

КУРБАТОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ДИСТРОФИЧЕСКИХ И НЕДИСТРОФИЧЕСКИХ МИОТОНИЙ**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Иллариошкин Сергей Николаевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Никитин Сергей Сергеевич

Официальные оппоненты:

Меркулова Дина Мееровна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта Негосударственного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница №2 имени Н.А. Семашко» открытого акционерного общества «Российские железные дороги», заведующая лабораторией клинической патологии мотонейрона Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;

Зиновьева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита состоится: «___» _____ 2017 г. в «___:___» часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,

кандидат медицинских наук

Гнедовская Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Наследственные миотонические синдромы (НМС) – генетически гетерогенная группа наследственных болезней мышц, основным симптомом которых является феномен миотонии. Клинически миотония характеризуется задержкой расслабления скелетной мускулатуры при произвольных движениях после непродолжительного покоя [Thomsen, 1876]. Миотония дезадаптирует пациента, повышает риск травматизма и требует подбора трудовой деятельности. Нозологическая неспецифичность миотонии затрудняет дифференциально-диагностический поиск для установления формы болезни [Becker, 1977; Imbrici et al., 2015].

НМС представлены тринадцатью нозологическими формами недистрофических (НДМ) и дистрофических миотоний (ДМ), [<http://neuromuscular.wustl.edu/mtime/mepisodic.html#clinical>; Lehmann-Horn et al., 2013]. НДМ относят к каналопатиям, приводящим к нарушению работы мышц [Sun et al., 2001]. ДМ на разных стадиях болезни характеризуется дистрофическими изменениями мышц и широким спектром немышечных нарушений [Harper et al., 2004], в отличие от НДМ, где миотония часто является единственным симптомом болезни [Иллариошкин и др., 1998; Matthews et al., 2010].

Врожденная миотония (ВМ), самая распространенная форма НДМ (0,2–9,4 на 100 тыс. населения), включает врожденную миотонию Томсена (ВМТ) и Беккера (ВМБ) [Гузеева, 2009; Sun et al., 2001]. ВМТ и ВМБ обусловлены мутациями гена хлорного канала *CLCN1*, имеют аутосомно-доминантное (АД) и аутосомно-рецессивное (АР) наследование [Sun et al., 2001]. ВМТ и ВМБ схожи по фенотипу, внутри- и меж-семейному клиническому полиморфизму, что существенно затрудняет нозологический диагноз.

Самой распространенной формой ДМ является дистрофическая миотония 1 типа (ДМ1) – 2,1–14,3 на 100 тыс. населения [Harper, 2004]. ДМ1 имеет АД тип наследования, обусловлена экспансией СТG-повторов в гене *DMPK* [Davis et al., 1997] и характеризуется феноменом антиципации [Logigian et al., 2004] со

значительной мультисистемностью клинических проявлений, что в дебюте и при стертых формах существенно осложняет диагностику [Sanson, 2016].

Ведущим методом диагностики НМС остается электромиография (ЭМГ). При игольчатой ЭМГ (иЭМГ) регистрируются миотонические разряды (МР) и первично-мышечный характер поражения, характер которых лежит в основе классификации НМС. Однако ЭМГ изменения не имеют высокой специфичности [Timothy, 2008; Nehir, Logigian, 2013]. Стимуляционная ЭМГ (сЭМГ), ритмическая стимуляция (РС) 5–60 Гц и короткий тест с нагрузкой (КТН) дают противоречивые результаты [Deymeer et al., 1998; Colding-Jorgensen et al., 2003; Chrestian et al., 2006; Miller, 2008; Dupré et al., 2009; Trivedi et al., 2013].

Для подтверждения нозологической формы НМС используется ДНК-диагностика, однако анализ всех возможных и доступных генов НМС – весьма трудоемкий, длительный и дорогостоящий процесс. Более рациональный скрининг таких пациентов, в том числе с целью оптимизации дифференциальной диагностики и осуществления ДНК-тестирования, предполагает совершенствование соответствующих клиничко-электромиографических алгоритмов [Harper, 2008; Trip et al., 2008]. До последнего времени подобных исследований в группе генотипированных больных с ВМ и ДМ1 в России не проводилось.

Цель исследования

У генотипированных пациентов с ВМ и ДМ1 провести сравнительный анализ клиничко-нейрофизиологических характеристик обоих заболеваний с выделением наиболее характерных диагностических паттернов, а также разработать оптимальный алгоритм выбора мутационного анализа генов у пациентов ВМ и ДМ1 на ранней стадии и в случаях с развернутой клинической картиной.

Задачи исследования:

1. На основании анализа симптомов болезни выделить клинический паттерн, характерный для выбранных групп пациентов с ВМТ, ВМБ и ДМ1.
2. Оценить чувствительность и специфичность ведущих симптомов с разработкой алгоритма дифференциальной диагностики ВМТ, ВМБ и ДМ1.

3. Провести комплексное нейрофизиологическое обследование с определением необходимого и достаточного объема тестов ЭМГ в диагностике больных с ВМТ, ВМБ и ДМ1.

4. Выявить клинико-электромиографические и генотипические корреляции у больных с ВМТ, ВМБ и ДМ1.

5. Разработать клинико-электромиографический протокол для предположения каузативных генов или мутаций у пациентов с ВМ направляемых на ДНК-исследование.

Научная новизна

Впервые в России у пациентов с генетически доказанными ВМТ, ВМБ и ДМ1 осуществлен комплексный клинико-нейрофизиологический анализ с использованием международных и отечественных протоколов. На основании полученных данных определены информативные параметры диагностики ВМ и ДМ1. Впервые определен возраст появления симптома миотонии, позволяющий дифференцировать ВМ и ДМ1. Показана информативность определения средней длительности трех МР (СД-3МР) в диагностике ВМ и ДМ1. Определена диагностическая граница СД-3МР, равная 1500 мс. Предложен оригинальный ЭМГ-протокол для оптимизации тестирования генов в диагностике ВМ и ДМ1, с исключением невалидных тестов РС 10 Гц, 30 Гц и КТН. Для ВМ доказана необходимость ДНК-тестирования всего гена *CLCN1* для исключения ошибочной диагностики ВМТ и ложного определения высокого (50%) генетического риска в семье.

Теоретическая и практическая значимость

Создан регистр больных с НМС в Воронежской области. Показана высокая распространенность НМС в Воронежской области, сопоставимая по частоте с данными зарубежных исследований. Разработан клинический алгоритм диагностики ВМ и ДМ1, включающий 12 высокоинформативных признаков, для оценки которых не требуется дополнительного обучения неврологов. Предложены три конкретных ЭМГ-методики, позволяющие сократить объем и время ЭМГ-исследования (в среднем до 15–20 мин) при дифференциальной диагностике ВМ и ДМ1. Показана

клинико-электромиографическая однородность пациентов с ВМТ и ВМБ, что оправдывает использование термина «врожденные миотонии» при обсуждении фенотипа и постановке диагноза. Преобладание ВМБ над ВМТ и частое псевдоминантное наследование ВМБ обосновывают целесообразность проведения медико-генетического консультирования при подозрении на ВМ только после полного анализа гена *CLCN1*.

