии, а у 3 (5,6%) изменения достигли 3 стадии. При этом, взаимосвязи между изменением МР-сигнала от белого вещества головного мозга и когнитивными и эмоциональными изменениями, возрастом, формой и длительностью МД1 не выявлено (Приложение 2).

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

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

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

Между степенью атрофии серого вещества головного и эмоциональными нарушениями обнаружена взаимосвязь. Так выявлена прямая корреляция между баллом по шкале МТА и баллом по шкале депрессии Гамильтона ($R = 0,373$, $p = 0,006$) и шкале апатии ($R = 0,334$, $p = 0,016$), а также между баллом по шкале GCA и апатией ($R = 0,427$, $p = 0,001$) (Приложение 3).

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

3.9.2 Результаты МРТ головного мозга у детей с МД1

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

Лишь у 2 (28,6%) пациентов с детской формой обнаружены гиперинтенсивные очаги в перивентрикулярной области и лобных отделах головного мозга по МРТ. Характерного для МД1 паттерна изменения МР-

сигнала от белого вещества височных отделов не выявлено ни у одного пациента с дебютом заболевания в детском возрасте.

Признаки атрофии серого вещества головного мозга при оценке по шкале GCA выявлены у 66,7% пациентов с врожденной формой. Для пациентов с детской формой не было характерно поражение серого вещества.

При оценке нарушений развития у детей с МД1 с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок не было обнаружено взаимосвязи с атрофией коры по шкале GCA ($p=0,079$). По результатам однофакторного дисперсионного анализа также не обнаружено взаимосвязи между наличием нарушений развития и выраженностью изменения МР-сигнала от белого вещества, оцененной по Fazekas ($p=0,064$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Распределение пациентов детского возраста по степени гиперинтенсивности белого вещества по Fazekas в зависимости от наличия нарушений развития

		Наличие нарушения развития	
		Нет нарушений развития	Есть нарушения развития
Степени ГИБВ	0	4	4
по Fazekas	1	0	5

Пояснения к таблице: ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества головного мозга.

3.10 Повышенная дневная сонливость, утомляемость и расстройства сна у пациентов с МД

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

Проведена оценка 48 взрослых пациента, из которых 19 (39,6%) женщин и 29 (60,4%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $39,8 \pm 11,2$ лет, а средняя длительность заболевания – $16,4 \pm 10,4$. Среди

обследуемых было 4 (8,3%) пациента с врожденной, 13 (27,1%) пациентов с детской и 31 (65,6%) пациент со взрослой формой МД1.

Ожирение 1 степени имело место у 7 (14,6%) пациентов, СД 2 типа диагностирован четверым (8,3%). Нарушений функции щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз) не обнаружены ни у одного. У 29 (60,4%) пациентов при общеклиническом осмотре выявлено нарушение прикуса и аномалии строения нижней челюсти.

Для определения риска развития СОАС все пациенты были протестированы с помощью опросника STOP-BANG. СОАС высокого риска выявлен у 3 (6,2%), среднего риска – у 14 (29,2%), низкого – у 31 (64,6%). ПСГ подтвердила наличие СОАС у всех пациентов со средним и высоким риском, а у пациентов с низким риском СОАС выявлен у 18 (37,5%) пациентов (Рисунок 13).

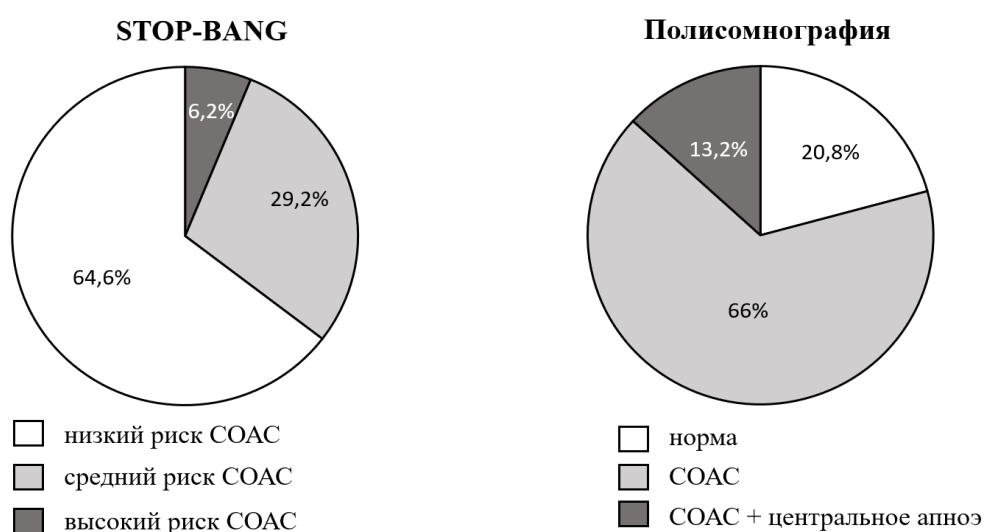


Рисунок 13 – Распределение ночного апноэ согласно данным опросника STOP-BANG и по результатам ПСГ.

ПСГ выявила высокую распространенность нарушений дыхания во сне, а именно СОАС. Согласно полученным данным, СОАС был верифицирован у 79,2% обследованных, что существенно превышает

популяционные показатели. Примечательно, что у 5 (13,2%) пациентов обструктивные нарушения сочетались с центральными апноэ. СОАС легкой степени выраженности, при котором индекс апноэ-гипопноэ находится в пределах от 5 до 14, диагностирован 12 (31,6%) пациентам, средней при индексе апноэ-гипопноэ от 15 до 29 – у 15 (39,5%), тяжелой при индексе апноэ-гипопноэ более 29 – у 11 (28,9%). Среди пациентов с СОАС у 12 (31,6%) также обнаружена ночная гипоксемия. У 10 (26,3%) пациентов СОАС сочетался с REM-зависимым апноэ сна, а у 15 (39,5%) – с позиционно-зависимым. Длительность заболевания не влияла на наличие и тяжесть ночного апноэ (Таблица 22).

Таблица 22 – Оценка влияния длительности заболевания на ночное апноэ у взрослых пациентов с МД1

	Нет апноэ	Есть апноэ	p
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
Длительность заболевания	13 [7-15]	12 [6-22]	0,718

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

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

Наличие ночного апноэ не влияло на когнитивный и эмоциональный статус пациентов (Таблица 23).

Таблица 23 – Влияние синдрома обструктивного апноэ сна на когнитивный и эмоциональный статус взрослых пациентов с МД1

	Синдром обструктивного апноэ сна		p
	Нет	Есть	
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
АСЕ-III (общий балл)	95 [88-97]	90 [84-93]	0,070
MMSE	29 [28-30]	28 [26-29]	0,082
MoCa	27 [26-28]	26 [24-27]	0,235
Тест Лурии (через час)	10 [8-10]	9 [8-9]	0,144
Батарея лобных тестов	18 [18-18]	17 [17-18]	0,222
Шкала апатии	33 [27-42]	36 [32-43]	0,539
Шкала депрессии Гамильтона	5 [1-9]	5 [3-8]	0,678
Балл по шкале тревоги Бека	11 [3-14]	8 [4-17]	0,960
HADS (тревога)	4 [3-6]	3 [1-6]	0,621
HADS (депрессия)	5 [2-10]	5 [4-9]	0,772

Пояснения к таблице: MoCa – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций), MMSE – Mini-Mental State examination (Краткая шкала оценки психического статуса), АСЕ-III – Addenbrooke's cognitive examination III (Аddenбрукская шкала оценки когнитивных функций III), HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии).

Бульбарные нарушения, аномалии строения нижней челюсти и прикуса наряду со слабостью мышц сгибателей и разгибателей шеи по шкале MRS и общей мышечной слабостью по шкале MIRS значимо не влияли на наличие ночного апноэ (Приложение 4).

При этом выявлена взаимосвязь между степенью тяжести СОАС и выраженностью мышечной слабости, которая была оценена по шкале MIRS

($p = 0,035$), и слабостью мышц шеи, которая оценивалась по шкале MRS ($p = 0,006$) (Таблица 24).

Таблица 24 – Влияние мышечной слабости по шкале MIRS и MRC, бульбарных нарушений и нарушений прикуса на степень выраженности синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых пациентов с МД1

	Степень синдром обструктивного апноэ сна			Хи-квадрат Пирсона
	Легкая 12	Средняя 13	Тяжелая 7	
Бульбарные нарушения	5	7	6	0,187
MRC (разгибатели шеи)				0,548
3	1	3	0	
4	4	5	4	
5	7	5	3	
MRC (сгибатели шеи)				0,006
1	1	6	0	
2	3	4	1	
3	4	1	3	
4	0	1	3	
5	4	1	0	
MIRS				0,035
1	2	0	0	
2	2	2	1	
3	6	1	4	
4	2	3	1	
5	0	7	1	
Нарушение прикуса	5	11	4	0,092

Пояснения к таблице: MRC – Medical Research Council (шкала оценки мышечной силы), MIRS – Muscular Impairment Rating Scale (шкала оценки мышечных нарушений).

Нарушения структуры сна у пациентов с МД1 включают увеличение продолжительности первой стадии, уменьшение второй стадии сна и снижение индекса эффективности сна. Различий в архитектуре сна между разными формами заболевания не обнаружено (Таблица 25).

Таблица 25 – Архитектура сна взрослых пациентов в зависимости от формы МД1

	Форма МД1			p
	Врожденная Me [Q1-Q3]	Детская Me [Q1-Q3]	Взрослая Me [Q1-Q3]	
1 стадия сна, %	11,5 [8,9-12,6]	14,2 [9,8-21,1]	14,7 [11,9-24,1]	0,230
2 стадия сна, %	27,6 [26,2-28,3]	36,4 [28,5-43,4]	36,4 [32,9-41,3]	0,057
REM-стадия сна, %	23,4 [22,2-30,0]	23,4 [15,3-26,0]	22,0 [18,0-25,2]	0,676
Глубокая стадия сна, %	39,7 [30,9-41,2]	23,0 [19,9-29,0]	22,0 [17,2-28,0]	0,055
Латентность ко сну (мин)	19 [16-21]	11 [6-24]	15 [8-28]	0,366

Длительность заболевания значимо не влияли на архитектуру сна пациентов МД1. Возраст пациентов влиял только на представленность глубокой стадии сна ($R = -0,330$, $p = 0,038$), что в целом характерно для общей популяции (Приложение 5).

Не было получено корреляции между архитектурой сна, уровнем сатурации кислорода, эпизодами десатурации и когнитивными и эмоциональными нарушениями. Обнаружена прямая корреляция между баллом по шкале функциональной активности DM-Activ и уровнем насыщения крови кислородом ($R = 0,385$, $p = 0,014$) (Приложение 6).

Не выявлено взаимосвязей между нарушениями архитектуры сна, уровнем сатурации кислорода в крови, наличием эпизодов десатурации и ПДС и утомляемостью (Приложение 7).

В таблице 26 продемонстрированы отличия в показателях длительности фаз при СОАС и без него. При наличии СОАС наблюдалось удлинение первой стадии сна и увеличение индекса микроактивации.

Таблица 26 – Оценка архитектуры сна у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и без него

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

Ночная гипоксемия также влияла на структуру сна (Таблица 27). При наличии ночной гипоксемии увеличивалась длительность первой стадии сна и индекс микроактивации, и снижался индекс эффективности сна.

Таблица 27 – Оценка архитектуры сна у пациентов с ночной гипоксемией и без нее

Шкала оценки	Ночная гипоксемия		Р
	Нет	Есть	
Длительность 1 стадии, %	12,7 [10,3; 15,6]	21,3 [18,4; 25,7]	0,004

Шкала оценки	Ночная гипоксемия		Р
	Нет	Есть	
Длительность 2 стадии, %	36,2 [28,2; 40,8]	34,4 [28,3; 41,5]	0,779
Длительность REM стадий сна, %	23,5 [18,9; 25,4]	21,0 [18,30; 26,3]	0,990
Глубокие стадии сна, %	25,5 [20,0; 33,5]	23,0 [16,2; 25,6]	0,137
Индекс эффективности сна, %	88,4 [74,3; 93,7]	75,2 [64,5; 85,1]	0,016
Индекс микроактивации, %	21,3 [16,2; 28,4]	35,9 [29,7; 41,9]	0,000

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

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

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

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

Наличии ночного апноэ и гипоксемии не влияло на результаты шкал ESS и FSS (Таблица 28 и 29).

Таблица 28 – Оценка влияния ночного апноэ на выраженность дневной сонливости и утомляемости, оцененных по шкале ESS и FSS, соответственно

	Синдром обструктивного апноэ сна		р
	Нет	Есть	
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
Балл по шкале ESS	9 [2-11]	8 [4-13]	0,702
Балл по шкале FSS	29 [20-63]	40 [24-52]	0,842

Пояснения к таблице: ESS – Epworth Sleep Scale (шкала сонливости Эпворта), FSS – Fatigue Severity Scale (шкала градации степени тяжести усталости).

Таблица 29 – Оценка влияния ночной гипоксемии на выраженность дневной сонливости и утомляемости, оцененных по шкале ESS и FSS, соответственно

	Ночная гипоксемия		р
	Нет	Есть	
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
Балл по шкале ESS	8 [3-11]	12 [8-13]	0,198
Балл по шкале FSS	31 [21-57]	44 [40-55]	0,454

Пояснения к таблице: ESS – Epworth Sleep Scale (шкала сонливости Эпворта), FSS – Fatigue Severity Scale (шкала градации степени тяжести усталости).

Пациенты с сопутствующими метаболическими нарушениями чаще испытывают ПДС и утомляемость: выявлена корреляция между СД 2 типа с баллом по шкале ESS и FSS ($p = 0,023$ и $p = 0,018$, соответственно) (Таблица 30).

Таблица 30 – Влияние сопутствующего сахарного диабета на выраженность дневной сонливости и утомляемости, оцененных по шкале ESS и FSS, соответственно

	Сахарный диабет		р
	Нет	Есть	
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
FSS	31 [22-52]	54 [42-63]	0,018

	Сахарный диабет		p
	Нет	Есть	
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
ESS	8 [3-11]	13 [11-15]	0,023

Пояснения к таблице: ESS – Epworth Sleep Scale (шкала сонливости Эпворта), FSS – Fatigue Severity Scale (шкала градации степени тяжести усталости).

Наличие избыточной массы тела у пациентов с МД1 оказывала влияние на утомляемость по шкале FSS ($p = 0,023$), при этом взаимосвязи с ПДС выявлено не было (Таблица 31).

Таблица 31 – Влияние сопутствующей повышенной массы тела на выраженность дневной сонливости и утомляемости, оцененных по шкале ESS и FSS, соответственно

	Наличие повышенной массы тела		p
	Нет	Есть	
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
FSS	29 [21-47]	42 [27-60]	0,023
ESS	8 [3-11]	8 [3-12]	0,066

Пояснения к таблице: ESS – Epworth Sleep Scale (шкала сонливости Эпворта), FSS – Fatigue Severity Scale (шкала градации степени тяжести усталости).

Повышенная утомляемость, оцененная с помощью шкалы FSS, положительно коррелирует с баллом по шкале тревоги Бека ($R = 0,581$, $p = 0,000$), депрессии Гамильтона ($R = ,606$, $p = 0,000$), субтесту ГШТД для тревоги ($R = 0,382$, $p = 0,021$) и депрессии ($R = 0,800$, $p = 0,000$). Между ПДС, оцененной с помощью шкалы Эпворта выявлена корреляция только с баллом по шкале тревоги Бека ($R = 0,367$, $p = 0,022$) (Приложение 8).

3.10.2 Повышенная дневная сонливость, утомляемость и расстройства сна детей с МД1

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

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

Проведенная ПСГ у детей с МД1 ($n = 9$) выявило комплекс нарушений сна, демонстрирующих значительное сходство с таковыми у взрослых пациентов. Наиболее выраженные изменения включали патологическую реорганизацию структуры сна, проявляющуюся достоверным увеличением относительной продолжительности 1-й стадии NREM-сна, уменьшением представленности 2-й стадии NREM-сна и снижением индекса эффективности сна. Респираторные нарушения во сне были зарегистрированы у 7 (78%) обследованных детей, при этом во всех случаях отмечался СОАС легкой степени. У 3 (33%) пациентов обструктивные нарушения сочетались с REM-зависимыми дыхательными расстройствами, а у 2 (22%) наблюдались дополнительные эпизоды центрального апноэ (Рисунок 14).

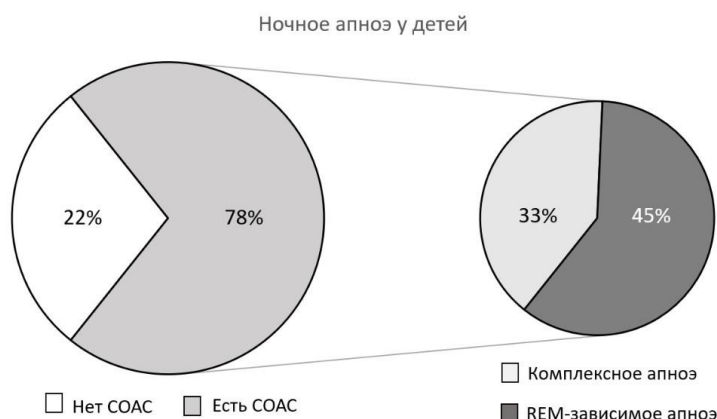


Рисунок 14 – Распределение ночного апноэ у детей с МД1.

Проведенное исследование выявило особенности клинических проявлений МД1 в детской возрастной группе ($n = 9$). Согласно полученным данным, у подавляющего большинства обследованных пациентов (89%) отмечались минимальные проявления мышечных нарушений, соответствующие 2 баллам по шкале MIRS. Лишь в одном случае (11%) была зарегистрирована умеренно выраженная симптоматика (4 балла по MIRS), что свидетельствует о преимущественно легком течении заболевания в данной возрастной категории. Параллельная оценка нарушений сна показала, что у 22% детей ($n = 2$) отсутствовали какие-либо признаки расстройств сна, в то время как у остальных 78% пациентов ($n = 7$) были выявлены различные нарушения сна.

