

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

*На правах рукописи*

**КУРБАТОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

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

14.01.11 - Нервные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук,

профессор С.Н. Иллариошкин

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,

профессор С.С. Никитин

Москва – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	3
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	11
1.1. Современное представление о НМС .....	11
1.2. Клиническая характеристика основных форм НМС .....	21
1.2.1. Врожденная миотония .....	21
1.2.2. Дистрофическая миотония 1 типа .....	30
1.3. Современные подходы нейрофизиологической диагностики НМС .....	41
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	52
2.1. Структура и организация клинико-электромиографического обследования пациентов с ВМ, ДМ1 и здоровых испытуемых.....	54
<b>ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ</b> .....	62
3.1. Клиническая характеристика пациентов ВМ и ДМ1 типа.....	64
3.2. Разработка дифференциально-диагностического клинического протокола .....	81
3.3. Нейрофизиологические характеристики ВМ и ДМ1 типа .....	85
3.4. Разработка дифференциально-диагностического протокола ЭМГ.....	103
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....	108
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	122
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	127
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	129
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	130
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	132
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	161

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Наследственные миотонические синдромы (НМС) – большая генетически гетерогенная группа наследственных мышечных заболеваний, основным симптомом которых является феномен миотонии. Клинически миотония (от греч. *mys* – мышца; от лат. *tonus* – напряжение) характеризуется патологической задержкой расслабления скелетной мускулатуры при произвольных движениях после непродолжительного покоя [Thomsen, 1876]. Отсутствие нозологической специфичности миотонии всегда ставит вопрос о проведении дифференциального и диагностического поиска для установления формы заболевания [Becker, 1977].

НМС - одни из самых распространенных орфанных болезней. Частота встречаемости варьирует от 14 до 23 случаев на 100 000 населения и зависит от страны и этнической принадлежности [Магжанов, 1988; Emery, 1991; Sun et al, 2001; Harper, 2004, OMIM <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>]. НМС представлены недистрофическими (НДМ) и дистрофическими миотониями (ДМ) [Mankodi, 2008], которые объединены в два десятка нозологических форм. НДМ относятся к первичным каналопатиям, обусловленных мутациями генов ионных каналов мембраны мышечных волокон, приводящих к нарушению работы мышц [Sun et al., 2001]. Группа ДМ характеризуется дистрофическими изменениями скелетных мышц и широким спектром немышечных нарушений [Harper et al., 2004], что отличает их от НДМ, для которых феномен миотонии является ведущим и часто единственным симптомом болезни [Иллариошкин и др., 1998; Matthews et al., 2010].

Врожденная миотония (ВМ), включающая врожденную миотонию Томсена (ВМТ) и Беккера (ВМБ), самая распространенная форма НДМ, встречается с

частотой 0,2-9,4 на 100 тыс. населения [Emery, 1991; Гужеева, 2009; Sun et al., 2001]. ВМТ и ВМБ обусловлены мутациями в гене хлорного канала *CLCN1* (локус 7q35) [Sun et al., 2001] и клинически проявляются генерализованными миотоническими феноменами, транзиторной слабостью, дебютом в раннем возрасте, стационарным течением и благоприятным прогнозом. ВМТ и ВМБ отличаются разными типами наследования, ВМТ с аутосомно-доминантным (АД), в то время как ВМБ с аутосомно-рецессивным (АР) типом наследования, но имеют сходство фенотипических проявлений с выраженным внутрисемейным и межсемейным клиническим полиморфизмом, что существенно затрудняет верификацию нозологической принадлежности.

Самой частой формой ДМ является дистрофическая миотония 1 типа (ДМ1) или болезнь Гоффманна-Россолимо-Штейнерта-Баттена-Куршманна с частотой от 2,1 до 14,3 на 100 тыс. населения и АД тип наследования [Emery, 1991; Harper, 2001]. ДМ1 обусловлена динамической мутацией в гене миотонинпротеинкиназы *DMPK* (локус 19q13) в виде экспансии тринуклеотидных повторов [Davis et al., 1997], с увеличением числа которых в ряду поколений в семье заболевание дебютирует в более раннем возрасте (феномен антиципации), иногда даже с рождения [Logigian et al., 2004]. ДМ1 относится к полисистемным заболеваниям с выраженным клиническим полиморфизмом, дебютом преимущественно на 2–3-м десятилетии жизни, неуклонным медленным прогрессированием и неблагоприятным исходом [Шнайдер и др., 2005]. В дебюте и при стёртых формах болезни симптомы перекрываются с широким кругом соматической патологии и НДМ, что затрудняет своевременную диагностику ДМ1 [Гаусманова-Петрусевич, 1971].

Для дифференциальной диагностики НМС на любой стадии заболевания ведущим параклиническим методом является электромиография (ЭМГ). Игольчатая ЭМГ (иЭМГ) обнаруживает патологическую возбудимость мембран мышечных волокон в виде характерных миотонических разрядов (МР) и первично мышечный характер поражения, последний лежит в основе групповой

классификации НМС. Однако МР и, особенно, миопатический паттерн при иЭМГ не имеет высокую специфичность [Timothy, 2008, Hanisch et al, 2013; Nehir and Logigian, 2013]. Поэтому для диагностики НМС необходимо использование иЭМГ в комплексе с другими методами ЭМГ.