Методология и методы исследования

Методология проведенного исследования состоит в использовании системного подхода клинико-генеалогического и нейрофизиологического анализов и изучения литературных данных в дифференциальной диагностике ВМТ, ВМБ и ДМ1.

Для методов исследования выбраны: клинический осмотр с определением фенотипа наследственных нарушений, анализ родословной, полуколичественная [Becker, 1977] и модифицированная количественная оценка миотонии [Зинченко и др. 1979], стандартная сЭМГ и иЭМГ для оценки функционального состояния периферических сенсорных и моторных нервов и мышц, а также специальные моторные методы РС частотой 10, 30, 50 Гц и метод КТН.

Положения, выносимые на защиту:

1. В генотипированной группе миотоний длительность СД-МР достоверно больше при ДМ1, чем при ВМ: границей разделения является $СД-3МР = 1500$ мс. У больных с ДМ1 в развернутой стадии болезни выявлен миогенный ЭМГ-паттерн в дистальных мышцах. СД-МР3 и клинико-электромиографическое исследование в группе ВМ не позволяет дифференцировать пациентов с ВМТ и ВМБ.

2. У всех больных с ВМ в ответ на тетанизацию обнаружен декремент амплитуды М-волны $>60\%$. Не выявлено связи величины декремента амплитуды М-волны и выраженности миотонии.

3. Определены клинические паттерны исследуемых двух групп НМС: при ВМ миотония ранняя ($9,4 \pm 6,2$ лет), генерализованная и умеренно выраженная, сопровождается гипертрофией мышц; при ДМ1 миотония более поздняя (дебют в $23,0 \pm 8,8$ лет), с прогрессированием преимущественно в дистальных отделах

конечностей, развитием слабости мышц сгибателей шеи, парезом, трофическими изменениями дистальной мускулатуры и внемышечной патологией.

4. На основании клинико-электромиографического паттерна в дебюте и развернутой стадии ВМ и ДМ1 разработан протокол для наиболее рационального и корректного тестирования генов.

5. Разработан и внедрен автоматизированный протокол КТН для анализа НМС на базе электромиографа «Нейрософт» (Россия).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется достаточным числом наблюдений, постановкой цели и задач, использованием в работе современных электромиографических и молекулярно-генетических методов исследований, применением адекватных методов статистического анализа.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников III и V неврологических отделений, отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, лаборатории клинической нейрофизиологии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, отдела исследований мозга, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол № 2 от 23 мая 2017 г).

Материалы диссертации представлены на: VI съезде "Российского общества медицинских генетиков" (Ростов-на-Дону, 2010); I Конференции Общества специалистов по нервно-мышечным болезням "Актуальные вопросы диагностики и лечения нервно-мышечных болезней" (Москва, 2012); ежегодных Европейских конференциях по генетике человека (European Human Genetics Conference – Вена, 2009; Гетеборг, 2010; Амстердам, 2011; Нюрнберг, 2012); X съезде Всероссийского общества неврологов (Нижний Новгород, 2012); IV Российской весенней школе по миологии, (Санкт-Петербург, 2013); Научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в диагностике и лечении болезней нервно-мышечной системы» (Москва, 2015); Пятом международном конгрессе по миологии (Лион, 2016).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в учебный процесс Негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования «Учебный центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию», Москва; ООО «Практическая неврология», Москва; ООО МЦ «Диагностика плюс», Воронеж; АУЗ ВО «ВОККДЦ», Воронеж.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 3 печатные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Все этапы клинического осмотра, медико-генетического консультирования выполнены автором лично. Автором проведены все ЭМГ тесты, полученные результаты проанализированы, с выделением значимых параметров для создания диагностического алгоритма. Автором проведен анализ и статистическая обработка данных, сформулированы выводы по результатам работы, подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 167 листах машинописного текста, иллюстрирована 24 рисунками, 22 таблицами и 4 клиническими примерами. Диссертация построена по стандартному плану: введение, обзор литературы, описание материалов, методологии и методов исследования, полученные результаты исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 42 отечественных и 224 зарубежных литературных источников.

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты. Всего обследованы 134 пациента с НМС в возрасте от 1 до 80 лет, при этом в 123 случаях (91,8%) были выявлены мутации в генах, отвечающих за развитие НМС (*CLCN1*, *SCN4A*, *DMPK* и *ZNF9*). В работу включены 78 верифицированных случаев, для которых было проведено комплексное клинико-нейрофизиологическое исследование: 6 пациентов (7,6%) – с ВМТ; 36 (46,2%) – с ВМБ и 36 (46,2%) – с ДМ1 (табл. 1, 2).

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование.

Форма	Врожденная миотония		Дистрофическая миотония 1-го типа				Группа контроля
	Томсена	Беккера	Врожденная	Ювениль-ная	Взрослая	Поздняя	
Тип							-
Пол, (n)	М(5); Ж(1)	М(28); Ж(8)	М(1)	М(5); Ж(4)	М(11); Ж(9)	М(2); Ж(4)	М(19); Ж(17)
Возраст осмотра, М±m (лет)	29,7±10,3	31,7±12,6	24	31,6±12,3	42,5±9,6	56,0±13,8	38,7±18,9
Длительность миотонии, М±m (лет)	11,7±8,1	13,3±11,1	24	14,7±10,4	11,0±6,7	4±1,4*	-
Всего, (n)	6	36	1	9	20	6	36

*4 пациента без клинических признаков миотонии

Все пациенты находились под наблюдением в АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр» (г. Воронеж) в период с 2004–2016 гг. и ООО «Практическая Неврология» (г. Москва) в период 2014–2016 гг.

Общие критерии включения: возраст 10–80 лет, клинические проявления миотонии при установленных генотипах ВМТ, ВМБ и ДМ1, отсутствие мышечных атрофий/парезов у пациентов с ДМ1.

Группа контроля: 36 здоровых добровольцев в возрасте 10–65 лет, сопоставимых по возрасту и полу с группой пациентов с ВМ и ДМ1 (табл. 1).

Таблица 2. Генотип обследованных больных с НМС.