3.11 Оценка качества жизни у взрослых пациентов с МД1

Качество жизни и функциональная активность были оценены с помощью специализированных опросников и шкал у 59 взрослых пациентов с МД1. Среди обследуемых было 35 (59,3%) пациентов с дебютом МД1 во

взрослом возрасте, 16 (27,1%) пациентов – с дебютом заболевания в детском возрасте, 8 (13,6%) – с врожденной МД1. Средняя продолжительность заболевания составила $15 \pm 10,8$ лет.

Различные формы заболевания значимо не отличались между собой при оценке качества жизни с помощью различных опросников (Таблица 32).

Таблица 32 – Оценка по опросникам качества жизни SF-36 и INQoL и шкале функциональной активности пациентов с МД1 в зависимости от формы заболевания

	Форма заболевания			Р
	Врожденная	Детская	Взрослая	
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
Шкала активности DM1-Activ	43 [34-45]	46 [41-50]	42 [31-47]	0,152
INQoL	14 [7-32]	27 [6-47]	37 [13-57]	0,230
SF-36 (физическое функционирование)	40 [34-46]	52 [40-54]	45 [27-53]	0,145
SF-36 (психическое функционирование)	48 [42-53]	52 [44-56]	45 [39-55]	0,448

Пояснения к таблице: SF-36 – 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study (Краткая форма оценки здоровья), INQoL – Individualized Neuromuscular Quality of Life (индивидуальный опросник качества жизни для пациентов с нервно-мышечными заболеваниями), DM1-Activ – шкала функциональной активности при МД1.

Статистический анализ выявил достоверную корреляцию между степенью мышечных нарушений (по шкале MIRS) и показателями физического функционирования пациентов (по опроснику SF-36) с высоким уровнем значимости ($p = 0,000$), но не с психическим (Таблица 33).

Таблица 33 – Влияние мышечных симптомов, оцененных по шкале MIRS на качество жизни и функционирование пациентов с МД1

	Балл по MIRS					p	p, post-hoc
	1	2	3	4	5		
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]		
Шкала активности DM1-Activ	50 [49-50]	50 [46-50]	43 [34-45]	35 [28-45]	30 [17-42]	0,000	$p_{1-3} = 0,020$ $p_{2-3} = 0,002$ $p_{1-4} = 0,004$ $p_{2-4} = 0,000$ $p_{1-5} = 0,000$ $p_{2-5} = 0,000$ $p_{3-5} = 0,041$
INQoL	1 [0-19]	7 [2-14]	37 [22-56]	47 [33-49]	50 [38-61]	0,000	$p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{1-4} = 0,010$ $p_{2-4} = 0,003$ $p_{1-5} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{2-5} = 0,000$
SF-36 (физическое функционирование)	56 [49-57]	54 [53-55]	45 [38-48]	40 [35-43]	28 [20-41]	0,000	$p_{1-3} = 0,044$ $p_{5-3} = 0,035$ $p_{1-4} = 0,011$ $p_{2-4} = 0,001$ $p_{1-5} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,004$ $p_{2-5} = 0,000$
SF-36 (психическое функционирование)	49 [32-55]	52 [51-60]	44 [39-55]	46 [45-53]	39 [28-45]	0,063	

Пояснения к таблице: MIRS – Muscular Impairment Rating Scale (шкала оценки мышечных нарушений), SF-36 – 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study (Краткая форма оценки здоровья), INQoL – Individualized Neuromuscular Quality of Life

(индивидуальный опросник качества жизни для пациентов с нервно-мышечными заболеваниями), DM1-Activ – шкала функциональной активности при МД1.

Также у пациентов с более выраженной мышечной слабостью по шкале MIRS были более высокие баллы по опроснику INQoL ($p = 0,000$), что свидетельствует о более низком качестве жизни. Обнаружена взаимосвязь между баллом по шкале MIRS и опроснику DM1-Active ($p = 0,000$): пациенты с более выраженной мышечной слабостью имели более низкую функциональную активность (Таблица 29).

Мышечная слабость согласно шкале MIRS была связана с повышенной утомляемостью, оцененной по опроснику FSS ($p = 0,002$), в отличие от ПДС (Таблица 34).

Таблица 34 – Взаимосвязь мышечной слабости, оцененной по шкале MIRS и повышенной дневной сонливости и утомляемости согласно шкалам ESS и FSS, соответственно

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

Пояснения к таблице: MIRS – Muscular Impairment Rating Scale (шкала оценки мышечных нарушений), ESS – Epworth Sleep Scale (шкала сонливости Эпворта), FSS – Fatigue Severity Scale (шкала градации степени тяжести усталости).

И повышенная утомляемость, и ПДС нарушали качество жизни пациентов (Таблица 35). Обнаружена обратная корреляция между баллами по шкале FFS и ESS и результатами опросника SF-36, а также прямая корреляция между баллами по шкале FFS и ESS и опросником INQoL.

Таблица 35 – Взаимосвязь показателей дневной сонливости и повышенной утомляемости с опросниками качества жизни

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

Пояснения к таблице: SF-36 – 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study (Краткая форма оценки здоровья), INQoL – Individualized Neuromuscular Quality of Life (индивидуальный опросник качества жизни для пациентов с нервно-мышечными заболеваниями), ESS – Epworth Sleep Scale (шкала сонливости Эпворта), FFS – Fatigue Severity Scale (шкала градации степени тяжести усталости).

Более низкий балл по шкале функциональной активности (DM-Activ) и более высокий балл по шкале MIRS, оценивающий выраженность мышечных симптомов, были ассоциированы с большей выраженностью утомляемости по FFS и DM-Activ ($R = -0,531, p < 0,001$) (Рисунок 15).

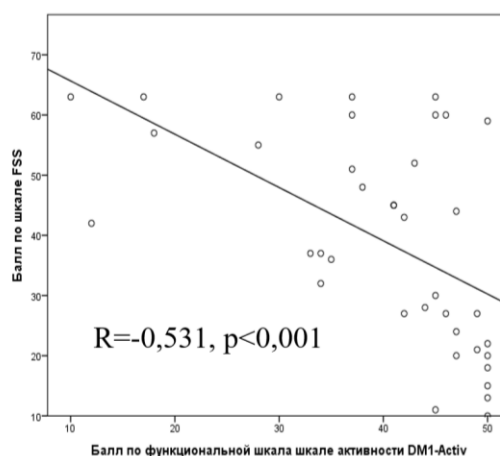


Рисунок 15 – Взаимосвязь повышенной утомляемости, оцененной по шкале FSS, и функционального статуса пациентов с МД1 согласно DM-Activ.

Выявлена корреляция между длительностью заболевания и баллам по опроснику INQoL ($R = 0,277$, $p = 0,034$), DM1-Active ($R = -0,424$, $p = 0,001$), SF-36 (физическое функционирование) ($R = -0,446$, $p = 0,001$). В свою очередь, функциональная активность пациентов статистически значимо отражалась на качестве жизни пациентов (Приложение 9). Таким образом, длительность заболевания влияла на качество жизни и физическое функционирование пациентов, но не влияла на психическое функционирование пациентов.

Связи когнитивных нарушений с качеством жизни пациентов не обнаружено, однако была показана связь показателей эмоционального статуса со шкалами оценки общего благополучия пациентов (Таблица 36).

Таблица 36 – Влияние эмоциональных нарушений на качество жизни

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

Пояснения к таблице: HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии), SF-36 – 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study (Краткая форма оценки здоровья), INQoL – Individualized Neuromuscular Quality of Life (индивидуальный опросник качества жизни для пациентов с нервно-мышечными заболеваниями).

Полученные данные показывают, что эмоциональные нарушения значительно снижали физическое и психическое функционирование пациентов, а также негативно влияли на качество жизни пациентов с МД1.

3.12 Клинические примеры

3.12.1 Клинический случай №1

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует классический случай врожденной формы МД1 у пациентки А. 14 лет, иллюстрирующий характерный феномен антиципации при материнской передаче патологического аллеля *DMPK*. Заболевание манифестировало в неонатальном периоде типичным симптомокомплексом, включающим синдром «вялого ребенка», бульбарные нарушения (гипотония, слабость крика, нарушение сосания), двустороннюю эквиноварусную деформацию стоп (Рисунок 16), гидроцефалию и хроническую констипацию, что потребовало проведения дифференциальной диагностики с другими врожденными нервно-мышечными заболеваниями.



Рисунок 16 – Внешний вид пациентки А. 14 лет с врожденной формой миотонической дистрофии 1 типа. А, С – деформация грудной клетки, сколиотическая деформация позвоночника, крыловидные лопатки, деформация стоп; В – множественные микроаномалии развития.

Последующее развитие пациентки характеризовалось задержкой моторного развития (самостоятельная ходьба достигнута лишь к 19 месяцам) и когнитивными нарушениями, что в совокупности с прогрессирующей мышечной слабостью и характерными фенотипическими особенностями (долихоцефалия, гипомимия, гипотрофия височных мышц, "карпий рот" с V-образной верхней губой, седловидная переносица, гипертелоризм) позволило заподозрить врожденную форму МД1, которая была подтверждена молекулярно-генетическим исследованием (выявление патологической экспансии СТG-повторов в гене *DMPK*) в возрасте 7 лет.

К 14-летнему возрасту у пациентки сформировался развернутый мультисистемный симптомокомплекс, включающий: неврологические нарушения (генерализованная гипотония, бульбарные расстройства - дизартрия, дисфония, дисфагия); тяжелые ортопедические осложнения (сколиоз грудопоясничного отдела, деформация грудной клетки, сохраняющаяся эквиноварусная деформация стоп); кардиореспираторные нарушения (АВ-блокада I степени, блокада ножек пучка Гиса, снижение ЖЁЛ до 50%, СОАС легкой степени); нейрокогнитивный дефицит (СДВГ невнимательного типа, подтвержденная МРТ-изменениями белого вещества в лобных долях и перивентрикулярных зонах (Рисунок 17)); а также другие системные проявления (хронический запор, нутритивная недостаточность тяжелой степени, миопический астигматизм).

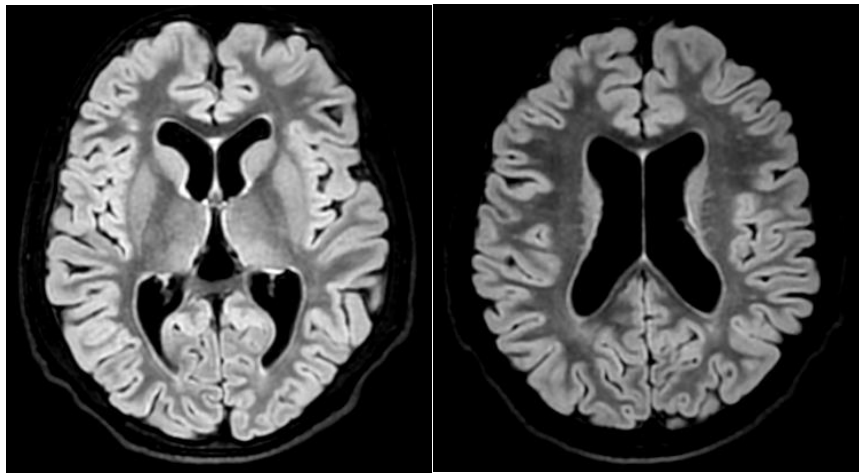


Рисунок 17 – Аксиальные срезы МРТ головного мозга в режиме T2-FLAIR ВИ у пациентки А.: мелкие очаги в лобной и перивентрикулярной области, расширение боковых и третьего желудочка.

Особый научный интерес представляет семейный анамнез: у матери пациентки (44 года) заболевание дебютировало в 30-летнем возрасте с миотонии кистей и было диагностировано только после выявления врожденной формы у дочери. В клинической картине матери отмечаются типичные проявления взрослой формы МД1 (миотония, слабость шеи, гиперсомния, гастроинтестинальные нарушения), а также характерные изменения белого вещества на МРТ головного мозга (Рисунок 18).

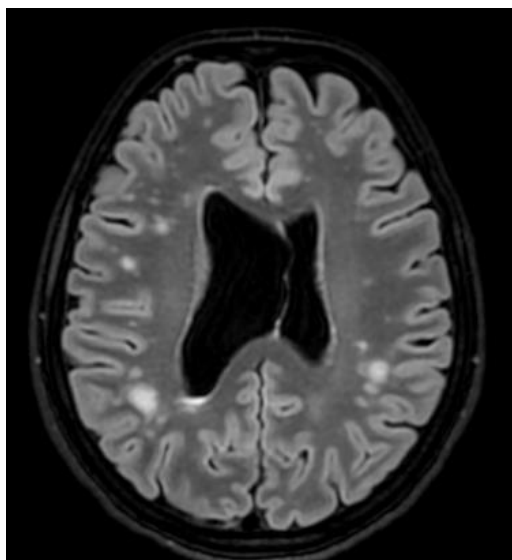


Рисунок 18 – Аксиальный срез МРТ головного мозга в режиме T2-FLAIR ВИ у матери пациентки А. 44 лет: многоочаговое изменение МР-сигнала от белого вещества головного мозга, ассиметричное расширение боковых желудочков.

Представленный клинический случай демонстрирует каноническое проявление феномена антиципации при материнской передаче мутации в гене *DMPK*, характеризующееся прогрессирующим нарастанием экспансии СТГ-повторов и соответствующей градацией тяжести клинических проявлений в последующих поколениях. Одновременно наблюдение раскрывает присущий МД1 выраженный клинический полиморфизм, проявляющийся вариабельностью возрастных форм, неоднородностью системных поражений и дифференциальной скоростью прогрессирования заболевания. Эти данные получают особую клиническую значимость, подтверждая необходимость организации специализированной мультидисциплинарной помощи, объединяющей усилия неврологов, генетиков, кардиологов, сомнологов и реабилитологов для разработки персонализированных алгоритмов диагностического мониторинга, терапевтического вмешательства и медико-генетического консультирования, направленных на оптимизацию ведения пациентов и улучшение их прогноза.

3.12.2 Клинический случай №2

У пациентки А. 26 лет со взрослой формой МД1 заболевание дебютировало 4 года назад с появления миотонии мышц кистей. На момент включения в исследования прогрессирования симптоматики не отмечалось. В неврологическом статусе кроме миотонии кистей и языка отклонений не выявлено. Очаговой неврологической симптоматики не обнаружено. По результатам нейропсихологического тестирования пациентка демонстрировала отсутствие эмоциональных и когнитивных нарушений

(МоСа – 28 баллов, MMSE 29 баллов, ACE-III – 97 баллов). Однако при проведении нейровизуализации обнаружено многоочаговое изменение МР-сигнала от белого вещества головного мозга (Рисунок 19).

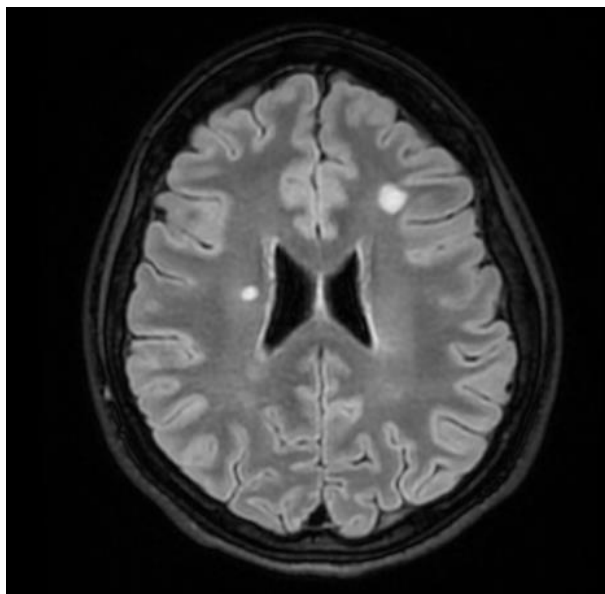


Рисунок 19 – Аксиальный срез МРТ головного мозга в режиме T2-FLAIR у пациентки А.: очаги в лобной и перивентрикулярной области.

Первоначально подобные очаги ошибочно были приняты за МР-картину рассеянного склероза.

Данный клинический случай демонстрирует диссоциацию между клинической картиной и результатами нейровизуализации.

3.12.3 Клинический случай №3

Данное клиническое наблюдение представляет уникальный случай МД1 у монозиготных близнецов, демонстрирующий выраженный фенотипический полиморфизм при идентичном генетическом дефекте. Молекулярно-генетическое исследование, проведенное в 19-летнем возрасте, подтвердило диагноз у обоих сибсов, выявив патологическую экспансию СТГ-повторов в гене *DMPK*. Особый интерес представляет

дискордантность клинических проявлений: у пациентки Л. отмечалась врожденная форма заболевания с дебютом по типу синдрома «вялого ребенка» и выраженной бульбарной симптоматикой, тогда как у ее сестры-близнеца (пациентка В.) заболевание манифестировало лишь в 18 лет изолированной миотонией кистей без тенденции к прогрессированию.

При детальном обследовании пациентки Л. в возрасте 22 лет выявлен комплекс неврологических нарушений, включающий выраженную проксимальную мышечную слабость верхних конечностей (3 балла по шкале MRC), тяжелую слабость шейной мускулатуры (2 балла по шкале MRC), миотонические феномены в кистях и языке, атаксическую походку, дизартрию и выраженную дневную сонливость. Важным диагностическим маркером стало хирургическое лечение двусторонней катаракты в 15-летнем возрасте. В отличие от сестры, пациентка В. сохраняла хороший функциональный статус с минимальной симптоматикой.