Паци- енты (n)	Мутации /гены (n/n)	Нозология	Генотип		Пациенты, включённые в анализ (n)
			Ген <i>CLCN1</i>	Ген <i>SCN4A</i>	
НДМ					
8	2/1	ВМБ	[Arg894Stop]+[Arg894Stop]	[-]+[-]	+ (7)
6	2/1	ВМБ	[c.1437_1450del14]+[Arg894Stop]	[-]+[-]	+
2	2/1	ВМБ	[Ala493Glu]+[Ala493Glu]	[-]+[-]	+
3	2/1	ВМБ	[Tyr686Stop]+[Arg894Stop]	[-]+[-]	+ (1)
2	2/1	ВМБ	[c.1437_1450del14]+[Ala493Glu]	[-]+[-]	+
2	1/1	ВМТ	[Arg894Stop]+[-]	[-]+[-]	+
2	1/1	ВМТ	[Met646Val]+[-]	[-]+[-]	+ (1)
1	2/1	ВМБ	[Ala493Glu]+[Tyr686Stop]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[Arg626Stop]+[Met646Val]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[c.1437_1450del14]+[Thr550Met]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[c.302-1G>A]+[Arg421Cys]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[Gly190Ser]+[Arg894Stop]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[Gly190Ser]+[c.2555_2558delCCTT]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[Gly233Ser]+[Arg894Stop]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[Gly190Ser]+[Gly411Cys]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[Gly411Cys]+[Arg894Stop]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[Ivs1+3A>T]+[Arg894Stop]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[Ivs1+3A>T]+[Ivs1+3A>T]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[Ivs13+1]+[Arg894Stop]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[Phe167Leu]+[Gln879Stop]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[Phe413Cys]+[Arg894Stop]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[Pro342Ser]+[Pro342Ser]	[-]+[-]	+
1	2/1	ВМБ	[Thr268Met]+[-]	[-]+[-]	-
1	2/1	ВМБ	[Thr268Met]+[Thr268Met]	[-]+[-]	+
1	3/1	ВМБ	[Thr550Met]+[Arg626Stop+Pro813Thr]	[-]+[-]	+
1	1/1	ВМТ	[c.1437_1450del14]+[-]	[-]+[-]	+
1	1/1	ВМТ	[Arg300Gln]+[-]	[-]+[-]	+
1	1/1	ВМТ	[c.2662_2675del14]+[-]	[-]+[-]	+
1	2/2	ВП	[Arg894Stop]+[-]	[Val781Ile]+[-]	-
1	2/2	ВП	[c.1437_1450del14]+[-]	[Gly69Arg]+[-]	+
3	1/1	КЗМ	[-]+[-]	[Gly1306Ala]	-
1	1/1	КЗМ	[-]+[-]	[Leu668Pro]	-
52 Всего НДМ					+(42 больного)
Миоплегии					
4	1/1	ПП	-	[Thr704Met]+[-]	-
1	1/1	ПП	-	[Arg669His]+[-]	-
1	1/1	ПП	-	[Leu673Val]+[-]	-
6 Всего Миоплегий					-
ДМ1					
54 Всего ДМ1			Ген <i>DMPK</i>	(CTG)n>50	+(36 больных)
ДМ2					
11 Всего ДМ2			Ген <i>ZNF9</i>	(CCTG)n>75	-
123	Всего				78

Клиническое и генеалогический исследование проведено всем пациентам, с оценкой 7 клинических признаков активной и механической миотонии.

Нейрофизиологическое исследование включало комплексный ЭМГ-анализ на приборе "Нейро-МВП-микро" ("Нейрософт", Иваново). При **иЭМГ** исследовалась передняя большеберцовая мышца с определением СД-ЗМР и ЭМГ-паттерна по стандартной методике [Никитин, 2015; Kimura, 2013]. **сЭМГ** двух моторных и сенсорных нервов рук и ног (по 8 нервов у больного) проводилась для исключения полинейропатии [Kimura, 2013]. **РС** проводилась под контролем Т кожи кисти ($>32^{\circ}$ С); при стимуляции *m. Abd. dig. minimi* частотами 10, 30 и 50 Гц, длительностью 4 с оценивался декремент М-волны (Декремент (%) = $\frac{\text{Амплитуда последней М-волны в серии}}{\text{Амплитуда первой М-волны в серии}} \times 100$) в каждой из выбранных частот. Паттерн **КТН** (I–III) оценивался по общепризнанному протоколу [Fournier et al., 2004].

ДНК-исследование проведено в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ (рук. – профессор А.В. Поляков).

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistic 10 (StatSoft, США) и включала: описательную статистику при нормальном распределении признака в виде среднего значения и стандартного отклонения, при ненормальном – медианы и 25–75 перцентилей; нормальности распределения выборки по Шапиро-Вилки (W); при сравнении двух независимых выборок с нормальным распределением критерий Стьюдента и для ненормального – Манну-Уитни. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НЦН (№3-4/16 от 16.03.2016 г). Все пациенты подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В регистр с НМС внесено 213 пациентов из Воронежской и близлежащих областей (табл. 3). Суммарно ДМ1 и ВМ составили в Воронежской области 83,2% от

всех больных НМС, находящихся под наблюдением у генетиков, что соответствует данным зарубежных авторов [Sun et al, 2001; Harper, 2008; Trip et al, 2008].

Таблица 3. Регистр с представленностью пациентов с НМС*.

Регистр по НМС						
Область	Население (млн.чел)*	НДМ			ДМ	
		ВМ	Парамиотония, Калий- зависимые миотонии	Пароксизмаль- ная миоплегия (натриевая)	ДМ1	ДМ2
Воронежская	Город -1,03	24	4	11	30	5
	Область-1,3	37	3	7	46	1
Белгородская	0,9	5	-	1	3	2
Московская	19,6	2	-	-	4	3
Липецкая	1,6	1	-	1	3	-
Тамбовская	1,3	4	-	-	1	-
Волгоградская	3,5	-	-	-	2	-
Курская	1,5	2	-	-	-	-
Всего больных (%)	-	75 (36,5)	7 (3,5)	20 (10)	89 (44,5)	11 (5,5)

*Численность населения в представленных регионах на 1 января 2016 г. по данным Города-России.рф (<http://xn----7sbiewбааднема7р.xn--p1ai/>)

Клиническая характеристика пациентов ВМ и ДМ1 типа

Средний возраст в момент осмотра для пациентов с ВМ и ДМ1 составил $31,2 \pm 12,2$. Первым симптомом заболевания у всех пациентов с ВМ была миотония, с дебютом при ВМТ – $8,0 \pm 4,3$ лет и при ВМБ – $9,4 \pm 5,2$ лет. В группе ДМ1 из 36 обследованных у 4 (11,1%) пациентов (возраст $54,3 \pm 17,2$ лет) клинически миотонии не было, а выявить пациентов позволил целенаправленный скрининг в отягощенных семьях. Из 32 больных с ДМ1 с миотонией только трое (9,4%) имели правильный диагноз (табл. 4).

Таблица 4. Основные направительные диагнозы пациентов с ДМ1, имевших симптомы миотонии в клинической картине.

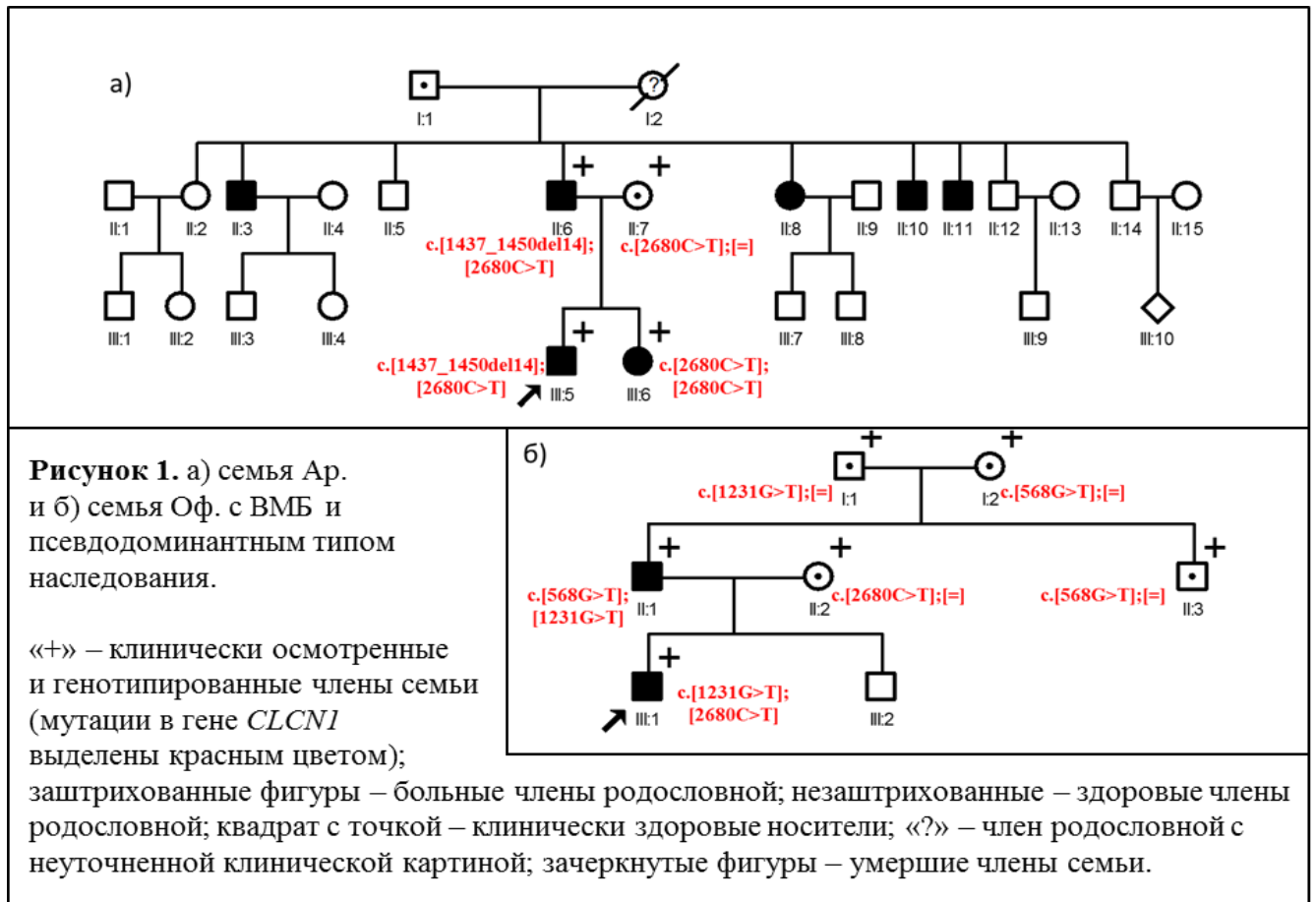
Случай, (n)	Диагноз по направлению	Пол, (n)	Возраст дебюта миотонии, M±m (лет)	Длительность миотонии перед постановкой диагноза ДМ1, M±m (лет)	Тип наследования, (n)
8	ВМТ	М(6); Ж(2)	21,6±7,7	14,6±11,0	АД(7); С(1)
6	Радикулопатия	М(3); Ж(3)	33,3±11,4	6,3±3,9	АД(5); С(1)
4	Катаракта	Ж (4)	34,5±14,0	10,8±5,9	АД (4)
4	НМСН тип 2	М(2); Ж(2)	28,8±11,7	12,0±9,4	АД(4)
3	ДМ1	М(3)	19,7±0,6	12,7±4,7	АД(3)
2	Олигофрения	М(2)	13,0±1,4	5,5±6,4	АД(2)
1	ВСД	Ж(1)	13	8	АД(1)
1	ДЭП2	Ж(1)	18	22	АД
1	Рассеянный склероз	Ж(1)	35	23	АД(1)
1	Тромбофлебит	М(1)	40	6	АД(1)
1	Диагноз не ясен	Ж(1)	40	12	С(1)
32	Всего	М(17); Ж(15)	26,9±11,4	11,4±8,1	АД(29); С(3)

АД – аутосомно-доминантные и С – спорадические случаи, ВМТ – врожденная миотония Томсена, ВСД – вегетососудистая дистония, ДМ1 – дистрофическая миотония 1 типа, ДЭП2 – дисциркуляторная энцефалопатия 2 степени, НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия.

Все 37 пробандов с ВМ были направлены с предварительным диагнозом ВМТ, из них 8 (21,6%) имели «горизонтальный», 2 (5,4%) – «вертикальный» тип передачи болезни, а 27 (73,0%) случаев были спорадическими. После ДНК-анализа у 31 (83,8%) пробанда диагноз ВМТ изменен на ВМБ и определен корректный риск рождения больного ребенка <3% (низкий), что соответствует популяционной частоте гетерозиготных мутаций гена *CLCN1* [Иванова, Поляков, 2013]. В двух (5,4%) семьях с «вертикальной» передачей болезни (как минимум, в двух поколениях) установлен диагноз ВМБ (рис. 1).

У 65 (87,8%) из 74 у пациентов с симптомами миотонии диагноз, поставленный по месту жительства, не совпадал с окончательным диагнозом ВМ или ДМ1. В группе ВМ статистически значимых различий ($p < 0,05$ между группами) при сопоставлении всех клинических симптомов миотонии между группами ВМТ и ВМБ выявлено не было. Миотония выявлена у 22 (52,4%) в круговых мышцах глаз,

у 36 (85,7%) в жевательных мышцах, у 41 (97,6%) в мышцах рук и была генерализованной у 21 (50,0%) больного. Практически у всех (95,5%) пациентов при наличии миотонии в круговых мышцах глаз миотонические проявления были генерализованными (табл. 5).