Семейный анамнез продемонстрировал картину антиципации: у отца пациенток (55 лет) диагностирована олигосимптомная форма с поздним дебютом, проявляющаяся лишь катарактой и глаукомой, тогда как у их бабушки по отцовской линии отмечались тяжелые кардиальные нарушения, потребовавшие имплантации кардиостимулятора, с летальным исходом в 50 лет. Данное наблюдение подчеркивает ключевые аспекты МД1: выраженную внутрисемейную вариабельность клинических проявлений даже у монозиготных близнецов, феномен антиципации при передаче мутации, а также необходимость комплексного семейного скрининга и мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов. Особую диагностическую ценность в подобных случаях приобретает молекулярно-генетическое подтверждение диагноза, позволяющее установить корреляцию между длиной CTG-повторов и клиническими проявлениями (Рисунок 20).

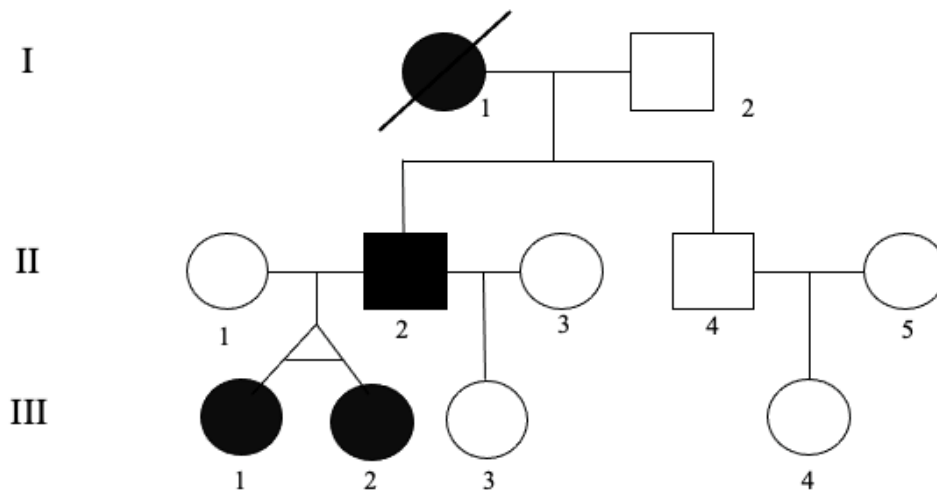


Рисунок 20 – Родословная семьи К. Поколение I: I.1 – умерла в возрасте 50 лет, предположительно от нарушения ритма (генетический анализ не проводился), II.2 – 55 лет, III.1 и III.2 – 19 лет.

Результаты нейровизуализационного исследования пациентки Л. с врожденной формой МД1 выявили характерные структурные изменения головного мозга, включающие диффузные гиперинтенсивные изменения белого вещества перивентрикулярной локализации на T2-взвешенных и FLAIR-изображениях. Помимо этого, обнаружены два четко ограниченных кистозных образования в перивентрикулярной области височного рога правого бокового желудочка, проявляющиеся типичными характеристиками: гипоинтенсивным сигналом на T1-взвешенных и гиперинтенсивным на T2-взвешенных изображениях, без признаков перифокального отека или контрастного накопления (Рисунок 21).

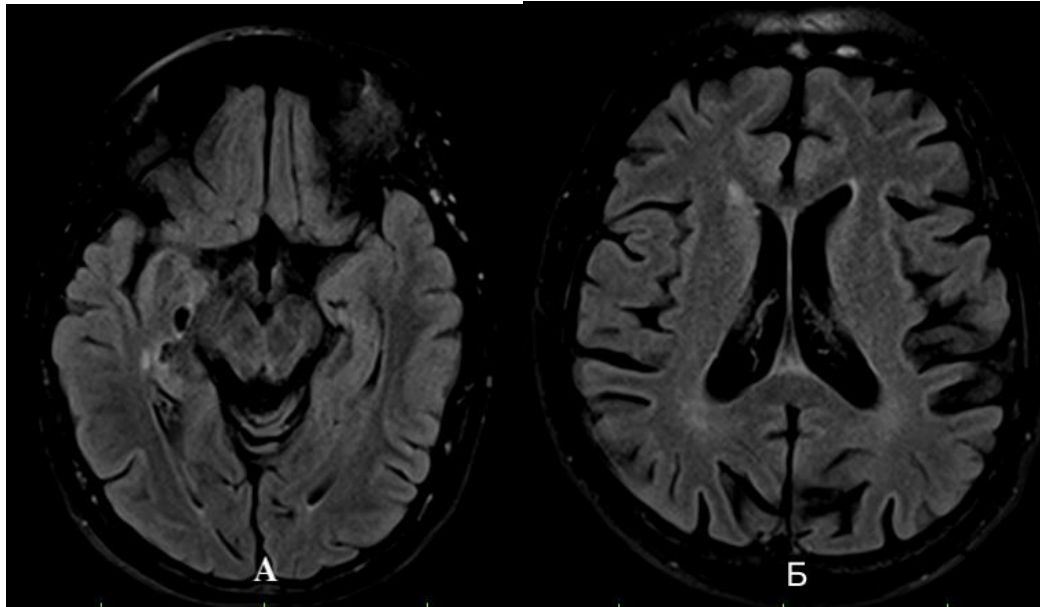


Рисунок 21 – Аксиальный срез МРТ головного мозга в режиме T2-FLAIR ВИ: А – у пациентки Л. 22 лет: 2 кисты перивентрикулярной локализации в области височного рога правого бокового желудочка, единичные гиперинтенсивные очаги в белом веществе головного мозга перивентрикулярной локализации. Б – у пациента В. 55 лет: невыраженный перивентрикулярный лейкоареоз.

При проведении комплексного обследования членов семьи с МД1 выявлена выраженная гетерогенность клинических проявлений. У пациентки В. с ювенильной формой заболевания данные МРТ головного мозга не показали патологических изменений, в то время как у отца наблюдались значительные структурные нарушения, включающие перивентрикулярные изменения белого вещества и диффузную атрофию серого вещества (Рисунок 24). Нейропсихологическое тестирование выявило сохранность когнитивных функций у обоих sibсов при наличии изолированного апатического синдрома у пациентки В., тогда как у отца зарегистрирован выраженный когнитивный дефицит с преимущественным нарушением памяти и исполнительных функций. Особый интерес представляют результаты полисомнографического исследования, демонстрирующие наличие СОАС как у отца, так и у пациентки В., у которой дополнительно выявлены REM-зависимые и позиционно-

зависимые дыхательные нарушения. Эти данные подчеркивают важность обязательного проведения ПСГ всем пациентам с подтвержденным диагнозом МД1, включая малосимптомные случаи, учитывая потенциальную курабельность выявляемых нарушений. Полученные результаты обосновывают необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациентов с обязательным участием сомнологов и специалистов по респираторной поддержке, а также регулярного мониторинга когнитивных функций и неврологического статуса для своевременной коррекции развивающихся нарушений.

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует выраженную фенотипическую гетерогенность у монозиготных близнецов с МД1, проявляющуюся различными клиническими формами заболевания. Особый научный интерес представляет выявленная дискордантность респираторных нарушений – у sibsa с ювенильной формой МД1 диагностирован синдром обструктивного апноэ сна, в то время как у пациентки с врожденной формой подобные нарушения отсутствовали. Важными аспектами данного случая являются: четко прослеживающийся феномен антиципации при передаче мутации по отцовской линии; значительная задержка диагностики (19 лет) у пробанда с врожденной формой; несоответствие между степенью неврологического дефицита и выраженностью респираторных нарушений. Это наблюдение подчеркивает: необходимость тщательного скрининга дыхательных нарушений у всех пациентов с МД1, независимо от формы заболевания; важность молекулярно-генетического подтверждения диагноза при семейных случаях; потребность в разработке четких диагностических алгоритмов для сокращения времени верификации диагноза. Полученные данные расширяют современные представления о механизмах клинического полиморфизма при МД1 и подчеркивают необходимость персонализированного подхода к ведению таких пациентов.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МД1 – одно из самых часто встречающихся наследственных нервно-мышечных заболеваний в мире [64, 116]. Однако, на сегодняшний день МД1 диагностируется с большой задержкой, особенно в педиатрической популяции. Результаты исследования выявили значительную задержку диагностики МД1 в сравнении с зарубежными данными [57]. Средний временной интервал между дебютом симптомов и верификацией диагноза составил: 10,2 года при взрослой, 11,1 года при детской и 12,8 года при врожденной форме МД1. Эти показатели существенно превышают сроки диагностики, описанные в международной практике. Проблема низкой выявляемости может быть объяснена выраженной клинической гетерогенностью симптомов, а также разнообразием симптомов в начале заболевания при разных формах МД1 [128, 134], что находит отражение в результатах данной работы. Так, симптоматика в начале заболевания у пациентов с детской формой может значительно отличаться от клинической картины при взрослой форме МД1, что, в свою очередь, может затруднять своевременную диагностику. Помимо этого, низкая обращаемость пациентов с МД1 к врачам из-за психоэмоциональных особенностей, когнитивных нарушений и сниженной критике к своему состоянию приводит к плохой выявляемости заболевания.

У пациентов с врожденной формой МД1 задержка постановки диагноза может быть обусловлена неспецифической клинической картиной в начале заболевания, проявляющаяся синдромом «вялого ребенка» [43, 60]. Синдром «вялого ребенка» также наблюдается при многих других нервно-мышечных заболеваниях, а также других по этиологии состояний. Однако Echenne B. et al. (2008) отмечает, что для врожденной МД1 характерно

волнообразное течение с временной стабилизацией или улучшением состояния у выживших младенцев после первого года жизни [42], что и наблюдалось у всех пациентов с врожденной МД1 в данной работе. Prasad M. et al. (2019) выявил такие особенности фенотипа, как долихоцефалия, высокий лоб, гипертелоризм, западающая переносица, седловидный нос, «готическое» небо, микрогнатия, «карпий» рот, деформация верхней губы по типу инвертированной буквы V, которые могут помочь при дифференциальной диагностике с другими состояниями, которые проявляются синдромом «вялого ребенка» [109]. При врожденной форме МД1 внешние фенотипические признаки могут быть диагностической подсказкой при установке диагноза, так как облигатно присутствуют у всех пациентов в данной работе в отличие от других форм. По результатам работы у пациентов с детской МД1 в 65,2% будут выражены фенотипические признаки, а со взрослой – лишь в 31,4%.

Клинический осмотр матери пациента также может помочь в диагностике заболевания, так как в большинстве случаев феномен антиципации прослеживается при наследовании заболевания при врожденной форме по материнской линии [69]. В данной работе в 71,4% случаев врожденная МД1 наследовалась по материнской линии. У большинства матерей на момент рождения ребенка уже можно выявить такие симптомы, как миотония мышц кистей и языка, слабость мимической мускулатуры, а также мышц шеи. В представленном исследовании зафиксировано 14,3% случаев отцовского наследования, сопровождавшегося феноменом антиципации, что согласуется с литературными данными [7, 117, 144] и подтверждает неисключительный характер данного типа передачи заболевания. Типичная картина отцовского наследования характеризуется более поздним возрастом манифестации заболевания и менее выраженной клинической симптоматикой. Однако в представленном исследовании выявлен клинический случай,

демонстрирующий феномен антиципации при передаче патологического аллеля по отцовской линии. Это наблюдение свидетельствует о возможных исключениях из общепринятой закономерности.

Наличие в анамнезе у матерей ранней неонатальной смерти ранее рожденных детей, которое в данной работе наблюдалось у 33,3% женщин, может стать диагностической подсказкой в совокупности с другой симптоматикой, например, многоводие во время беременности, внематочная беременность, привычная невынашиваемость беременности в анамнезе, нерегулярный менструальный цикл [43, 60, 109, 143].

Согласно многим авторам, мышечная слабость является одним из основных симптомов при МД1 [116, 128, 134]. По результатам данной работы мышечная слабость в дебюте заболевания была лишь у 13% пациентов с детской формой и 34,3% пациентов с дебютом МД1 во взрослом возрасте, но по мере прогрессирования заболевания эти значения изменились и составили 52,2% и 74,3%, соответственно. У большинства наблюдался типичный дистальный тип распределения мышечной слабости. Однако, более половины пациентов (57,1%) с врожденной МД1 и более трети пациентов с детской (34,8%) и взрослой (31,4%) МД1 помимо дистальной мышечной слабости демонстрировали вовлечение в патологический процесс проксимальных мышц конечностей. Более того, у 6 пациентов (8,3%) наблюдалась более выраженная слабость и гипотрофии в проксимальных мышцах верхних конечностей по сравнению с дистальными отделами. Такой тип распределения мышечной слабости считается не типичным для МД1 и, следовательно, может навести на мысль о других нервно-мышечных заболеваниях, приведя к задержке постановки точного диагноза. Треть пациентов до установления диагноза наблюдались с такими заболеваниями, как миастения гравис, боковой амиотрофический склероз, поясно-конечностная мышечная дистрофия. Установка подобных «рабочих» диагнозов может быть обусловлена наличием бульбарной

симптоматики, птоза, а также мышечной слабостью и гипотрофией проксимальных мышц у некоторых пациентов.

Постановка верного диагноза крайне важна не только для определения прогноза и дальнейшей тактики наблюдения и лечения пациента, а также для выявления рисков для будущего потомства [117]. В соответствии с современными стандартами оказания медицинской помощи, медико-генетическое сопровождение семей с МД1 должно включать: каскадное генетическое тестирование родственников, пресимптомную диагностику, генетическое консультирование по вопросам наследования, разработку индивидуальных репродуктивных стратегий. Международные консенсусные рекомендации подчеркивают необходимость регулярного (ежегодного) медико-генетического мониторинга для данной категории пациентов [21].

На основании выделения основных наиболее часто встречающихся симптомов были разработаны диагностические алгоритмы для каждой формы МД1 (Приложение 10-13). Так, для пациентов раннего возраста характерно сочетание таких проявлений, как синдром «вялого ребенка», наличие фенотипических особенностей, а также уровень КФК, не превышающий 1000-1500 Ед/л. При подобной клинической картине важно оценить мать пациента на предмет наличия симптомов МД1. У пациентов до 10 лет можно не увидеть характерной мышечной слабости и миотонии. Напротив, у пациентов такой возрастной группы на первый план могут выходить такие нарушения развития, как РАС, СДВГ, нарушение развития речи и языка, интеллектуальные нарушения, а также дизартрия. На второй декаде жизни как правило заметны как мышечные симптомы в виде миотонии и мышечной слабости, так и нейропсихологические нарушения. При сочетании такой симптоматики стоит провести дополнительное обследование для исключения МД1. У взрослых пациентов диагностика МД1 менее затруднительна, так как при осмотре обычно заметны как

симптомы мышечной слабости и миотонии, так и другие мультисистемные проявления.

Результаты исследования подтвердили характерные клинические проявления МД1: слабость лицевой мускулатуры, описанная в литературе [116, 128, 134], была выявлена: у 100% пациентов с врожденной формой, у 91,7% пациентов с дебютом в детском возрасте, у 80% пациентов с взрослой формой заболевания. Примечательно, что гипомимия наблюдалась даже у пациентов с минимальной мышечной симптоматикой. Слабость мышц шеи, являющаяся важным диагностическим критерием, зарегистрирована: у всех пациентов (100%) с врожденной МД1, у 62,5% больных с дебютом МД1 в детском возрасте и у 77,1% пациентов с дебютом во взрослом возрасте. Эти данные подтверждают диагностическую значимость указанных симптомов при различных формах МД1.

Наличие миотонических феноменов служит ключевым дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим отличить МД1 от других видов мышечных дистрофий. [116]. Миотония на момент включения в исследование наблюдалась у большинства пациентов. Наиболее часто (50-75%) миотония выявлялась в мышцах кистей и языка, чуть реже (28,6-34,3%) – в жевательной мускулатуре, что не противоречит более ранним данным [6, 63]. Миотония век не является типичным проявлением при МД1, в данной работе она была обнаружена только у пациентов с детской формой в 12,5% случаев. Самый ранний возраст обнаружения миотонии в данной работе составил 9 лет, что не противоречит данным зарубежных коллег [99, 116].

Несмотря на то, что миалгии не являются типичным проявлением МД1, а больше свойственна для миотонической дистрофии 2 типа [53, 63, 134], 29% с врожденной и 20% со взрослой формой предъявляли жалобы на боли в мышцах. Довольно высокая частота встречаемости этого симптома говорит о необходимости уточнения на предмет наличия болевого синдрома

у пациентов с МД1, так как лечение боли может значительно улучшить их качество жизни.

Результаты данной работы подтверждают тот факт, что помимо хорошо описанных мышечных симптомов у пациентов с МД1 может выявляться целый спектр соматических проявлений [59, 128, 134]. Более того, дебют заболевания может быть ассоциирован именно с немuscularными симптомами. На основании детального сбора анамнеза можно заключить, что в 15,3% МД1 дебютировала с ПДС и утомляемости. У четверти пациентов с дебютом заболевания во взрослом возрасте первым симптомом была ранняя заднекапсулярная катаракта, а у трети – ранняя андрогенная алопеция.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы являются одной из главных причин смертности при МД1 [98]. Данные литературы демонстрируют положительную корреляцию между возрастом пациентов с МД1 и риском развития нарушений проводимости и ритма сердца, однако кардиальная патология может проявиться в любом возрасте [25], что отражают результаты данной работы. У одного из пациентов заболевания дебютировало с нарушения сердечной проводимости в детском возрасте, а при позднем дебюте МД1 нарушения ритма и проводимости могут быть единственными проявлениями. Частота нарушений ритма и проводимости сердца варьирует в пределах 25-40%, которые первоначально могут проявляться бессимптомными электрокардиографическими нарушениями [52, 98]. Несмотря на то, что в дебюте заболевания нарушение ритма сердца отмечались у 4,2% пациентов с дебютом МД1 в детском возрасте и 2,9% - во взрослом, на момент включения в исследование эти значения повысились до 20,8% и 34,3%, соответственно. Риск наступления внезапной смерти у пациентов с МД1 вследствие фиброза миокарда и нарушения проводящей системы сердца выше, чем в популяции [52]. Естественно, это говорит о необходимости ежегодного обследования на предмет раннего выявления

кардиологической патологии для своевременного лечения потенциально летальных проявлений МД1.

Также для пациентов с МД1 характерно наличие когнитивных нарушений, что отличает данное заболевание от других нервно-мышечных патологий [31, 86, 95]. Результаты данной работы свидетельствуют о нарушениях во всех доменах когнитивных функций пациентов с МД1, что не противоречит общемировым данным [99, 136]. На сегодняшний день нет однозначного мнения исследователей о том, относится ли МД1 к группе нейродегенеративных заболеваний или к нарушениям развития [22]. Поражение ЦНС у пациентов с врожденной и детской формой наиболее вероятно являются следствием нарушения развития нервной системы, приводящее к снижению когнитивных способностей [36]. Есть мнение, что МД1 является прогероидным заболеванием, при котором происходит ускоренное старение организма [48, 90]. Данная теория помимо раннего развития когнитивного дефицита подтверждается наличием других клинических симптомов, дебютирующих в относительно раннем возрасте, которые связаны с нормальным процессом старения, в частности, катаракты, алопеции, ранняя седина, нарушения эректильной функции, эндокринными нарушениями [48].

В данной работе пациенты с врожденной МД1 продемонстрировали наиболее выраженные когнитивные нарушения, в особенности по результатам оценки исполнительных функций и зрительно-пространственного построения по сравнению с контрольной группой и другими формами. У 15% обследованных ($n = 9$; 5 случаев врожденной и 4 случая взрослой формы МД1) клиническое обследование и нейропсихологическое тестирование диагностировали симптомы, соответствующие поведенческому варианту лобно-височной деменции. В группе взрослой формы МД1 обнаружены статистически значимые зрительно-пространственные нарушения по сравнению с контрольной

группой. Для детской формы МД1 были характерны: выраженные нарушения исполнительных функций, дефицит памяти и внимания, сохраненные зрительно-пространственные способности.

Результаты работы не противоречат концепции нарушения развития в отношении врожденной МД1. 33,3% пациентов детского возраста с врожденной формой МД1 демонстрировали интеллектуальные нарушения, 16,7% – РАС, 33,3% – нарушение развития речи и языка. СДВГ отмечался как в группе пациентов с врожденной формой, так и с дебютом МД1 в детском возрасте. Ограничением в данной работе является небольшое количество детей, составивших выборку, требуется наблюдение большего количества пациентов для более точного формирования представления о частоте нарушений развития при МД1. Также важно учитывать наличие ПДС, утомляемости и апатии, которые бывает сложно разграничить с невнимательностью, характерной для СДВГ.

При взрослой форме МД1 когнитивные нарушения наиболее вероятно развиваются вследствие нейродегенеративного процесса [37]. Сравнительный анализ показал, что пациенты с манифестацией заболевания во взрослом возрасте на момент включения в исследование достоверно превосходили по возрасту другие исследуемые группы. В этой когорте наблюдались: выраженные лобные дисфункции по данным нейропсихологического тестирования, их структурная корреляция с атрофией серого вещества, значимая возраст-зависимая динамика выявленных нарушений. Этот факт поддерживает концепцию прогероидного состояния.

МД1 характеризуется специфическими нейровизуализационными изменениями, включающими: патологическую трансформацию МР-сигнала от белого вещества, редукцию объема серого вещества, дилатацию боковых желудочков. Хотя диффузные изменения белого вещества в передних отделах височных долей рассматриваются как типичный

нейровизуализационный маркер МД1 [84], в настоящем исследовании данный феномен был выявлен лишь в 5 случаях (8,9% от общей выборки). Это расхождение может быть обусловлено различиями в методологии исследований или особенностями исследуемой когорты. Учитывая, что подобные изменения наблюдаются и при других нозологиях, например, церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) [124], можно заключить, что данный паттерн не является высокоспецифичным и достаточно чувствительным.

Многоочаговое поражение белого вещества головного мозга пациентов с МД1 и его преобладание над изменениями серого вещества показано многими исследователями [26, 31, 84]. В настоящем исследовании структурные изменения как серого, так и белого вещества головного мозга были выявлены у 29 (51,8%) пациентов. Статистический анализ не обнаружил значимых различий в характере изменений МР-сигнала от белого вещества между различными клиническими формами МД1. Эти результаты расходятся с данными предыдущих исследований [39], где было показано более выраженное поражение белого вещества при врожденной форме МД1. Регрессионный анализ не выявил корреляционной зависимости между выраженностью изменений МР-сигнала от белого вещества и такими параметрами, как длительность заболевания или возраст пациентов. Полученные данные согласуются с рядом ранее опубликованных работ, в которых также не было обнаружено подобных взаимосвязей [26, 62, 92]. Степень уменьшения объема серого вещества головного мозга была связана с исполнительной дисфункцией. Labautu G. с соавторами (2019) обнаружил значимую отрицательную корреляцию между исполнительной дисфункцией и глобальным и региональным снижением объема головного мозга [73].

При изменении МР-сигнала от белого вещества головного мозга пациенты чаще имели нарушения исполнительных функций, апатию. Wozniak J. R. с соавторами (2011) предположил, что исполнительные функции могут быть связаны с общей целостностью белого вещества головного мозга. В своем исследовании он продемонстрировал распространенные изменения белого вещества во многих областях мозга у пациентов с МД1 и выявил корреляцию с исполнительными функциями [139]. На основании клинико-нейровизуализационной картины у 11,7% пациентов возрастом более 45 лет нельзя полностью исключить коморбидные изменения в головном мозге по типу микроангиопатии, которые потенциально также могут приводить к когнитивным нарушениям.

В свою очередь, депрессия также была ассоциирована с изменением МР-сигнала от белого вещества вне зависимости от возраста пациента. Winblad S. с соавторами (2010) напротив показал значительно более низкие показатели по шкале депрессии Бека у пациентов с МД1 с поражениями белого вещества головного мозга по сравнению с пациентами без таковых. Он предположил, что повреждение головного мозга может фактически «защищать» пациентов с МД1 от депрессии [137]. Между исследователями до сих пор ведется дискуссия на тему того, рассматривать ли депрессию, как результат структурных изменений в головном мозге или она является реакцией пациента на тяжелое заболевание [50, 130]. Результаты данной работы показали связь между депрессией и нарушением когнитивных функций, а также степенью уменьшения объема серого вещества. Это ставит под сомнение гипотезу о развитии депрессии, как нарушении адаптации, и в большей степени указывает на первичный характер.

Среди других немых проявлений МД1 стоит отметить расстройства сна, которые довольно часто встречаются среди пациентов согласно результатам данной работы, что подтверждает опыт зарубежных коллег [33, 112, 113, 126].

Статистический анализ показывает, что СОАС занимает лидирующее положение по частоте встречаемости среди всех видов нарушений дыхания во сне у больных МД1, частота которого оценивается разными исследователями 73-86% [74, 140]. Результаты этой работы демонстрируют сопоставимые данные. Повышенная масса тела и более выраженная мышечная слабость, особенно в мышцах шеи, оказывали влияние на степень СОАС, что подтверждается более ранними исследованиями [118]. Также аномалии развития челюсти, изменения прикуса и слабость орофациальной мускулатуры оказывают влияние на выраженность ночного апноэ. Исходя из результатов данной работы можно предположить, что ранний дебют МД1 является предрасполагающим фактором к развитию ночного апноэ.

СОАС ассоциирован с высоким индексом микроактивации, что, в свою очередь, клинически проявляется частыми пробуждениями, а это нарушает структуру сна. Данная работа демонстрирует высокую частоту (78-79%) ночного апноэ различной степени выраженности. У всех пациентов апноэ носит обструктивный тип, а для 13,2% пациентов был характерен смешанный тип. Полученные данные не противоречат результатам исследований зарубежных коллег [74]. Лечение ночного апноэ является важной частью терапии пациентов с МД1. Уменьшение индекса апноэ-гипопноэ приводит к уменьшению выраженности симптоматики, улучшению структуры сна, и как следствие повышается качество жизни больных. Лечение пациентов с подобными нарушениями дыхания во сне включает модификацию образа жизни, а именно, снижение массы тела, а также включение в рекомендации аэробных физических упражнений. Помимо этого, доказана эффективность использования СРАР-терапии (Constant Positive Airway Pressure), на фоне которой удастся достичь частичного или полного регресса симптомов в 33% случаев [135].

Результаты работы не показали взаимосвязи между дыхательными нарушениями во сне, в частности, высоким индексом апноэ-гипопноэ и

снижением эффективности сна, и баллами по нейропсихологическому тестированию. Таким образом, наличие СОАС не влияло на когнитивный профиль пациентов с МД1, что подтверждается авторами в более ранних работах [24, 127]. Вероятно, ночное апноэ является следствием нарушения правильного функционирования ЦНС.

Важно отметить, что у большинства пациентов отсутствовали такие жалобы, которые могли бы указать на возможные нарушения дыхания во сне. К таким симптомам относят ежедневную утреннюю головную боль, избыточную потливость в течение ночи, нарушение поддержания сна, храп. Отсутствие классических предикторов (гипертензии, ожирения) на фоне описанных особенностей создаёт существенные диагностические сложности при выявлении СОАС у больных МД1. Низкая информативность опросника STOP-BANG, выявленная в исследовании, диктует необходимость универсального полисомнографического скрининга для данной категории пациентов, вне зависимости от клинической симптоматики, возраста или течения заболевания, что соответствует принципам превентивной медицины.

Одним из важных заключений является выявление высокой частоты ночного апноэ среди детей с МД1. Помимо обструктивного апноэ обнаруживалось и центральное апноэ сна, которое почти в 2 раза чаще регистрировалось у детей по сравнению со взрослыми. У 77,8% детей, среди которых были выявлены нарушения дыхания во сне, отсутствовали тяжелые мышечные симптомы. Данное наблюдение подтверждает необходимость выполнения ПСГ всем пациентам с генетически подтвержденной МД1 для исключения ночного апноэ.

Довольно частыми симптомами при разных формах МД1 являются ПДС и утомляемость, с которых может дебютировать заболевание [76, 103]. В свою очередь, эти симптомы могут значимо снижать качество жизни пациентов с МД1 наравне с мышечными проявлениями, что неоднократно

демонстрировалось зарубежными коллегами [33, 76, 77, 78, 126]. Несмотря на то, что многие пациенты не предъявляют жалоб на ПДС и утомляемость, при детальном опросе и проведении тестирования подобные жалобы все-таки имеют место. По мере прогрессирования заболевания повышенная утомляемость и дневная сонливость могут становиться более заметными. Многие пациенты отмечали отсутствие бодрости даже несмотря на то, что продолжительность их сна была в норме или больше девяти часов, а часть пациентов с МД1 прибегали к дневному сну.

ПДС может быть проявлением СОАС, в то же время, группой исследователей было показано отсутствие связи между повышенной утомляемостью и дневной сонливостью и ночным апноэ при МД1 [74]. Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают выдвинутую гипотезу о патогенетической связи ПДС с нарушениями регуляции сна в ЦНС. Нейровизуализационные исследования демонстрируют значительное уменьшение нейронной популяции в ключевых регуляторных структурах, включая: переднее и дорсомедиальное ядра таламуса, ядерные образования среднего мозга, ретикулярную формацию моста (в частности, ядра шва) [106]. Как известно, эти структуры играют важную роль в регуляции сна, которая нарушается при МД1 [100]. Причина развития повышенной утомляемости на сегодняшний день не изучена в полной мере, а работ, посвященных данной теме, не так уж много. На основании результатов этой работы можно сделать предположение о том, что такой симптом, как утомляемость, является типичным проявлением МД1 и может не всегда быть связана с мышечной слабостью.

В рамках оказания медицинской помощи при МД1 особое значение приобретает систематическая оценка параметров качества жизни [47]. Несмотря на наличие когнитивных нарушений у многих пациентов, данная работа демонстрирует низкую оценку этой сферы жизни. На качество жизни и функционирование влияют как мышечные симптомы заболевания, в

первую очередь мышечная слабость, так и немускульные проявления [75]. Так, эмоциональные нарушения, повышенная утомляемость и дневная сонливость значительно снижают общую оценку качества жизни, а также социальное функционирование и работоспособность.

Хотя у многих пациентов с МД1 в данном исследовании наблюдалось снижение когнитивных функций 25 (41,7%) человек получили среднее специальное образование, а еще 25 (41,7%) — высшее. Однако на момент проведения исследования продолжали работать лишь 38,3% участников. Из них 39,1% были заняты в сфере высокоинтеллектуального труда (педагоги, врачи, инженеры, юристы, менеджеры), 17,4% — в ремонтных работах, а 13,1% — в библиотечной сфере. Остальные 30,4% работали водителями такси, охранниками, операторами или лаборантами.

Ключевым направлением в ведении пациентов с МД1 является психотерапевтическое сопровождение, направленное на усиление мотивации, повышение продуктивности и оптимизацию социального взаимодействия. Однако, учитывая отсутствие доступности психотерапевтических методик в рамках общего медицинского страхования, пациентам с уже имеющимися когнитивными нарушениями стоит отдавать предпочтение специальностям, не требующим повышенного внимания, также не стоит занимать руководящие должности с высоким уровнем ответственности. Эмоциональные нарушения, включая депрессию и тревожность, в ряде случаев поддаются медикаментозной коррекции (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), что позволит повысить качество жизни пациентов.

Формирование пациентских организаций могло бы решить улучшить часть имеющихся у пациентов с МД1 проблем, в том числе, уменьшить выраженность социальной изолированности, повысить навыки социальной коммуникации и взаимодействия, а также повысить осведомленность о возможных осложнениях заболевания и методах их профилактики. Работа

подобных организаций дает больным возможность обмениваться личным опытом противостояния болезни, что усиливает их мотивацию и улучшает качество жизни. Однако, учитывая имеющиеся у пациентов эмоциональные нарушения и их характерологические особенности, уровень мотивации в участии социальной деятельности может быть довольно низким.

Несмотря на отсутствие патогенетической терапии для лечения МД1, в мире ведется активная работа над разработкой препаратов. Вероятно, в ближайшее время станет доступно лечение с помощью патогенетической терапии, а это будет приводить к необходимости диагностики МД1 на раннем этапе. Таким образом, понимание врачами разных специальностей многообразия симптомов МД1 крайне важно для своевременной постановки диагноза и применения мультидисциплинарного подхода, что в перспективе улучшает прогноз и качество жизни пациентов (Рисунок 22).

После установки диагноза важно выстроить грамотный алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с МД1 (Приложение 14). Наблюдение строится на основе работы мультидисциплинарной команды, координатором которой является невролог или терапевт/педиатр, имеющий опыт ведения таких пациентов. Среди основных подходов можно выделить своевременное выявление и лечение соматических, неврологических и психических проявлений болезни, раннюю диагностику осложнений МД1 и их лечение, реабилитацию, а также информирование о самом заболевании и планирование беременности. В мультидисциплинарную команду в обязательном порядке должен входить кардиолог, основная задача которого состоит в ранней диагностике и лечении нарушений ритма и проводимости сердца, а также структурных нарушений. Пульмонолог и сомнолог занимаются проблемами дыхательной недостаточности и расстройствами дыхания во сне, соответственно. Ежегодный осмотр офтальмолога с использованием щелевой лампы позволяет оперативно диагностировать и провести оперативное лечение катаракты, которая у пациентов с МД1 может

развиваться уже на третьей декаде жизни. Осмотр эндокринолога позволяет оперативно диагностировать и лечить метаболические нарушения, которые также наблюдаются у пациентов с МД1 в различных возрастных группах. Так, СД при отсутствии лечения может приводить к таким осложнениям, как полинейропатия, что, в свою очередь, может усугублять имеющиеся симптомы у пациента. Задача ортопеда и физического терапевта состоит в профилактике и лечении уже реализовавшихся ортопедических осложнений заболевания, которые включают мышечные контрактуры, формирующиеся в следствие прогрессирующей мышечной слабости, сколиотическая деформация позвоночника, деформации стоп. Лечение может носить как консервативный характер и быть направлено на позиционирование, подбор ортопедических изделий и физическую реабилитацию, так и в случае выраженных нарушений может потребоваться оперативное лечение.

При необходимости к работе междисциплинарной команды можно привлекать врачей других специальностей. Учитывая частые жалобы пациентов на нарушение стула, боли в животе, может потребоваться гастроэнтеролог для исключения органической патологии ЖКТ. Пациенты с выраженной мышечной слабостью склонны к менее активному образу жизни, что в части случаев может приводить к набору лишнего веса. Врач-диетолог помогает составить диету для пациентов с избыточной массой тела, а также подобрать рацион для пациентов с дефицитом веса. У пациентов с МД1 нередко бывают трудности с зачатием, которые могут потребовать консультации гинеколога или андролога, а также генетика, который занимается информированием о возможных рисках передачи заболевания потомству, а также планированием беременности. Дерматолог консультирует пациентов по вопросу алопеции, а также может диагностировать другие проявления, в том числе, пиломатриксомы.

Помимо врачей соматических специальностей важно в команде иметь врача психиатра, который вовремя выявит аффективные нарушения,

назначив медикаментозное лечение или психотерапию. Учитывая довольно высокую распространенность когнитивных нарушений у пациентов с МД, важно регулярно проводить оценку когнитивного статуса и отдельных доменов. Обычно выявлением подобных нарушений занимается нейропсихолог, при отсутствии такого специалиста врач куратор может самостоятельно провести тестирование по специализированным шкалам.

Таким образом, данное исследование подчеркивает важность ранней диагностики и мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с МД1, а также необходимость дальнейших исследований для улучшения качества жизни пациентов и снижения уровня смертности.