У пациентов с ДМ1 выявлены различия в активной миотонии не только с группой ВМ, но и между формами болезни внутри группы. В отличие от ВМ, у всех больных с ДМ1 не выявлено миотонии в круговых мышцах глаз. Минимальная миотония только в жевательных мышцах выявлена в группе пациентов с поздней и ювенильной формой ДМ1 (по одному больному), что отличало позднюю форму ДМ1 от ВМ и других форм ДМ1 (табл. 5). Феномен «вработывания», гипертрофия мышц, миотонический компонент при бицепитальном рефлексе и с мышц *thenar* при ВМ и ДМ1 имели перекрытия (табл. 5) с отсутствием достоверных различий ($p < 0,05$). Проведенный статистический анализ позволил выделить параметры для

дифференцирования ВМ и ДМ1: параметрам эмпирически присвоены баллы (-1) для симптомов с преобладанием у пациентов с ВМ и (+1) – у пациентов с ДМ1. Методом перебора вариантов определен достаточный объем признаков характеристики фенотипов, позволяющий без перекрытия значений проводить дифференциальную диагностику ВМ и ДМ1 (табл. 6), исходя из которых сформирован диагностический протокол (табл. 7).

Таблица 5. Локализация и проявления миотонии при ВМ и ДМ1.

Формы	Группа ВМ n=42		Группа ДМ1 n=36			
	ВМТ (6)	ВМБ (36)	ВДМ1 (1)	ЮДМ1 (9)	КДМ1 (20)	ПДМ1 (6)
Миотония, n (%)						
Круговых мышц глаз	3 (50,0)	19 (52,8)	-	-	-	-
Жевательных мышцах,	4 (66,7)	32 (88,9)	1 (100)	8 (88,9)	14 (70,0)	1 (16,7)
Мышц рук	5 (83,3)	36 (100)	1 (100)	9 (100)	20 (100)	-
Феномен «вработывания», n (%)						
≤10 форсир. сокр.	3 (50,0)	16 (44,4)	-	1 (11,1)	6 (30,0)	-
>10 форсир. сокр.	2 (33,3)	20 (55,6)	1 (100)	8 (88,9)	12 (65,0)	-
нет облегчения	-	-	-	-	2 (10,0)	-
нет миотонии в кистях	1 (16,7)	-	-	-	-	6 (100)
Миотонический валик/ямка с дельтовидной мышцы, n (%)						
≤5 сек	3 (50,0)	26 (72,2)	-	2 (22,2)	2 (10,0)	-
>5 сек	2 (33,3)	9 (25,5)	-	1 (11,1)	1 (5,0)	-
не выявлено	1 (16,7)	1 (2,8)	1 (100)	6 (66,7)	17 (85,0)	6 (100)
Миотонический валик/ямка с четырехглавой мышцы бедра, n (%)						
≤5 сек	1 (16,7)	24 (66,7)	-	1 (11,1)	2 (10,0)	-
>5 сек	2 (33,3)	10 (27,8)	-	-	-	-
не выявлено	3 (50,0)	2 (5,6)	1 (100)	8 (88,9)	18 (90,0)	6 (100)
Миотонический компонент при вызывании бицепитального рефлекса, n (%)						
≤5 сек	3 (50,0)	31 (86,1)	1 (100)	2 (22,2)	11 (55,0)	-
>5 сек	1 (16,7)	2 (5,6)	-	6 (66,7)	6 (30,0)	-
не выявлено	2 (33,3)	3 (8,3)	-	1 (11,1)	3 (15,0)	6 (100)

Таблица 6. Результаты клинического алгоритма для ВМ и ДМ1.

Форма	Врожденная миотония		Дистрофическая миотония 1 типа			
	Томсена	Беккера	Врож-ная	Ювен-ная	Взрослая	Поздняя
Тип	М(5); Ж(1)	М(28); Ж(8)	М(1)	М(5); Ж(4)	М(11); Ж(9)	Ж(3)
Пол, (n)	М(5); Ж(1)	М(28); Ж(8)	М(1)	М(5); Ж(4)	М(11); Ж(9)	Ж(3)
Клин. протокол, М±m (баллы)	(-7,0)±1,3	(-7,3)±1,4	(+5)	(+6,8)±1,9	(+7,9)±2,6	(+2,0)±1,0
Общий балл, М±m	(-7,2)±1,4		(7,2)±2,6			
Диапазон значений, (баллы)	От (-9) до (-3)		От (+1) до (+11)			

Таблица 7. Протокол дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1.

Фенотип ВМ	Параметр клинического протокола	Фенотип ДМ1
Балл; интерпретация		Балл; интерпретация
-1; СС, АР	1. Тип наследования	+1; АД
-1; ≤ 16 лет	2. Дебюта с миотонии	+1; > 16 лет
-1; да	3. Миотония круговых мышц глаз	+1; нет
-1; да	4. Миотонический валик в прокс. мышцах	+1; нет
-1; нет	5. Слабость круговых мышц глаз	+1; да
-1; нет	6. Гипо-/атрофия и/или слабость мышц сгибателей шеи и кисти	+1; да
-1; нет	7. Птоз	+1; да
-1; нет	8. Гипомимия	+1; да
-1; нет	9. Гнусавый голос	+1; да
-1; нет	10. Арефлексия в любом из сегментов	+1; да
-1; нет	11. Внемышечная патология	+1; да
-1; нет	12. Катаракта	+1; да
-12	Максимально возможный балл	+12

В оба протокола включена условная граница возраста дебюта миотонии (> или ≤16 лет) (рис. 2). Это позволяет рекомендовать использование выбранных симптомов при подозрении на ВМ и ДМ1 даже в дебюте болезни с целью выбора алгоритма ДНК-анализа.

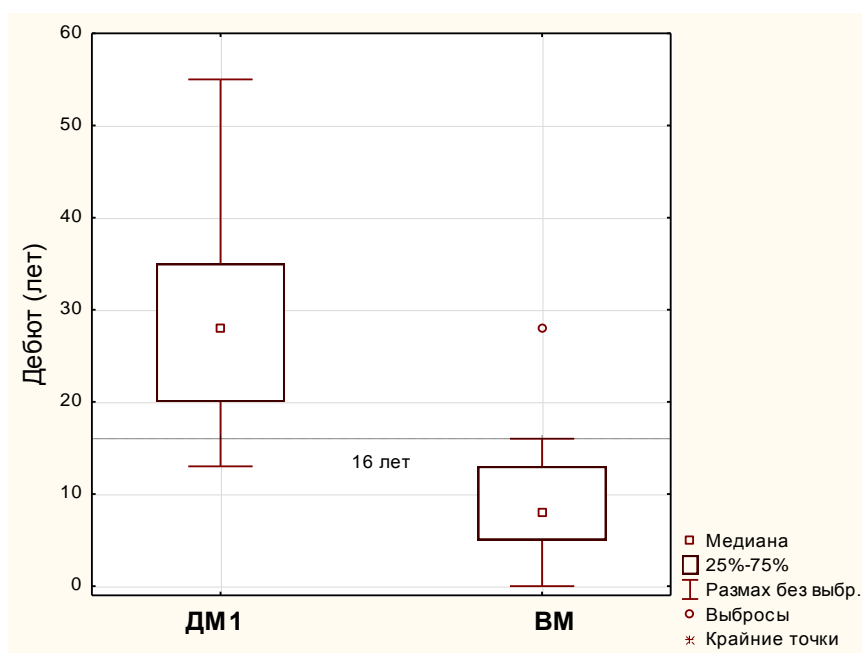


Рисунок 2. Возраста дебюта миотонии при ДМ1 и ВМ ($p < 0,05$).