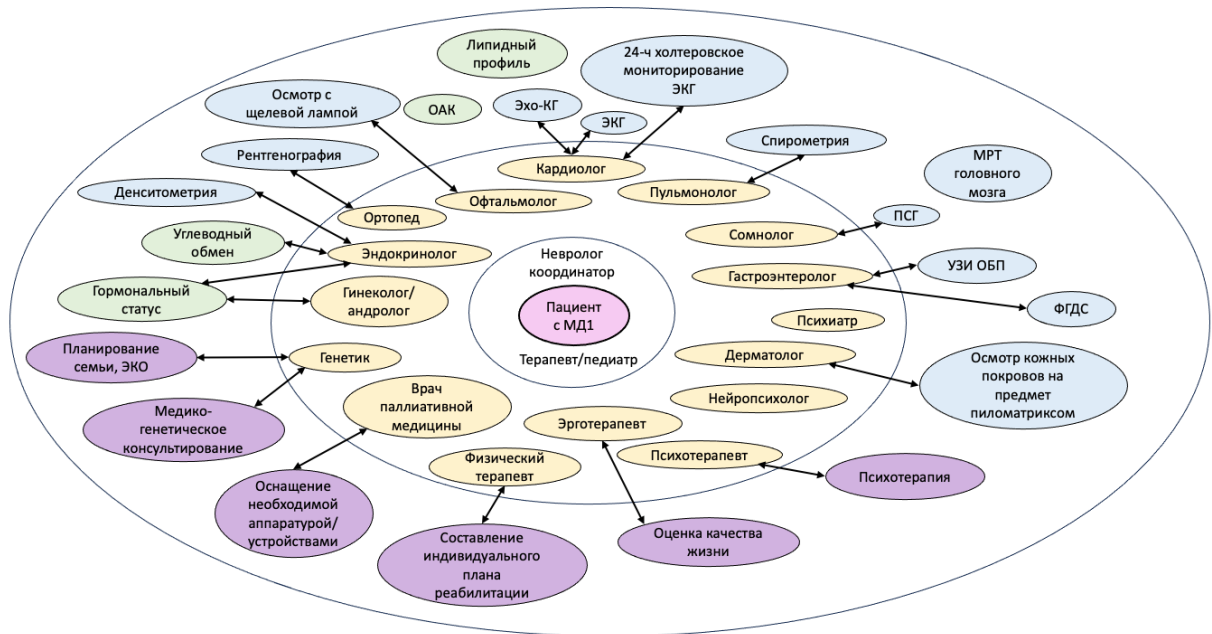


Рисунок 22 – Схема мультидисциплинарного наблюдения пациентов с миотонической дистрофией 1 типа.

ВЫВОДЫ

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

2. При проведении соматического обследования пациентов при всех формах МД1 показана мультисистемность клинических проявлений. Наиболее часто среди кардиологических нарушений у пациентов с МД1 выявлялась АВ-блокада I степени, неполная блокада правой ножки пучка Гиса и синусовая аритмия. У пациентов с врожденной МД1 статистически чаще выявлялась гиперметропия ($p = 0,000$), энкопрез ($p = 0,016$), снижение уровня гормона Т4 ($p = 0,031$), а у пациентов со взрослой МД1 – катаракта ($p = 0,002$), изжога ($p = 0,022$), миома матки ($p = 0,044$), повышение уровня холестерина и триглицеридов ($p = 0,028$ и $p = 0,009$).

Для 100% пациентов с врожденной МД1 в данной работе были характерны множественные микроаномалии развития («готическое» небо, полуптоз, вытянутая форма лица, микрогнатия, нарушение прикуса, «карпий» рот, изменением верхней губы по типу перевернутой буквы V).

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

4. Для 43,3% взрослых пациентов с МД1 характерны нарушения всех когнитивных доменов, при этом наиболее выраженный когнитивный

дефицит наблюдается у пациентов с врожденной формой. Самым частым вариантом эмоциональных расстройств является апатия, которая была выявлена у 81,7%, в то время как депрессия – у 26,7%, тревога – у 13,3%. Взаимосвязь с уменьшением объема серого вещества головного мозга показана только для апатии ($R = 0,427$, $p = 0,001$).

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявление характерных микроаномалий развития во время осмотра детей может привести к улучшению диагностики врожденной формы миотонической дистрофии 1 типа.

2. Ежегодное соматическое и неврологическое обследование пациентов с миотонической дистрофией 1 типа позволяет выявить ранние симптомы заболевания, минимизировать осложнения и улучшить качество жизни пациентов.

3. Ведение пациентов с миотонической дистрофией 1 типа должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов, включающей помимо невролога: физического терапевта, психолога, психиатра, сомнолога, кардиолога, ортопеда, гастроэнтеролога, офтальмолога, пульмонолога.

4. Рекомендовано проведение нейропсихологического тестирования для оценки когнитивного статуса и выявления эмоциональных нарушений, коррекция которых может улучшить качество жизни пациентов.

5. Всем пациентам с подтвержденным диагнозом миотонической дистрофии 1 типа рекомендовано проведение полисомнографического исследования для исключения нарушений дыхания во сне, в том числе, синдрома обструктивного апноэ сна.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

1. Изучение патогенетических механизмов неклассических паттернов мышечного поражения

Выявленное наличие преимущественно проксимального паттерна мышечной слабости у 13% пациентов с детской и 8,6% со взрослой МД1 требует дальнейшего исследования. Перспективным представляется:

- молекулярно-генетический анализ особенностей экспансии CTG-повторов у пациентов с атипичным распределением мышечной слабости
- изучение экспрессии генов-модификаторов мышечной дифференцировки в проксимальных и дистальных группах мышц
- сравнительный анализ биохимических маркеров мышечного повреждения при разных паттернах мышечной слабости

2. Разработка персонализированных протоколов мультидисциплинарного наблюдения

На основании выявленных возраст-специфичных особенностей мультисистемного поражения целесообразно:

- разработка специализированных шкал для количественной оценки микроаномалий развития у детей с врожденной МД1
- проведение проспективных исследований по оценке эффективности ранней коррекции выявленных соматических нарушений

3. Изучение нейрокогнитивных и эмоциональных нарушений

Полученные данные о высокой распространенности апатии (81,7%) и ее связи с уменьшением объема серого вещества требуют:

- лонгитюдных исследований динамики когнитивного снижения у пациентов с разными формами МД1

- изучения эффективности фармакологической и немедикаментозной коррекции апатии и других эмоциональных нарушений

4. Оптимизация диагностики и лечения нарушений сна

Выявление СОАС у 78-79% пациентов при отсутствии мышечной слабости указывает на необходимость:

- разработки алгоритмов ранней диагностики и лечения СОАС у пациентов с минимальной мышечной симптоматикой
- оценки влияния терапии нарушений сна на общее качество жизни пациентов

5. Создание комплексных программ оценки качества жизни

На основании выявленных многофакторных влияний на качество жизни перспективным является:

- разработка интегрированных шкал оценки качества жизни с учетом мышечных, когнитивных и эмоциональных параметров
- проведение исследований по оценке эффективности мультидисциплинарных программ сопровождения
- создание системы динамического мониторинга показателей функционирования пациентов с МД1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества

ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии

ДЦП – детский церебральный паралич

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

КФК – креатинфосфокиназа

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МД1 – миотоническая дистрофия 1 типа

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМЗ – нервно-мышечное заболевание

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

ТТГ – тиреотропный гормон

ПДС – повышенная дневная сонливость

ПСГ – полисомнография

РАС – расстройство аутистического спектра

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

СД – сахарный диабет

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

ФСГ – фолликулстимулирующий гормон

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭМГ – электромиография

ЭНМГ – электронейромиография

ЭОГ – электроокулограмма

ЭХО-КГ – электрокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

ACE – III – Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III

CADASIL – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

CELF – CUGBP/Elav-like family protein

CPAP – Constant Positive Airway Pressure

DM1-Active

DSM-V – диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам IV издания

ESS – Epworth Sleep Scale

FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery

FSS – Fatigue Severity Scale

GCA - Global cortical atrophy scale

INQOL – Individualized Neuromuscular Quality of Life

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

MBNL1 – muscleblind-like protein 1

MIRS – Muscular Impairment Rating Scale

MMSE – Mini-Mental State Examination

MRC – Medical Research Council scale

MTA – Medial temporal lobe atrophy score

MoCa – Montreal Cognitive Assessment

REM – rapid eye movement

ROC-анализ – Receiver Operator Characteristic

SF-36 – SF-36 Health Status Survey

TMT - Trail Making Test

T4 – трийодтиронин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедова П.Г., Зинченко Р.А., Угаров И.В., Умаханова З.Р., Магомедова 150 Р.М. Эпидемиология наследственных нервно-мышечных заболеваний в Республике Дагестан // Медицинская генетика. – 2014. – №2. – С.19-24.
2. Забненкова В. В. и др. Миотонические дистрофии 1 и 2 типа: 15-летний опыт ДНК-диагностики в ФГБНУ МГНЦ ФАНО России //Медицинская генетика. – 2018. – Т. 17. – №. 12. – С. 44-51.
3. Заваденко Н. Н. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: современные принципы диагностики и лечения //Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13. – №. 4. – С. 48-53.
4. Заваденко Н. Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей //Медицинский совет. – 2007. – №. 2. – С. 65-69.
5. Иванова Е. О. и др. Миотоническая дистрофия: генетика и полиморфизм клинических проявлений //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т. 13. – №. 1. – С. 15-25.
6. Курбатов С. А. и др. Миотония и миотонические разряды при дистрофической миотонии 1-го типа с ранним дебютом: обзор литературы и описание серии случаев //Нервно-мышечные болезни. – 2022. – Т. 12. – №. 2. – С. 47-63.
7. Курбатов С. А. и др. Случай дистрофической миотонии 1-го типа с утяжелением клиники по линии отца //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9. – №. 2. – С. 47-52.
8. Магжанов Р. В. и др. Когнитивные нарушения у больных миотонической дистрофией I типа (клинико-магнитно-резонансное

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

9. Магжанов Р. В. и др. Случай ошибочной диагностики рассеянного склероза в семье с миотонической дистрофией //Неврологический вестник. – 2010. – Т. 42. – №. 4. – С. 91-93.

10. Магжанов Р. В. и др. Эпидемиологическая характеристика миотонической дистрофии в Республике Башкортостан, по данным национального регистра //Медицинская генетика. – 2011. – Т. 10. – №. 6. – С. 40-44.

11. Миронов Н. Ю. и др. Желудочковая тахикардия как первое клиническое проявление миотонической дистрофии //Кардиология. – 2015. – Т. 55. – №. 8. – С. 86-96.

12. Ноговицына А. Н. 20 ЛЕТ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ В РС (Я) //Якутский медицинский журнал. – 2009. – №. 2. – С. 10-13.

13. Сайфуллина Е. В. и др. Анализ первичной диагностики миотонической дистрофии i типа в Республике Башкортостан //Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11. – №. 6 (66). – С. 28-31.

14. Федотов В. П. и др. Клинико-электромиографические критерии диагностики наследственных миотонических синдромов //Нервно-мышечные болезни. – 2012. – №. 3. – С. 55-67.

15. Шнайдер Н. А. Клинико-диагностические критерии миотонии //Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – №. 3 (99). – С. 95-102.

16. Alsaggaf R. et al. Cancer risk in myotonic dystrophy type i: evidence of a role for disease severity //JNCI cancer spectrum. – 2018. – Т. 2. – №. 4. – С. pky052.

17. Andreadis A. Tau splicing and the intricacies of dementia //Journal of cellular physiology. – 2012. – Т. 227. – №. 3. – С. 1220-1225.

18. Angeard N. et al. Childhood-onset form of myotonic dystrophy type 1 and autism spectrum disorder: Is there comorbidity? //Neuromuscular Disorders. – 2018. – T. 28. – №. 3. – C. 216-221.
19. Angelini C., Pinzan E. Advances in imaging of brain abnormalities in neuromuscular disease //Therapeutic advances in neurological disorders. – 2019. – T. 12. – C. 1756286419845567.
20. Antonini G. et al. Cerebral atrophy in myotonic dystrophy: a voxel based morphometric study //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2004. – T. 75. – №. 11. – C. 1611-1613.
21. Ashizawa T. et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1 //Neurology: Clinical Practice. – 2018. – T. 8. – №. 6. – C. 507-520.
22. Axford M. M., Pearson C. E. Illuminating CNS and cognitive issues in myotonic dystrophy: Workshop report //Neuromuscular Disorders. – 2013. – T. 23. – №. 4. – C. 370-374.
23. Ballester-Lopez A. et al. Preliminary findings on ctg expansion determination in different tissues from patients with myotonic dystrophy type 1 //Genes. – 2020. – T. 11. – №. 11. – C. 1321.
24. Broughton R. et al. Neuropsychological deficits and sleep in myotonic dystrophy //Canadian journal of neurological sciences. – 1990. – T. 17. – №. 4. – C. 410-415.
25. Bucci E. et al. A 34-year longitudinal study on long-term cardiac outcomes in DM1 patients with normal ECG at baseline at an Italian clinical centre //Journal of neurology. – 2018. – T. 265. – C. 885-895.
26. Cabada T. et al. Brain involvement in myotonic dystrophy type 1: a morphometric and diffusion tensor imaging study with neuropsychological correlation //Archives of Clinical Neuropsychology. – 2017. – T. 32. – №. 4. – C. 401-412.

27. Cabada T. et al. Longitudinal study in patients with myotonic dystrophy type 1: correlation of brain MRI abnormalities with cognitive performances //Neuroradiology. – 2021. – T. 63. – C. 1019-1029.
28. Campanati A. et al. Skin features in myotonic dystrophy type 1: an observational study //Neuromuscular Disorders. – 2015. – T. 25. – №. 5. – C. 409-413.
29. Campbell C. et al. Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation duration and outcome //Pediatrics. – 2004. – T. 113. – №. 4. – C. 811-816.
30. Campione E. et al. Cutaneous features of myotonic dystrophy types 1 and 2: Implication of premature aging and vitamin D homeostasis //Neuromuscular Disorders. – 2017. – T. 27. – №. 2. – C. 163-169.
31. Caso F. et al. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 is associated with white matter damage //PloS one. – 2014. – T. 9. – №. 8. – C. e104697.
32. Cumming S. A. et al. Genetic determinants of disease severity in the myotonic dystrophy type 1 OPTIMISTIC cohort //Neurology. – 2019. – T. 93. – №. 10. – C. e995-e1009.
33. Dauvilliers Y. A., Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation //Sleep medicine reviews. – 2012. – T. 16. – №. 6. – C. 539-545.
34. De Antonio M. et al. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: a systematic registry-based study with implications for disease classification //Revue neurologique. – 2016. – T. 172. – №. 10. – C. 572-580.
35. De Munain A. L. et al. Prevalence of myotonic dystrophy in Guipúzcoa (Basque country, Spain) //Neurology. – 1993. – T. 43. – №. 8. – C. 1573

36. De Serres-Bérard T. et al. Deciphering the mechanisms underlying brain alterations and cognitive impairment in congenital myotonic dystrophy //Neurobiology of Disease. – 2021. – T. 160. – C. 105532.
37. Dhaenens C. M. et al. Mis-splicing of Tau exon 10 in myotonic dystrophy type 1 is reproduced by overexpression of CELF2 but not by MBNL1 silencing //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. – 2011. – T. 1812. – №. 7. – C. 732-742.
38. Dhand U. K., Dhand R. Sleep disorders in neuromuscular diseases //Current opinion in pulmonary medicine. – 2006. – T. 12. – №. 6. – C. 402-408.
39. Di Costanzo A. et al. Brain MRI features of congenital-and adult-form myotonic dystrophy type 1: case-control study //Neuromuscular Disorders. – 2002. – T. 12. – №. 5. – C. 476-483.
40. Douniol M. et al. Psychiatric and cognitive phenotype in children and adolescents with myotonic dystrophy //European child & adolescent psychiatry. – 2009. – T. 18. – C. 705-715.
41. Douniol M. et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1 //Developmental Medicine & Child Neurology. – 2012. – T. 54. – №. 10. – C. 905-911.
42. Echenne B. et al. Myotonic dystrophy type I in childhood: long-term evolution in patients surviving the neonatal period //European Journal of Paediatric Neurology. – 2008. – T. 12. – №. 3. – C. 210-223.
43. Echenne B., Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy //Handbook of Clinical Neurology. – 2013. – T. 113. – C. 1387-1393.
44. Ekström A. B. et al. Visual function in congenital and childhood myotonic dystrophy type 1 //Ophthalmology. – 2010. – T. 117. – №. 5. – C. 976-982.
45. Fontinha C. et al. Occlusal traits and longitudinal dental changes in children and adolescents with congenital or childhood onset myotonic dystrophy //European journal of orthodontics. – 2021. – T. 43. – №. 5. – C. 527-533.

46. Gadalla S. M. et al. Pigmentation phenotype, photosensitivity and skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy //European journal of neurology. – 2017. – T. 24. – №. 5. – C. 713-718.
47. Gagnon C. et al. Participation restriction in childhood phenotype of myotonic dystrophy type 1: a systematic retrospective chart review //Developmental Medicine & Child Neurology. – 2017. – T. 59. – №. 3. – C. 291-296.
48. Gallais B. et al. Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1: a 9-year longitudinal study //Neuromuscular Disorders. – 2017. – T. 27. – №. 1. – C. 61-72.
49. Giovanni Antonini M. D., Federica Soscia M. D., Franco Giubilei M. D. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning //J Rehabil Med. – 2006. – T. 38. – №. 181Á/185.
50. Gourdon G., Meola G. Myotonic dystrophies: state of the art of new therapeutic developments for the CNS //Frontiers in cellular neuroscience. – 2017. – T. 11. – C. 101.
51. Greenberg G. D., Watson R. K., Deptula D. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea //Sleep. – 1987. – T. 10. – №. 3. – C. 254-262.
52. Groh W. J. et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1 //New England Journal of Medicine. – 2008. – T. 358. – №. 25. – C. 2688-2697.
53. Hahn C., Salajegheh M. K. Myotonic disorders: A review article //Iranian journal of neurology. – 2016. – T. 15. – №. 1. – C. 46.
54. Hamilton M. J. et al. Clinical and neuroradiological correlates of sleep in myotonic dystrophy type 1 //Neuromuscular Disorders. – 2022. – T. 32. – №. 5. – C. 377-389.

55. Hawkins A. M. et al. Respiratory dysfunction in myotonic dystrophy type 1: a systematic review //Neuromuscular Disorders. – 2019. – T. 29. – №. 3. – C. 198-212.
56. Heatwole C. et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1) //Neurology. – 2012. – T. 79. – №. 4. – C. 348-357.
57. Hilbert J. E. et al. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy //Journal of neurology. – 2013. – T. 260. – C. 2497-2504.
58. Hilton-Jones D. et al. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1–the patients’ perspective //Neuromuscular Disorders. – 2012. – T. 22. – №. 7. – C. 597-603.
59. Ho G. et al. Myotonic dystrophy type 1: clinical manifestations in children and adolescents //Archives of disease in childhood. – 2019. – T. 104. – №. 1. – C. 48-52.
60. Ho G., Cardamone M., Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions //World journal of clinical pediatrics. – 2015. – T. 4. – №. 4. – C. 66.
61. Itoh H. et al. Cardiac conduction disorders as markers of cardiac events in myotonic dystrophy type 1 //Journal of the American Heart Association. – 2020. – T. 9. – №. 17. – C. e015709.
62. Itoh K. et al. Neuropathology does not correlate with regional differences in the extent of expansion of CTG repeats in the brain with myotonic dystrophy type 1 //Acta histochemica et cytochemica. – 2010. – T. 43. – №. 6. – C. 149-156.
63. Johnson N. E. Myotonic muscular dystrophies //CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. – 2019. – T. 25. – №. 6. – C. 1682-1695.
64. Johnson N. E. et al. Population-based prevalence of myotonic dystrophy type 1 using genetic analysis of statewide blood screening program //Neurology. – 2021. – T. 96. – №. 7. – C. e1045-e1053.

65. Jones K., Harrison Y. Frontal lobe function, sleep loss and fragmented sleep //Sleep medicine reviews. – 2001. – T. 5. – №. 6. – C. 463-475.
66. Joosten I. B. T. et al. Electrocardiographic predictors of infrahisian conduction disturbances in myotonic dystrophy type 1 //EP Europace. – 2021. – T. 23. – №. 2. – C. 298-304.
67. Joosten I. B. T. et al. Parental repeat length instability in myotonic dystrophy type 1 pre-and protomutations //European Journal of Human Genetics. – 2020. – T. 28. – №. 7. – C. 956-962.
68. Kentley J. et al. Multiple pilomatrixomas as a presentation of myotonic dystrophy //Clinical and Experimental Dermatology. – 2019. – T. 44. – №. 4. – C. e149-e150.
69. Kim S. Y. et al. Molecular and clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 in Koreans. – 2009.
70. Kim W. B. et al. Myotonic dystrophy type 1 presenting as male infertility //Korean journal of urology. – 2012. – T. 53. – №. 2. – C. 134-136.
71. Kumar A. et al. Myotonic dystrophy type 1 (DM1): a triplet repeat expansion disorder //Gene. – 2013. – T. 522. – №. 2. – C. 226-230.
72. Labayru G. et al. Age-related cognitive decline in myotonic dystrophy type 1: an 11-year longitudinal follow-up study //Journal of Neuropsychology. – 2020. – T. 14. – №. 1. – C. 121-134.
73. Labayru G. et al. Regional brain atrophy in gray and white matter is associated with cognitive impairment in Myotonic Dystrophy type 1 //NeuroImage: Clinical. – 2019. – T. 24. – C. 102078.
74. Laberge L. et al. A polysomnographic study of daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1 //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2009. – T. 80. – №. 6. – C. 642-646.
75. Laberge L. et al. Clinical, psychosocial, and central correlates of quality of life in myotonic dystrophy type 1 patients //European neurology. – 2013. – T. 70. – №. 5-6. – C. 308-315.

76. Laberge L. et al. Fatigue and daytime sleepiness in patients with myotonic dystrophy type 1: to lump or split? //Neuromuscular Disorders. – 2009. – T. 19. – №. 6. – C. 397-402.
77. Laberge L. et al. Predicting daytime sleepiness and fatigue: a 9-year prospective study in myotonic dystrophy type 1 //Journal of Neurology. – 2020. – T. 267. – C. 461-468.
78. Laberge L., Gagnon C., Dauvilliers Y. Daytime sleepiness and myotonic dystrophy //Current neurology and neuroscience reports. – 2013. – T. 13. – C. 1-8.
79. Ladd A. N. CUG-BP, Elav-like family (CELF)-mediated alternative splicing regulation in the brain during health and disease //Molecular and Cellular Neuroscience. – 2013. – T. 56. – C. 456-464.
80. Lagrue E. et al. A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management //Neurology. – 2019. – T. 92. – №. 8. – C. e852-e865.
81. Leddy S. et al. Lesion distribution and substrate of white matter damage in myotonic dystrophy type 1: Comparison with multiple sclerosis //NeuroImage: Clinical. – 2021. – T. 29. – C. 102562.
82. Leroy O. et al. ETR-3 represses Tau exons 2/3 inclusion, a splicing event abnormally enhanced in myotonic dystrophy type I //Journal of neuroscience research. – 2006. – T. 84. – №. 4. – C. 852-859.
83. Lindberg C., Bjerkne F. Prevalence of myotonic dystrophy type 1 in adults in western Sweden //Neuromuscular Disorders. – 2017. – T. 27. – №. 2. – C. 159-162.
84. Liu J. et al. Brain pathogenesis and potential therapeutic strategies in myotonic dystrophy type 1 //Frontiers in Aging Neuroscience. – 2021. – T. 13. – C. 755392.

85. López-Martínez A. et al. An overview of alternative splicing defects implicated in myotonic dystrophy type I //Genes. – 2020. – T. 11. – №. 9. – C. 1109.
86. Lopez-Titla M. M. et al. Cognitive decline and white matter integrity degradation in myotonic dystrophy type I //Journal of Neuroimaging. – 2021. – T. 31. – №. 1. – C. 192-198.
87. Marcoval J. et al. Cutaneous neoplasms in myotonic dystrophy type 1 //Dermatology. – 2017. – T. 232. – №. 6. – C. 700-703.
88. Martorell L. et al. Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation //Neurology. – 2001. – T. 56. – №. 3. – C. 328-335.
89. Mathieu J., Prévost C. Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: a 25-year population-based study //Neuromuscular Disorders. – 2012. – T. 22. – №. 11. – C. 974-979.
90. Meinke P. et al. Myotonic dystrophy—A progeroid disease? //Frontiers in neurology. – 2018. – T. 9. – C. 601.
91. Meola G. et al. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2) //Neuromuscular Disorders. – 2003. – T. 13. – №. 10. – C. 813-821.
92. Meola G., Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies //Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. – 2007. – T. 36. – №. 3. – C. 294-306.
93. Minnerop M. et al. The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease //Brain. – 2011. – T. 134. – №. 12. – C. 3530-3546.
94. Modoni A. et al. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 //Archives of neurology. – 2004. – T. 61. – №. 12. – C. 1943-1947.

95. Modoni A. et al. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1) a longitudinal follow-up study //Journal of neurology. – 2008. – T. 255. – C. 1737-1742.
96. Morales F. et al. Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity //Human molecular genetics. – 2012. – T. 21. – №. 16. – C. 3558-3567.
97. Morton A. Myotonic disorders and pregnancy //Obstetric Medicine. – 2020. – T. 13. – №. 1. – C. 14-19.
98. Nigro G. et al. The heart and cardiac pacing in Steinert disease //Acta Myologica. – 2012. – T. 31. – №. 2. – C. 110.
99. Okkersen K. et al. The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1: a systematic review and meta-analysis //Cortex. – 2017. – T. 95. – C. 143-155.
100. Ono S. et al. Neuronal loss in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy: a clinicopathological study //Neurology. – 1996. – T. 46. – №. 1. – C. 228-231.
101. Pagoulatos D. et al. Christmas tree cataract and myotonic dystrophy type 1 //Eye. – 2018. – T. 32. – №. 11. – C. 1794-1795.
102. Passeri E. et al. Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies //Journal of the neurological sciences. – 2013. – T. 331. – №. 1-2. – C. 132-135.
103. Peric S. et al. Fatigue in myotonic dystrophy type 1: a seven-year prospective study //Acta Myologica. – 2019. – T. 38. – №. 4. – C. 239.
104. Peric S. et al. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 1 //Neurological research. – 2013. – T. 35. – №. 4. – C. 331-335.
105. Perna A. et al. High prevalence and gender-related differences of gastrointestinal manifestations in a cohort of DM1 patients: a perspective, cross-sectional study //Frontiers in Neurology. – 2020. – T. 11. – C. 394.

106. Pešović J. et al. Molecular genetic and clinical characterization of myotonic dystrophy type 1 patients carrying variant repeats within DMPK expansions //Neurogenetics. – 2017. – T. 18. – C. 207-218.
107. Petri H. et al. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1 //International journal of cardiology. – 2012. – T. 160. – №. 2. – C. 82-88.
108. Pincherle A. et al. Sleep breathing disorders in 40 Italian patients with Myotonic dystrophy type 1 //Neuromuscular disorders. – 2012. – T. 22. – №. 3. – C. 219-224.
109. Prasad M. et al. A phenotypic description of congenital myotonic dystrophy using PhenoStacks //Journal of Neuromuscular Diseases. – 2019. – T. 6. – №. 3. – C. 341-347.
110. Pratte A. et al. Anticipation in myotonic dystrophy type 1 parents with small CTG expansions //American Journal of Medical Genetics Part A. – 2015. – T. 167. – №. 4. – C. 708-714.
111. Radhika A. G. et al. Myotonic dystrophy with pregnancy //Journal of the Indian Medical Association. – 2007. – T. 105. – №. 5. – C. 269-270.
112. Romigi A. et al. Comparative sleep disturbances in myotonic dystrophy types 1 and 2 //Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2018. – T. 18. – C. 1-10.
113. Romigi A. et al. Sleep disorders in adult-onset myotonic dystrophy type 1: a controlled polysomnographic study //European Journal of Neurology. – 2011. – T. 18. – №. 9. – C. 1139-1145.
114. Romigi A. et al. Sleep-wake cycle and daytime sleepiness in the myotonic dystrophies //Journal of Neurodegenerative diseases. – 2013. – T. 2013.
115. Salva M. A. Q. et al. Sleep disorders in childhood-onset myotonic dystrophy type 1 //Neuromuscular Disorders. – 2006. – T. 16. – №. 9-10. – C. 564-570.

116. Sansone V. A. The dystrophic and nondystrophic myotonias //CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. – 2016. – T. 22. – №. 6. – C. 1889-1915.
117. Savić Pavićević D. et al. Molecular genetics and genetic testing in myotonic dystrophy type 1 //BioMed research international. – 2013. – T. 2013.
118. Seshagiri D. V. et al. Altered REM sleep architecture in patients with Myotonic dystrophy type 1: is related to sleep apnea? //Sleep Medicine. – 2021. – T. 79. – C. 48-54.
119. Shinar S. et al. Fetal macrocephaly: A novel sonographic finding in congenital myotonic dystrophy //American Journal of Perinatology Reports. – 2020. – T. 10. – №. 03. – C. e294-e299.
120. Simoncini C. et al. Central nervous system involvement as outcome measure for clinical trials efficacy in myotonic dystrophy type 1 //Frontiers in Neurology. – 2020. – T. 11. – C. 624.
121. Sjögreen L., Mårtensson Å., Ekström A. B. Speech characteristics in the congenital and childhood-onset forms of myotonic dystrophy type 1 //International Journal of Language & Communication Disorders. – 2018. – T. 53. – №. 3. – C. 576-583.
122. Soltanzadeh P. Myotonic dystrophies: a genetic overview //Genes. – 2022. – T. 13. – №. 2. – C. 367.
123. Spaziani M. et al. Hormonal and metabolic gender differences in a cohort of myotonic dystrophy type 1 subjects: a retrospective, case–control study //Journal of Endocrinological Investigation. – 2020. – T. 43. – C. 663-675.
124. Stojanov D. et al. Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) //Bosnian journal of basic medical sciences. – 2015. – T. 15. – №. 1. – C. 1.

125. Stokes M. et al. Clinical and genetic characteristics of childhood-onset myotonic dystrophy //Muscle & nerve. – 2019. – T. 60. – №. 6. – C. 732-738.
126. Subramony S. H. et al. Sleep disorders in myotonic dystrophies //Muscle & nerve. – 2020. – T. 62. – №. 3. – C. 309-320.
127. Tejada S. P. et al. Assesment for Sleep in Myotonic Dystrophy type 1 (MD-1) patients. – 2018.
128. Thornton C. A. Myotonic dystrophy //Neurologic clinics. – 2014. – T. 32. – №. 3. – C. 705-719.
129. Urata Y. et al. Sleep disorders in four patients with myotonic dystrophy type 1 //Frontiers in Neurology. – 2020. – T. 11. – C. 12.
130. van der Velden B. G. J. et al. Affective symptoms and apathy in myotonic dystrophy type 1 a systematic review and meta-analysis //Journal of Affective Disorders. – 2019. – T. 250. – C. 260-269.
131. Wang P. Y. et al. Loss of MBNL1-mediated retrograde BDNF signaling in the myotonic dystrophy brain //Acta Neuropathologica Communications. – 2023. – T. 11. – №. 1. – C. 44.
132. Wang Y. et al. Risk of skin cancer among patients with myotonic dystrophy type 1 based on primary care physician data from the UK C linical P ractice R esearch D atalink //International journal of cancer. – 2018. – T. 142. – №. 6. – C. 1174-1181.
133. Weber Y. G. et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2 //Neurology. – 2010. – T. 74. – №. 14. – C. 1108-1117.
134. Wenninger S., Montagnese F., Schoser B. Core clinical phenotypes in myotonic dystrophies //Frontiers in neurology. – 2018. – T. 9. – C. 303.
135. West S. D. et al. Sleepiness and sleep-related breathing disorders in myotonic dystrophy and responses to treatment: a prospective cohort study //Journal of neuromuscular diseases. – 2016. – T. 3. – №. 4. – C. 529-537.

136. Winblad S. et al. Cognition in myotonic dystrophy type 1: a 5-year follow-up study //European journal of neurology. – 2016. – T. 23. – №. 9. – C. 1471-1476.
137. Winblad S. et al. Depression in Myotonic Dystrophy type 1: clinical and neuronal correlates //Behavioral and Brain Functions. – 2010. – T. 6. – C. 1-7.
138. Woo J., Lee H. W., Park J. S. Differences in the pattern of cognitive impairments between juvenile and adult onset myotonic dystrophy type 1 //Journal of Clinical Neuroscience. – 2019. – T. 68. – C. 92-96.
139. Wozniak J. R. et al. White matter abnormalities and neurocognitive correlates in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1: a diffusion tensor imaging study //Neuromuscular Disorders. – 2011. – T. 21. – №. 2. – C. 89-96.
140. Yu H. et al. Daytime sleepiness and REM sleep characteristics in myotonic dystrophy: a case-control study //Sleep. – 2011. – T. 34. – №. 2. – C. 165-170.
141. Zalonis I. et al. Toward understanding cognitive impairment in patients with myotonic dystrophy type 1 //Archives of clinical neuropsychology. – 2010. – T. 25. – №. 4. – C. 303-313.
142. Zampetti A. et al. Dysplastic nevi, cutaneous melanoma, and other skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy type 1: a cross-sectional study //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2015. – T. 72. – №. 1. – C. 85-91.
143. Zapata-Aldana E. et al. Prenatal, neonatal, and early childhood features in congenital myotonic dystrophy //Journal of Neuromuscular Diseases. – 2018. – T. 5. – №. 3. – C. 331-340.
144. Zeesman S., Carson N., Whelan D. T. Paternal transmission of the congenital form of myotonic dystrophy type 1: a new case and review of the

literature //American journal of medical genetics. – 2002. – T. 107. – №. 3. – C. 222-226.

145. Zorumski C. F., Izumi Y. NMDA receptors and metaplasticity: mechanisms and possible roles in neuropsychiatric disorders //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2012. – T. 36. – №. 3. – C. 989-1000.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Результаты корреляционного анализа оценки когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с МД1.