Нейрофизиологические характеристики ВМ и ДМ1 типа

В группе генотипированных случаев ВМ и ДМ1 проведена РС: 10 Гц – 62 пациента (79,5%), 30 Гц – 61 (78,2%) и 50 Гц – 63 (80,8%). КТН проведена у 57 (73,1%) пациентов, иЭМГ – у 76 (97,4%). сЭМГ у 17 (21,8%) больных выявила аксональную полинейропатию, у 14 из них диагностирована ДМ1 и у 3 – ВМ. У всех пациентов с ВМ иЭМГ обнаружила генерализованные МР. СД-ЗМР у 6 больных с ВМТ составила $847,2 \pm 477,3$ мс, у 36 больных ВМБ – $948,5 \pm 438,2$ мс, без значимых различий ($p < 0,05$) между группами и пациентов с разными мутациями в группе ВМ.

В группе ДМ1 у 34 (94,4%) пациентов проведена иЭМГ, у двоих из них (5,9%) при отсутствии признаков миотонии, слабости и атрофий мышц не было МР, а еще у двоих (5,9%) при отсутствии мышечных симптомов выявлены единичные «странные» разряды высокой частоты и разряды, напоминающие МР.

Из 34 больных с ДМ1 у 32 (94,1%) выявлены МР, СД-ЗМР составила $3239,4 \pm 1539,4$ мс; достоверных различий СД-ЗМР при разных формах ДМ1 не выявлено ($p > 0,05$), но установлены значимые различия по данному показателю между ВМ и ДМ1. Анализ СД-ЗМР показал, что из 42 у 37 (88,1%) больных с ВМ их длительность была ≤ 1500 мс, тогда как при ДМ1 длительность СД-ЗМР < 1500 мс была лишь у 4 пациентов из 32 (12,5%) (рис. 3).

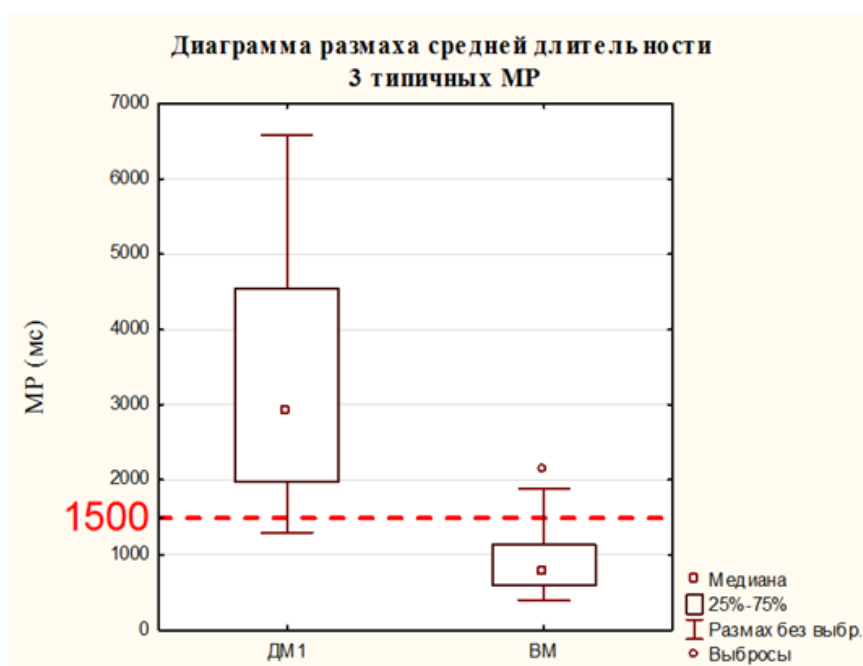


Рисунок 3. Значения СД-3МР в группах пациентов с ДМ1 и ВМ.

Миогенный паттерн выявлен у 4 (9,6%) из 41 больного с ВМ и у 30 (88,2%) из 34 с ДМ1. Установлено, что ВМ и ДМ1 имели достоверно значимые отличия по признаку миогенного паттерна ($p < 0,05$). В группе здоровых испытуемых проведена РС: 10 Гц – у 18 (50,0%) человек, 30 Гц – у 22 (61,1%) и 50 Гц у 28 (77,8%). КТН проведен у 19 (52,8%) испытуемых. Сопоставление результатов в контроле с группами с ВМ и ДМ1 показало, что тесты РС с частотой 30, 10 Гц и КТН невалидны и не отвечают референсным значениям более чем у 50% пациентов, что делает их бесполезными в диагностике ВМ и ДМ1 (табл. 8).

Таблица 8. Валидация тестов РС при ВМ, ДМ1 и в группе контроля.

Ритмическая стимуляция				
50 Гц	30 Гц	10 Гц	КТН	
Декремент М-волны за пределами 5-95 перцентиля значений группы контроля, n (% от обследованных)			паттерн II	паттерн III
			n (% от обследованных)	
Пациенты с ВМ				
30 (90,9%)	22 (78,6%)	18 (62,1%)	8 (30,8%)	18 (69,2%)
Пациенты с ДМ1				
11 (36,6%)	6 (18,2%)	9 (27,3%)	5 (16,1%)	26 (83,9%)
Всего пациентов с ВМ и ДМ1				
41 (65,1%)	28 (45,9%)	27 (43,5%)	13 (22,8%)	44 (77,2%)
Группа контроля				
2 (7,1%)	2 (9,1%)	1 (5,5%)	-	19 (100%)

Тест РС 50 Гц – наиболее информативный из включенных в исследование. У обследованных пациентов только в одном случае (2,9%) ВМ и одном случае (3,3%) ДМ1 не выявлено декремента М-волны. Декремент >60% выявлен у 29 (85,3%) из 34 пациентов с ВМ и лишь у 6 (20,0%) из 30 пациентов с ДМ1. Результаты РС 50 Гц были воспроизводимы и не зависели от длительности болезни. Значение степени декремента > или ≤60% позволяет различить ВМ и ДМ1 у 82,8% случаев.

При формировании ЭМГ-протокола были эмпирически присвоены баллы по принципу (-1) для значений с преобладанием у пациентов с ВМ, и (+1) – у пациентов с ДМ1. Далее методом перебора вариантов определены информативные признаки, при которых набранный балл показал наименьшее перекрытия между группами ВМ и ДМ1: паттерн иЭМГ, СД-ЗМР (> или ≤1500 мс) и РС 50 Гц (> или ≤60%) (табл. 9).

Таблица 9. Результаты применения ЭМГ-алгоритма при ВМ и ДМ1.

Форма	Врожденная миотония		Дистрофическая миотония 1 типа			
	Томсена	Беккера	Врож-ная	Ювен-ная	Взрослая	Поздняя
Тип						
Пол, (n)	М(5); Ж(1)	М(21); Ж(6)	М(1)	М(4); Ж(3)	М(9); Ж(9)	М(2); Ж(1)**
Протокол ЭМГ, М±m (баллы)	(-2,0)±1,7*	(-2,3)±1,7	(+1)	(+1,9)±1,6*	(+2,2)±1,0	(+2,0)±1,0
Общий балл, М±m	(-2,2)±1,1		(+2,1)±1,1			
Диапазон значений, (баллы)	От (-3) до (-1)* *одно значение (-1)		От (+1)* до (+3) *одно значение (+1)			

**2 пациента без клинических признаков миотонии.

Согласно проведенному анализу был сформирован ЭМГ-протокол для дифференциальной диагностики (табл. 10). Разработанный ЭМГ-протокол снижает время исследования при нейрофизиологической дифференциальной диагностике ВМ и ДМ1 до ~15-20 мин.

Таблица 10. Протокол дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1.

ЭМГ паттерн ВМ	ЭМГ параметр	ЭМГ паттерн ДМ1
Баллы; интерпретация		Баллы; интерпретация
-1; «норма»	1. Уровень поражения	+1; «миогенный»
-1; ≤1500 мс	2. Длительность ср-ЗМР	+1; >1500 мс
-1; >60%	3. Декремент М-волны на 50 Гц	+1; ≤60%
-3	Максимально возможный балл	+3

Проведенное исследование, не будучи эпидемиологическим, подтвердило большую распространенность рассматриваемой патологии в Воронежской области, превышающую опубликованные ранее данные [Юров и др., 1976] в 11 раз. На момент исследования распространенность ВМ и ДМ в регионе составила 2,6 и 3,3 на 100 000 соответственно, что сопоставимо по частоте с зарубежными данными для других популяций [Harper, 2004; Trip et al., 2008]. После генотипирования больных с ВМ стало очевидно, что клинико-электромиографический анализ не разграничивает ВМТ и ВМБ, позволяя обсуждать фенотипы рассматриваемых форм в едином ключе как фенотипы ВМ. Псевдоминантный тип наследования и преобладание пациентов с ВМБ свидетельствуют о том, что ВМТ с высоким (50%) генетическим риском является исключительно редкой формой ВМ и может правильно диагностироваться только после полного анализа гена *CLCN1*.

Показательно, что, если принимать во внимание сроки манифестации симптомов миотонии, диагноз пациентам в наших наблюдениях был выставлен с задержкой $12,9 \pm 9,7$ лет, несмотря на ежегодные медицинские осмотры по месту жительства. Это свидетельствует о важности информирования врачей о симптомах миотонии. При наличии должной настороженности ВМ или ДМ1 можно было заподозрить у 74 (94,9%) больных, а при семейном скрининге – еще у 4 пациентов.

Самыми распространенными ЭМГ-тестами в диагностике НМС являются КТН и РС импульсами частотой 10, 30 Гц; однако в нашем исследовании не выявлено достоверных различий между пациентами с ВМ, ДМ1 и здоровыми испытуемыми по данным тестам. Это ставит под сомнение целесообразность ЭМГ с использованием КТН тестов и РС импульсами 10, 30 Гц при ВМ и ДМ1.

Разработанные клинические алгоритмы с 12 информативными признаками и адекватный по объему ЭМГ-протокол позволяют достоверно дифференцировать пациентов с ВМ и ДМ1 на практике.

ВЫВОДЫ

1. Современная молекулярная диагностика позволяет четко очертить фенотипический спектр ВМ и ДМ1. ВМ характеризуется дебютом с умеренно выраженной и генерализованной миотонии до 16 лет, гипертрофией скелетной мускулатуры со стационарным течением болезни. При ДМ1 симптом миотонии манифестирует после 16 лет с последующим нарастанием выраженности миотонии и постепенным присоединением слабости и атрофиями преимущественно дистальных мышц конечностей, мышц сгибателей шеи и наличием внемышечных проявлений, течение болезни прогрессирующее.

2. При ВМ и ДМ1 игольчатыми ЭМГ-электродами в одинаковом числе случаев регистрируются миотонические разряды, факт наличия которых не позволяет различить эти две формы. Средняя длительность миотонических разрядов является информативным параметром, позволяющим дифференцировать ВМ и ДМ1: при ВМ средняя длительность миотонических разрядов составляет $937,2 \pm 436,3$ мс, а при ДМ1 – $3239,4 \pm 1539,4$ мс. Диагностически значимой границей средней длительности МР, позволяющей дифференцировать ВМ и ДМ1, является величина 1500 мс.

3. Степень декремента амплитуды М-волны при ритмической стимуляции с частотой 50 Гц не коррелирует с тяжестью клинических проявлений ВМ и ДМ1. При этом декремент М-волны ниже 60% отмечается у большинства больных с ВМ (85,3% случаев) и лишь у незначительного числа пациентов с ДМ1 (20,0% случаев), что дает основания для использования данного параметра в дифференциальной диагностике указанных форм миотоний.

4. Ритмическая стимуляция с частотой 10 и 30 Гц при ВМ и ДМ1 не выявляет достоверных изменений амплитуды М-волны в серии по сравнению с контролем, поэтому данные значения частот должны быть исключены из стандартного протокола стимуляционной ЭМГ при диагностике ВМ и ДМ1. Предложенный в литературе нейрофизиологический КТН-тест дифференциальной диагностики миотоний с выделением характерных ЭМГ паттернов (I, II, III) не является валидным и не может быть использован при дифференцировании этих состояний.

5. Сложности генеалогического анализа при ВМ (отсутствие доминантной сегрегации в обследованных нами семьях с ВМТ, псевдоминантное наследование и абсолютное преобладание случаев ВМБ в группе пациентов с ВМ) доказывают необходимость последовательного ДНК-тестирования всего гена *CLCN1* с определением *транс*- и *цис*-положения мутаций для исключения ошибочной диагностики ВМТ с неоправданно высоким (50%) генетическим риском в семье.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для практической медицины предложен клинический алгоритм диагностики пациентов с ВМ и ДМ1, существенно сокращающий время установления диагноза и основанный на доказанных, простых в оценке 12 высокоинформативных признаках.