Шакала	МоСа	MMSE	АСЕ-III (общий балл)	Тест Лурии (через час)	Батарея лобных тестов	Шакала апатии	HADS (депрессия)	HADS (тревога)	Шакала депрессии Гамильтона	Шакала тревоги Бека	возраст	Длительность заболевания
МоСа		R=0,790, p=0,000	R=0,844, p=0,000	R=0,520, p=0,000	R=0,607, p=0,000	R=0,420, p=0,000	R=0,227, p=0,044	R=0,157, p=0,166	R=0,05, p=0,652	R=0,004, p=0,969	R=0,066, p=0,554	R=0,512, p=0,000
MMSE	R=0,790, p=0,000		R=0,889, p=0,000	R=0,557, p=0,0007	R=0,541, p=0,000	R=0,380, p=0,000	R=0,065, p=0,567	R=0,138, p=0,226	R=0,023, p=0,837	R=0,082, p=0,471	R=0,088, p=0,433	R=0,422, p=0,000
АСЕ-III (общий балл)	R=0,844, p=0,000	R=0,889, p=0,000		R=0,558, p=0,000	R=0,653, p=0,000	R=0,433, p=0,000	R=0,16, p=0,159	R=0,118, p=0,302	R=0,021, p=0,850	R=0,016, p=0,887	R=0,096, p=0,393	R=0,472, p=0,000
Тест Лурии (через час)	R=0,520, p=0,000	R=0,557, p=0,000	R=0,558, p=0,000		R=0,684, p=0,000	R=0,441, p=0,000	R=0,165, p=0,146	R=0,062, p=0,585	R=0,196, p=0,077	R=0,132, p=0,243	R=0,263, p=0,017	R=0,409, p=0,001
Батарея лобных тестов	R=0,607, p=0,000	R=0,541, p=0,000	R=0,653, p=0,000	R=0,684, p=0,000		R=0,466, p=0,000	R=0,353, p=0,001	R=0,032, p=0,779	R=0,336, p=0,002	R=0,079, p=0,485	R=0,295, p=0,007	R=0,335, p=0,009
Шакала апатии	R=0,420, p=0,000	R=0,380, p=0,000	R=0,433, p=0,000	R=0,441, p=0,000	R=0,466, p=0,000		R=0,579, p=0,000	R=0,011, p=0,926	R=0,277, p=0,012	R=0,160, p=0,156	R=0,311, p=0,005	R=0,311, p=0,016
HADS (депрессия)	R=0,227, p=0,044	R=0,065, p=0,567	R=0,16, p=0,159	R=0,165, p=0,146	R=0,353, p=0,001	R=0,579, p=0,000		R=0,926, p=0,000	R=0,397, p=0,000	R=0,262, p=0,021	R=0,221, p=0,050	R=0,16, p=0,234
HADS (тревога)	R=0,157, p=0,166	R=0,138, p=0,226	R=0,118, p=0,302	R=0,062, p=0,585	R=0,032, p=0,779	R=0,011, p=0,926	R=0,393, p=0,000		R=0,484, p=0,000	R=0,535, p=0,000	R=0,097, p=0,395	R=0,009, p=0,944
Шакала депрессии Гамильтона	R=0,05, p=0,652	R=0,023, p=0,837	R=0,021, p=0,850	R=0,196, p=0,077	R=0,336, p=0,002	R=0,277, p=0,012	R=0,397, p=0,000	R=0,484, p=0,000		R=0,492, p=0,000	R=0,126, p=0,258	R=0,167, p=0,202
Шакала тревоги Бека	R=0,004, p=0,969	R=0,082, p=0,471	R=0,016, p=0,887	R=0,132, p=0,243	R=0,079, p=0,485	R=0,160, p=0,156	R=0,262, p=0,021	R=0,535, p=0,000	R=0,492, p=0,000		R=0,03, p=0,793	R=0,153, p=0,253
возраст	R=0,066, p=0,554	R=0,088, p=0,433	R=0,096, p=0,393	R=0,263, p=0,017	R=0,295, p=0,007	R=0,311, p=0,005	R=0,221, p=0,050	R=0,097, p=0,395	R=0,126, p=0,258	R=0,03, p=0,793		R=0,045, p=0,735
Длительность заболевания	R=0,512, p=0,000	R=0,422, p=0,000	R=0,472, p=0,000	R=0,409, p=0,001	R=0,335, p=0,009	R=0,311, p=0,016	R=0,16, p=0,234	R=0,009, p=0,944	R=0,167, p=0,202	R=0,153, p=0,253	R=0,045, p=0,735	

Приложение 2. Анализ связи между изменениями в белом веществе головного мозга на МРТ, когнитивными и эмоциональными нарушениями, возрастом и продолжительностью болезни у пациентов с МД1.

	Fazekas				p
	0	1	2	3	
	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	Me [Q1-Q3]	
MMSE	29 [28-30]	27 [26-29]	28 [22-30]	25 [25-29]	0,242
MoCa	27 [26-28]	25 [22-26]	25 [19-27]	28 [19-29]	0,08
ACE-III	93 [87-95]	86 [82-91]	91 [78-96]	93 [76-95]	0,586
Тест Лурии (через час)	9 [8-10]	9 [7-10]	8 [6-10]	9 [4-9]	0,583
Батарейка лобных тестов	18 [17-18]	17 [16-17]	18 [17-18]	18 [12-18]	0,277
Шкала апатии	38 [25-50]	43 [33-48]	37 [36-37]	38 [30-39]	0,789
Шкала депрессии Гамильтона	4 [1-8]	5 [2-7]	4 [3-10]	3 [0-5]	0,679
Шкала тревоги Бека	9 [3-18]	10 [4-14]	8 [5-18]	7 [0-16]	0,923
HADS (тревога)	4 [2-6]	3 [1-4]	4 [2-6]	6 [0-9]	0,831
HADS (депрессия)	5 [3-10]	8 [5-10]	5 [4-11]	4 [1-9]	0,486
Возраст	26 [22-39]	41 [28-45]	36 [35-39]	50 [38-60]	0,108
Длительность заболевания	9 [7-17]	19 [10-24]	23 [14-31]	18 [1-20]	0,164

Приложение 3. Результаты корреляционного анализа, оценивающего когнитивные функции, эмоциональный статус, наличие уменьшения объема серого вещества головного мозга, длительность заболевания и возраст пациентов с МД1.

	GCS	Koedam score	MTA-scale	ACE-III (общий балл)	MMSE	MoCa	Тест Лурия (через час)	Батарея лобных тестов	Балл по шкале апатии	HADS (депрессия)	HADS (тревога)	Балл по шкале тревоги Бека	Балл по шкале депрессии Гамильтона	Длительность заболевания	возраст
GCS		R=0,529, p=0,000	R=0,564, p=0,000	R=0,102, p=0,467	R=0,143, p=0,309	R=0,075, p=0,595	R=0,174, p=0,212	R=0,184, p=0,188	R=0,249, p=0,075	R=0,259, p=0,067	R=0,237, p=0,094	R=0,135, p=0,541	R=0,427, p=0,001	R=0,086, p=0,539	R=0,292, p=0,034
Koedam score	R=0,529, p=0,000		R=0,111, p=0,431	R=0,149, p=0,284	R=0,229, p=0,096	R=0,078, p=0,574	R=0,012, p=0,931	R=0,083, p=0,548	R=0,097, p=0,490	R=0,089, p=0,527	R=0,045, p=0,750	R=0,038, p=0,726	R=0,038, p=0,783	R=0,246, p=0,073	R=0,149, p=0,281
MTA-scale	R=0,564, p=0,000	R=0,111, p=0,431		R=0,124, p=0,376	R=0,137, p=0,326	R=0,008, p=0,952	R=0,249, p=0,071	R=0,296, p=0,032	R=0,344, p=0,016	R=0,224, p=0,115	R=0,181, p=0,203	R=0,092, p=0,518	R=0,373, p=0,006	R=0,098, p=0,487	R=0,166, p=0,234
ACE-III (общий балл)	R=0,102, p=0,467	R=0,149, p=0,284	R=0,124, p=0,376		R=0,889, p=0,000	R=0,844, p=0,000	R=0,558, p=0,000	R=0,653, p=0,000	R=0,433, p=0,000	R=0,160, p=0,159	R=0,118, p=0,302	R=0,016, p=0,887	R=0,021, p=0,850	R=0,428, p=0,001	R=0,096, p=0,393
MMSE	R=0,143, p=0,309	R=0,229, p=0,096	R=0,137, p=0,326	R=0,889, p=0,000		R=0,790, p=0,000	R=0,557, p=0,000	R=0,541, p=0,000	R=0,380, p=0,000	R=0,065, p=0,567	R=0,138, p=0,226	R=0,082, p=0,471	R=0,023, p=0,837	R=0,385, p=0,002	R=0,088, p=0,433
MoCa	R=0,075, p=0,595	R=0,078, p=0,574	R=0,008, p=0,952	R=0,844, p=0,000	R=0,790, p=0,000		R=0,520, p=0,000	R=0,607, p=0,000	R=0,420, p=0,000	R=0,227, p=0,044	R=0,157, p=0,069	R=0,004, p=0,969	R=0,050, p=0,652	R=0,490, p=0,000	R=0,066, p=0,554
Тест Лурия (через час)	R=0,174, p=0,212	R=0,012, p=0,931	R=0,249, p=0,071	R=0,558, p=0,000	R=0,557, p=0,000	R=0,520, p=0,000		R=0,684, p=0,000	R=0,441, p=0,000	R=0,165, p=0,146	R=0,062, p=0,585	R=0,132, p=0,243	R=0,196, p=0,077	R=0,411, p=0,001	R=0,263, p=0,017
Батарея лобных тестов	R=0,184, p=0,188	R=0,229, p=0,096	R=0,296, p=0,032	R=0,653, p=0,000	R=0,541, p=0,000	R=0,607, p=0,000	R=0,684, p=0,000		R=0,466, p=0,000	R=0,353, p=0,001	R=0,032, p=0,779	R=0,079, p=0,485	R=0,336, p=0,002	R=0,307, p=0,017	R=0,295, p=0,007
Шкала апатии	R=0,249, p=0,075	R=0,097, p=0,490	R=0,334, p=0,016	R=0,433, p=0,000	R=0,380, p=0,000	R=0,420, p=0,000	R=0,441, p=0,000	R=0,165, p=0,146		R=0,579, p=0,000	R=0,011, p=0,926	R=0,160, p=0,156	R=0,277, p=0,012	R=0,289, p=0,026	R=0,311, p=0,005
HADS (депрессия)	R=0,259, p=0,067	R=0,089, p=0,527	R=0,224, p=0,115	R=0,160, p=0,159	R=0,065, p=0,567	R=0,227, p=0,044	R=0,165, p=0,146	R=0,353, p=0,001	R=0,579, p=0,000		R=0,393, p=0,000	R=0,262, p=0,021	R=0,397, p=0,000	R=0,147, p=0,274	R=0,221, p=0,050
HADS (тревога)	R=0,237, p=0,094	R=0,045, p=0,750	R=0,181, p=0,203	R=0,118, p=0,302	R=0,138, p=0,226	R=0,157, p=0,166	R=0,062, p=0,585	R=0,032, p=0,779	R=0,011, p=0,926	R=0,393, p=0,000		R=0,535, p=0,000	R=0,484, p=0,000	R=0,047, p=0,727	R=0,096, p=0,395
Шкала тревоги Бека	R=0,135, p=0,341	R=0,049, p=0,726	R=0,092, p=0,518	R=0,016, p=0,887	R=0,082, p=0,471	R=0,004, p=0,969	R=0,132, p=0,243	R=0,079, p=0,485	R=0,160, p=0,156	R=0,262, p=0,021	R=0,535, p=0,000		R=0,492, p=0,000	R=0,145, p=0,278	R=0,029, p=0,793
Шкала депрессии Гамильтона	R=0,427, p=0,001	R=0,038, p=0,783	R=0,373, p=0,006	R=0,021, p=0,850	R=0,023, p=0,837	R=0,050, p=0,652	R=0,196, p=0,077	R=0,336, p=0,002	R=0,277, p=0,012	R=0,397, p=0,000	R=0,484, p=0,000	R=0,492, p=0,000		R=0,141, p=0,284	R=0,126, p=0,258
Длительность заболевания	R=0,086, p=0,539	R=0,246, p=0,073	R=0,098, p=0,487	R=0,428, p=0,001	R=0,385, p=0,002	R=0,490, p=0,000	R=0,411, p=0,001	R=0,307, p=0,017	R=0,289, p=0,026	R=0,147, p=0,274	R=0,047, p=0,727	R=0,535, p=0,000	R=0,484, p=0,000	R=0,089, p=0,497	
Возраст	R=0,292, p=0,034	R=0,149, p=0,281	R=0,166, p=0,234	R=0,096, p=0,393	R=0,088, p=0,433	R=0,066, p=0,554	R=0,263, p=0,017	R=0,295, p=0,007	R=0,311, p=0,005	R=0,221, p=0,050	R=0,096, p=0,395	R=0,029, p=0,793	R=0,126, p=0,258	R=0,089, p=0,497	

Приложение 4. Влияние мышечной слабости по шкале MIRS и MRC, бульбарных нарушений и нарушений прикуса на наличие синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых пациентов с МД1.

	Синдром обструктивного апноэ сна		Хи-квадрат Пирсона
	Нет n = 8	Есть n = 32	
Бульбарные нарушения	6	18	0,439
MRC (разгибатели шеи)			0,578
3	2	4	
4	2	13	
5	4	15	
MRC (сгибатели шеи)			0,781
1	1	7	
2	3	8	
3	2	8	
4	0	4	
5	2	5	
MIRS			0,908
1	1	2	
2	1	5	
3	4	11	
4	1	6	
5	1	8	
Нарушение прикуса	4	20	0,690

Приложение 5. Влияние возраста пациентов и длительности заболевания на архитектуру сна у пациентов с МД1.

	Возраст	Длительность заболевания	Латентность ко сну (мин)	1 стадия сна, %	2 стадия сна, %	Глубокая стадия сна, %
Длительность заболевания	R=0,040, p=0,783					
Латентность ко сну (мин)	R=0,056, p=0,732	R=-0,132, p=0,416				
1 стадия сна, %	R=0,305, p=0,055	R=0,071, p=0,664	R=0,276, p=0,084			
2 стадия сна, %	R=0,036, p=0,827	R=-0,085, p=0,602	R=-0,032, p=0,844	R=-0,172, p=0,289		
Глубокая стадия сна, %	R=-0,330, p=0,038	R=0,030, p=0,852	R=-0,188, p=0,246	R=-0,458, p=0,003	R=-0,568, p=0,000	
REM-стадия сна, %	R=-0,043, p=0,794	R=-0,014, p=0,930	R=-0,114, p=0,484	R=-0,568, p=0,000	R=-0,316, p=0,047	R=-0,113, p=0,489

Приложение 6. Корреляционный анализ, оценивающий взаимосвязь архитектуры сна и когнитивных и эмоциональных нарушений, функциональной активности взрослых пациентов с МД1.

	Длительность во сна (мин)	1 стадия сна, %	2 стадия сна, %	Глубокая стадия сна, %	REM-стадия сна, %	Насыщение с кровью кислорода десатурация > 3%	Экзоды (общий балл)	MMSE	МюСа	Баллы любых тестов	Тест Лурин (через час)	Шкала депрессии Гамильтона	Шкала тревоги Бека	HADS (депрессия)	HADS (тревога)
1 стадия сна, %	R=-0,276, p=0,084														
2 стадия сна, %	R=-0,032, p=0,844	R=-0,172, p=0,289													
Глубокая стадия сна, %	R=-0,188, p=0,246	R=-0,458, p=0,003	R=-0,568, p=0,000												
REM-стадия сна, %	R=-0,114, p=0,484	R=-0,568, p=0,000	R=-0,316, p=0,047	R=-0,113, p=0,489											
Насыщение с кровью кислорода	R=-0,126, p=0,437	R=-0,345, p=0,029	R=-0,139, p=0,394	R=-0,151, p=0,352	R=-0,010, p=0,541										
Экзоды десатурация > 3%	R=-0,122, p=0,519	R=-0,187, p=0,322	R=-0,026, p=0,890	R=-0,057, p=0,766	R=-0,150, p=0,430	R=-0,501, p=0,005									
АСЕ-III (общий балл)	R=-0,138, p=0,394	R=-0,024, p=0,881	R=-0,066, p=0,684	R=-0,061, p=0,708	R=-0,184, p=0,255	R=-0,298, p=0,062	R=-0,192, p=0,308								
MMSE	R=-0,093, p=0,569	R=-0,027, p=0,889	R=-0,189, p=0,243	R=-0,021, p=0,899	R=-0,241, p=0,134	R=-0,243, p=0,131	R=-0,025, p=0,886								
МюСа	R=-0,059, p=0,716	R=-0,008, p=0,963	R=-0,167, p=0,302	R=-0,099, p=0,541	R=-0,082, p=0,615	R=-0,225, p=0,163	R=-0,055, p=0,772	R=-0,862, p=0,000	R=-0,767, p=0,000						
Баллы любых тестов	R=-0,069, p=0,671	R=-0,241, p=0,135	R=-0,029, p=0,859	R=-0,284, p=0,076	R=-0,013, p=0,936	R=-0,285, p=0,075	R=-0,314, p=0,091	R=-0,515, p=0,000	R=-0,605, p=0,000						
Тест Лурин (через час)	R=-0,012, p=0,903	R=-0,107, p=0,509	0,061, p=0,710	R=-0,072, p=0,661	R=-0,011, p=0,945	R=-0,285, p=0,075	R=-0,183, p=0,332	R=-0,626, p=0,000	R=-0,639, p=0,000	R=-0,671, p=0,000					
Шкала тревоги	R=-0,178, p=0,272	R=-0,171, p=0,290	R=-0,170, p=0,295	R=-0,078, p=0,634	R=-0,074, p=0,651	R=-0,266, p=0,097	R=-0,204, p=0,280	R=-0,354, p=0,014	R=-0,327, p=0,023	R=-0,402, p=0,005	R=-0,470, p=0,001				
Шкала депрессии Гамильтона	R=-0,072, p=0,658	R=-0,301, p=0,059	R=-0,006, p=0,969	R=-0,114, p=0,484	R=-0,261, p=0,104	R=-0,232, p=0,150	R=-0,175, p=0,356	R=-0,042, p=0,779	R=-0,052, p=0,723	R=-0,436, p=0,002	R=-0,274, p=0,059	R=-0,404, p=0,004			
Шкала тревоги Бека	R=-0,083, p=0,611	R=-0,003, p=0,985	R=-0,036, p=0,825	R=-0,078, p=0,632	R=-0,128, p=0,431	R=-0,145, p=0,373	R=-0,086, p=0,650	R=-0,111, p=0,452	R=-0,047, p=0,751	R=-0,110, p=0,457	R=-0,113, p=0,444	R=-0,136, p=0,352	R=-0,491, p=0,000		
HADS (депрессия)	R=-0,092, p=0,579	R=-0,090, p=0,584	R=-0,074, p=0,653	R=-0,024, p=0,882	R=-0,167, p=0,308	R=-0,079, p=0,632	R=-0,166, p=0,390	R=-0,092, p=0,539	R=-0,181, p=0,223	R=-0,349, p=0,016	R=-0,269, p=0,068	R=-0,534, p=0,000	R=-0,343, p=0,017		
HADS (тревога)	R=-0,187, p=0,255	R=-0,028, p=0,864	R=-0,032, p=0,845	R=-0,045, p=0,788	R=-0,042, p=0,800	R=-0,036, p=0,827	R=-0,229, p=0,233	R=-0,036, p=0,810	R=-0,054, p=0,716	R=-0,038, p=0,797	R=-0,133, p=0,371	R=-0,074, p=0,616	R=-0,437, p=0,002	R=-0,513, p=0,000	
DMI-Activ	R=-0,101, p=0,533	R=-0,243, p=0,131	R=-0,113, p=0,487	R=-0,130, p=0,424	R=-0,297, p=0,063	R=-0,385, p=0,014	R=-0,162, p=0,392	R=-0,310, p=0,032	R=-0,249, p=0,088	R=-0,536, p=0,011	R=-0,499, p=0,000	R=-0,493, p=0,000	R=-0,510, p=0,000	R=-0,497, p=0,000	R=-0,465, p=0,000

Приложение 7. Результаты корреляционного анализа, оценивающего повышенную дневную сонливость, утомляемость и архитектуру сна пациентов с МД1.