2. Разработан ЭМГ-алгоритм диагностики, основанный на трех основных параметрах: паттерне при иЭМГ, средней длительности МР и выраженности декремента М-волны при РС с частотой 50 Гц, существенно сокращающий объем и время ЭМГ-исследования до 15 мин при диагностике пациентов с ВМ и ДМ1.

3. Клинико-электромиографический анализ не позволяет достоверно дифференцировать пациентов с ВМТ и ВМБ, поэтому при постановке диагноза применение общего термина «врожденные миотонии» представляется обоснованным. Единственным способом уточнения формы заболевания для корректного медико-генетического консультирования является ДНК-диагностика.

4. При подозрении на ВМ рекомендовано проводить медико-генетическое консультирование только после полного анализа гена *CLCN1* или установления генотипа ВМБ, что обусловлено клинико-электромиографической однородностью пациентов с ВМТ и ВМБ, а также преобладанием в 6 раз ВМБ над ВМТ.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Курбатов, С.А. Случай дистрофической миотонии 1-го типа с утяжелением клиники по линии отца / С.А. Курбатов, В.П. Федотов, Н.М. Галеева, В.В. Забненкова, А.В. Поляков // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** - 2015. - Т. 9. - № 2. - С. 47-52.

2. Курбатов, С.А. Случай миотонии Беккера с псевдодоминантным типом наследования: современные подходы к дифференциальной диагностике миотоний Томсена и Беккера / С.А. Курбатов, С.С. Никитин, С.Н. Иллариошкин, П. Гундорова, А.В. Поляков // **Нервно-мышечные болезни.** - 2016. - Т. 6. - № 1. - С. 74-81.

3. Иванова, Е.А. Спектр мутаций в гене *CLCN1* у пациентов с недистрофическими миотониями Томсена и Беккера / Е.А. Иванова, Е.Л. Дадали, В.П. Федотов, С.А. Курбатов и др. // **Генетика.** - 2012. - Т. 48. - № 9. - С. 1113-1123.

4. Иванова, Е.А. Молекулярно-генетический анализ недистрофических миотоний / Е.А. Иванова, В.П. Федотов, Е.Л. Дадали и соавт. // **Медицинская генетика. Материалы VI-го съезда Российского общества медицинских генетиков.** - 2010. - С.72.

5. Иванова, Е.А. Молекулярно-генетический анализ причин наследственной миотонии Томсена – Беккера / Е.А. Иванова, В.П. Федотов, С.А. Курбатов, А.В. Поляков // **Медицинская генетика.** - 2009. - Т. 8. - №12. - С.38.

6. Курбатов, С.А. Игольчатая электромиография в диагностике наследственных миотонических синдромов / С.А. Курбатов // **Клиническая нейрофизиология и**

нейрореабилитация: Материалы 2-й научно-практической конференции с международным участием, 25-26 ноября 2014 г. - СПб, 2014.

7. Курбатов, С.А. Клинико-параклинические несоответствия, скрывающие наследственные миодистрофии / С.А. Курбатов, С.Н. Липовка, С.С. Никитин и соавт. // Организационные, диагностические и лечебные аспекты деятельности учреждений здравоохранения: сб. науч. работ. - Издательский дом ВГУ. - 2016. - С. 331-336.

8. Курбатов, С.А. Миотонические разряды при ненаследственных миотонических синдромах / С.А. Курбатов, С.С. Никитин, О.П. Рыжкова, А.В. Поляков, Е.Ю. Захарова // Нервно-мышечные болезни. - 2016. - Т. 6. - №3. - С.54-55.

9. Курбатов, С.А. Фено-генотипические корреляции наследственных миотонических синдромов / С.А. Курбатов, В.П. Федотов, Е.А. Иванова, Н.М. Галеева // Медицинская генетика. Материалы VI-го съезда Российского общества медицинских генетиков. - 2010. - С. 99.

10. Федотов, В.П. Клинико-электромиографические критерии диагностики наследственных миотонических синдромов / В.П. Федотов, С.А. Курбатов, Е.А. Иванова, Н.М. Галеева, А.В. Поляков // Нервно-мышечные болезни. - 2012. - №3. - С.55–66.

11. Ivanova, E.A, Myotonia congenita (MC) in Russia: the two frequent mutations in *CLCN1* gene allows to reveal 14% mutant chromosomes of patients with MC / E.A. Ivanova, V.P. Fedotov , E.L. Dadali at al. // European journal of Human Genetics. - 2010. - V.18. - Suppl 1. - P. 87-88.

12. Ivanova, E.A. Frequent *CLCN1* gene mutations in patients from Russian Federation (RF) with non - dystrophic Thomsen and Becker myotonias / E.A. Ivanova, V.P. Fedotov, S.A. Kurbatov et al. // European journal of Human Genetics. - 2012. - V. 20. - P.321.

13. Ivanova, E.A. The novel mutation in *CLCN1* gene resulting in recessive form of the myotonia congenital / E.A. Ivanova, V.P. Fedotov, S.A. Kurbatov at al. // European Journal of Human Genetic. - 2009. - V.17. Suppl 2. - P. 379.

14. Kurbatov, S.A. Electromyography in diagnosis of hereditary myotonic syndromes / S.A. Kurbatov, S.S. Nikitin, S.N. Illarioshkin at al. // Fifth International Congress of Myology 2016. 14-18 March. (abstract) - P. 166.

15. Kurbatov, S.A. Genotype – phenotype correlation in cohort of patients with myotonic syndromes / S.A. Kurbatov, V.P. Fedotov, E.A. Ivanova, N.M. Galeeva, A.V. Polyakov // European Journal of Human Genetics. - 2012. - V.20. - Suppl 1. - P.86.

16. Kurbatov, S.A. Genotype-phenotype correlation in cohort of patients with myotonia congenita and frequent *CLCN1* gene mutation Arg894* / S.A. Kurbatov, V.P. Fedotov, E.A. Ivanova // European journal of Human Genetics. - 2011. - V.19. - Suppl 2. - P. 426.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – аутосомно-доминантный

АР – аутосомно-рецессивный

ВМ – врожденная миотония

ВМБ – врожденная миотония Беккера/Болезнь Беккера

ВМТ – врожденная миотония Томсена/Болезнь Томсена

ДМ – дистрофическая миотония

ДМ1 – дистрофическая миотония 1 типа

иЭМГ – игольчатая электромиография

КТН – короткий тест с нагрузкой

МР – миотонический разряд

НДМ – недистрофическая миотония

НМС – наследственные миотонические синдромы

ПДЕ – потенциал двигательной единицы

РС – ритмическая стимуляция

СРВ – скорость распространения возбуждения

СД-3МР – средняя длительность 3 миотонических разрядов

сЭМГ – стимуляционная электромиография

ЭМГ – электронейромиография

CLCN1 – (*skeletal muscle chloride channel*) ген хлорного канала скелетной мускулатуры

DMPK – (*dystrophin myotonin protein kinase*) ген дистрофин протеин киназы