	Латентность ко сну (мин)	1 стадия сна, %	2 стадия сна, %	Глубокая стадия сна, %	REM-стадия сна, %	Насыщение крови кислородом, %	Эпизоды десатурации > 3%	FSS
1 стадия сна, %	R=0,276, p=0,084							
2 стадия сна, %	R=-0,032, p=0,844	R=-0,172, p=0,289						
Глубокая стадия сна, %	R=-0,1879, p=0,246	R=-0,458, p=0,003	R=-0,568, p=0,000					
REM-стадия сна, %	R=-0,114, p=0,484	R=-0,568, p=0,000	R=-0,316, p=0,047	R=0,113, p=0,489				
Насыщение крови кислородом, %	R=0,126, p=0,437	R=-0,345, p=0,029	R=0,139, p=0,394	R=0,151, p=0,352	R=0,100, p=0,541			
Эпизоды десатурации > 3%	R=-0,122, p=0,519	R=0,187, p=0,322	R=-0,026, p=0,890	R=-0,057, p=0,766	R=-0,150, p=0,430	R=-0,501, p=0,005		
FSS	R=0,037, p=0,826	R=0,144, p=0,388	p=0,131, p=0,434	R=-0,039, p=0,817	R=-0,292, p=0,076	R=-0,010, p=0,552	R=0,107, p=0,590	
ESS	R=-0,043, p=0,796	R=-0,071, p=0,669	R=0,098, p=0,553	R=0,082, p=0,619	R=-0,118, p=0,472	R=-0,134, p=0,416	R=0,097, p=0,616	R=0,431, p=0,003

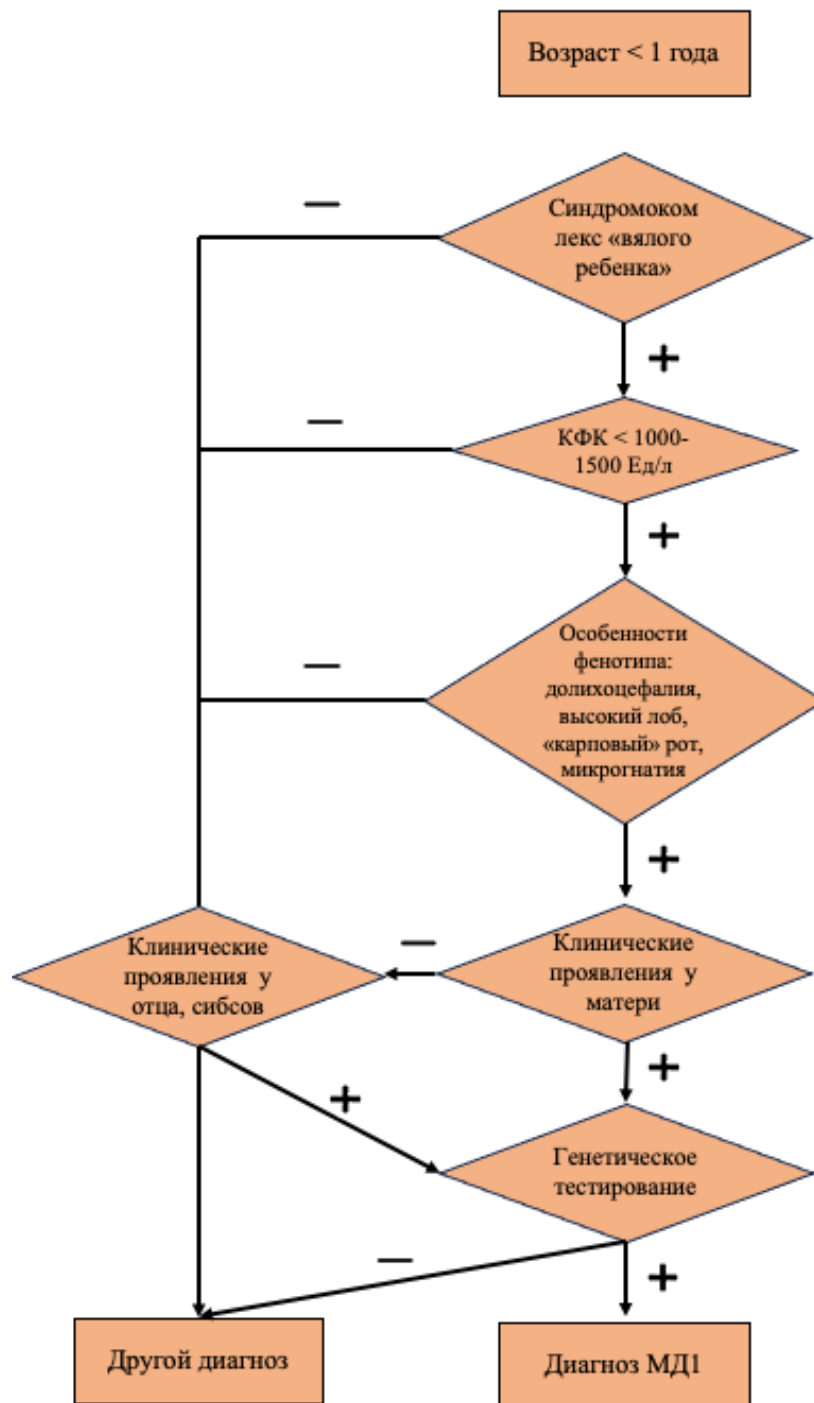
Приложение 8. Результаты корреляционного анализа, оценивающего повышенную дневную сонливость, утомляемость, эмоциональный статус, длительность заболевания и возраст пациентов с МД1.

	Возраст	Длительность заболевания	Балл по шкале FSS	Балл по шкале ESS	Балл по шкале депрессии Гамильтона	Балл по шкале тревоги Бека	Балл по шкале апатии	HADS (депрессия)	HADS (тревога)
Возраст									
Длительность заболевания	R=0,448, p=0,002		R=0,269, p=0,092	R=-0,041, p=0,800	R=0,091, p=0,568	R=0,122, p=0,449	R=-0,243, p=0,126	R=0,068, p=0,687	R=-0,021, p=0,900
Балл по шкале FSS	R=0,269, p=0,092	R=0,329, p=0,047		R=0,494, p=0,002	R=0,0111, p=0,946	R=0,243, p=0,141	R=0,082, p=0,624	R=0,083, p=0,635	R=-0,002, p=0,992
Балл по шкале ESS	R=-0,041, p=0,800	R=0,329, p=0,047			R=0,606, p=0,000	R=0,581, p=0,000	R=0,043, p=0,802	R=0,800, p=0,000	R=0,382, p=0,021
Балл по шкале депрессии Гамильтона	R=0,091, p=0,568	R=0,0111, p=0,946	R=0,480, p=0,003		R=0,159, p=0,327	R=0,367, p=0,022	R=0,170, p=0,314	R=0,258, p=0,128	R=0,172, p=0,315
Балл по шкале тревоги Бека	R=0,122, p=0,449	R=0,243, p=0,141	R=0,581, p=0,000	R=0,367, p=0,022	R=0,424, p=0,006		R=-0,059, p=0,722	R=0,532, p=0,001	R=0,396, p=0,014
Балл по шкале апатии	R=-0,243, p=0,126	R=0,082, p=0,624	R=0,043, p=0,802	R=0,170, p=0,314	R=0,059, p=0,722		R=0,159, p=0,331	R=0,362, p=0,028	R=0,346, p=0,036
HADS (депрессия)	R=0,068, p=0,687	R=0,083, p=0,635	R=0,800, p=0,000	R=0,258, p=0,128	R=0,532, p=0,001	R=0,159, p=0,331		R=0,058, p=0,742	R=0,148, p=0,396
HADS (тревога)	R=-0,021, p=0,900	R=-0,002, p=0,992	R=0,382, p=0,021	R=0,172, p=0,315	R=0,396, p=0,014	R=0,346, p=0,036	R=0,058, p=0,742	R=0,491, p=0,002	

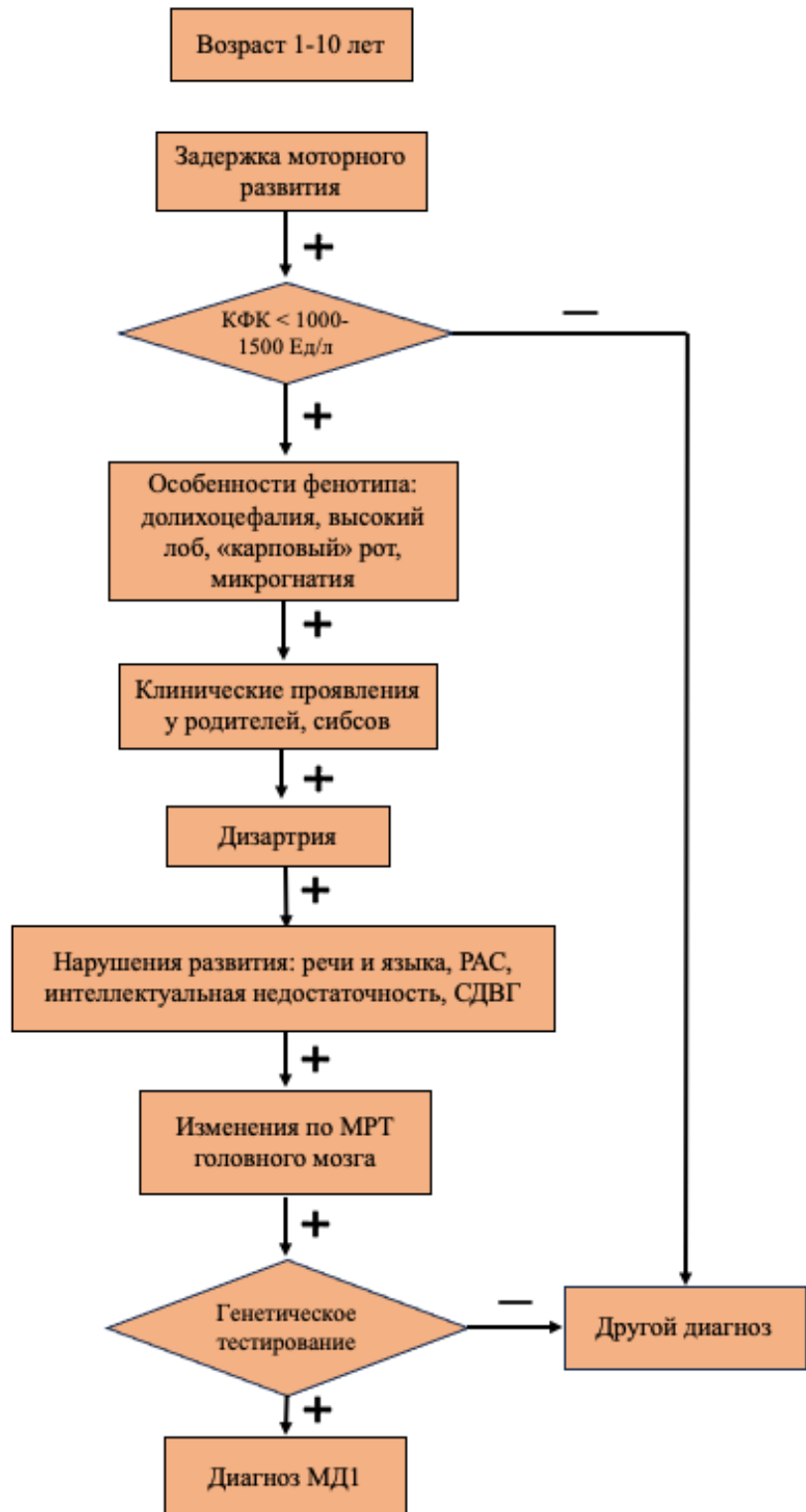
Приложение 9. Анализ взаимосвязи между качеством жизни, физическим функционированием и длительностью болезни у пациентов с миотонической дистрофией 1 типа.

	Балл шкале активности DM1-Activ	Балл по опроснику INQoL	SF-36 (физическое функционирование)	SF-36 (психическое функционирование)
Длительность заболевания	R = -0,424, p = 0,001	R = 0,277, p = 0,034	R = -0,446, p = 0,001	R = -0,118, p = 0,391
Балл шкале активности DM1-Activ		R = -0,614, p = 0,000	R = 0,725, p = 0,000	R = 0,387, p = 0,004

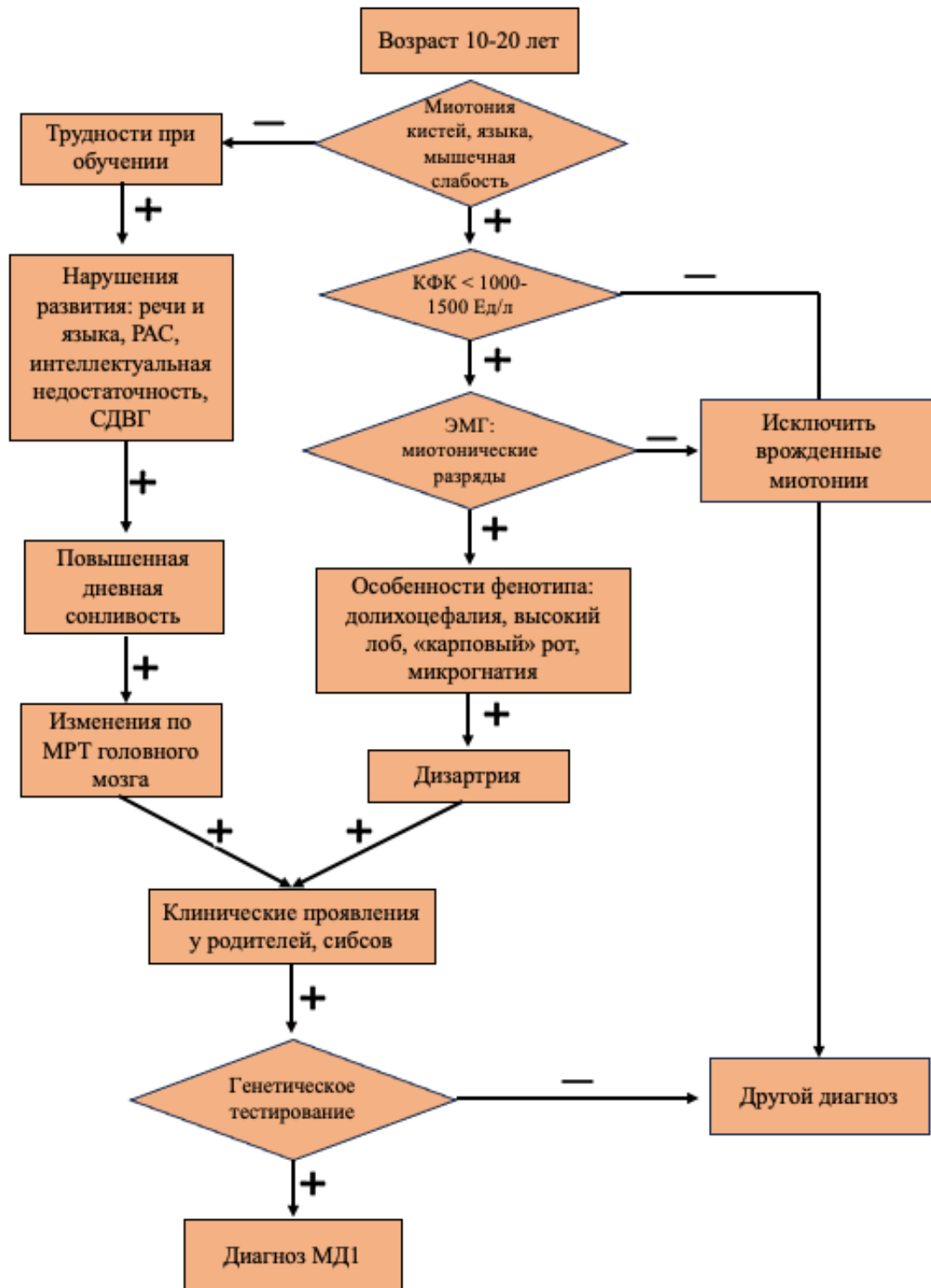
Приложение 10. Алгоритм диагностики миотонической дистрофии 1 типа у детей до 1 года.



Приложение 11. Алгоритм диагностики миотонической дистрофии 1 типа у детей от 1 года до 10 лет.



Приложение 12. Алгоритм диагностики миотонической дистрофии 1 типа у пациентов от 10 до 20 лет.



Приложение 13. Диагностика миотонической дистрофии 1 типа у взрослых пациентов.