При стимуляционной ЭМГ (сЭМГ) в диагностике НМС широко используется ритмическая стимуляция (РС) с частотой 5–60 Гц и короткий тест с нагрузкой (КТН) [Streib, 1982; Fournier et al., 2004; Trivedi et al., 2013]. Неоднократно предпринимались попытки выработки алгоритма нозологической диагностики НМС с использованием РС и КТН. Однако получаемые результаты имели неоднородный и часто противоречивый характер, что возможно связано с использованием разных частот при РС, большого числа паттерна III типа при КТН, малочисленностью и генетически неоднородностью исследованных групп НМС [Касаткина и др., 2008; Ricker, 1973; Aminoff, 1977; Streib, 1982; Deymeer et al., 1998; Colding-Jorgensen et al., 2003; Fournier et al., 2004; Chrestian et al., 2006; Logigian et al., 2007; Michel et al., 2007; Miller, 2008; Dupré et al., 2009; Trivedi et al., 2013].

ВМ и ДМ1 являются социально значимыми болезнями, в разной степени дезадаптирующие пациентов, приводя к затруднению выполнения повседневных движений и способствуют повышенному травматизму. При ДМ1 мышечная и внемышечная симптоматика неуклонно прогрессирует и еще больше дезадаптирует больных. Скованность при первых движениях и кратковременные обездвиживания требуют тщательного подбора трудовой деятельности для больных.

Для подтверждения диагноза сегодня используется ДНК диагностика, однако анализ всех возможных генов, отвечающих за развитие НМС представляет собой трудоемкий, длительный и дорогостоящий процесс. Поэтому с внедрением подтверждающей ДНК диагностики остро стоит вопрос в обобщении современных научных данных и оптимизации клинико-нейрофизиологического алгоритма для выбора ДНК метода и последовательности тестирования генов при НМС.

Все это, при выявлении миотонии, диктует необходимость дифференцировать НМС со схожими заболеваниями, а учитывая, что основной груз НМС составляет ДМ1 и ВМ (> 90%) [Harper, 2008; Trip et al., 2008] оптимизировать выбор подтверждающей ДНК диагностики. Своевременная диагностика в свою очередь обеспечит снижение материальных затрат на трудовую реабилитацию, профилактику и лечение больных с ВМ и ДМ1. Верный диагноз позволит провести корректное медико-генетическое консультирование и при необходимости провести профилактику заболевания в отягощенных семьях.

До настоящего времени клинических исследований с участием генотипированных больных с ВМ и ДМ1 в России не проводилось, не было попыток создания унифицированного клиничко-нейрофизиологического алгоритма, в котором бы учитывались современные подходы к диагностике миотоний и выбора последовательности молекулярно-генетического тестирования генов при НМС.

### **Цель исследования**

Цель работы: в генотипированной группе пациентов с ВМ и ДМ1 провести сравнительный анализ клиничко-нейрофизиологических характеристик обоих заболеваний с выделением их наиболее характерных диагностических паттернов, а также разработать оптимальный алгоритм выбора мутационного анализа генов у пациентов с 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 клинической шкалы для 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-нейрофизиологические и генотипические корреляции у больных с ВМТ, ВМБ и ДМ1.
5. Разработать клинико-нейрофизиологический алгоритм 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 клинко-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 на основе комплекса клинко-генеалогического и нейрофизиологического анализов, а также изучения литературных данных по клинческим и нейрофизиологическим подходам в дифференциальной диагностике ВМТ, ВМБ и ДМ1. Для клинко-генеалогического исследования выбраны методы клинческого осмотра с определением фенотипа наследственных нарушений и анализ родословной минимум в трех поколениях, полуколичественная оценка миотонии [Becker, 1977] и модифицированная количественная оценка миотонии с использованием единственного возможного способа [Зинченко и др. 1979]. Для нейрофизиологического исследования выбраны методы стандартной сЭМГ и иЭМГ для оценки функционального состояния периферических сенсорных и моторных нервов и мышц, а также специальные моторные методы ритмической стимуляции с использованием набора частот - 10, 30 и 50 Гц, а также 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-МРЗ 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 немышечной 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).

### **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.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Основные материалы диссертационной работы представлены в виде научных статей, тезисов и обсуждены в виде устных и постерных докладов 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; Гетенбург, 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).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современное представление о НМС

НМС - гетерогенная группа генетических болезней мышц, одним из ведущих симптомов которых является феномен миотонии. Клинически миотония проявляется затруднением расслабления мышц после активного напряжения [Colding-Jorgensen, 2005; Lossin, George, 2008; Rayan, Hanna, 2010; Burge, Hanna, 2012; LoMonaco et al., 2014]. Миотонический спазм нейрофизиологически проявляется характерными биоэлектрическими изменениями, причиной которых является нарушение синхронизации работы ионных каналов в мембране миофибрилл [Гаусманова-Петрусевич, 1971; AANEM, 2001; Fournier et al., 2004; Fournier et al., 2006; Cleland et al., 2007; Michel et al., 2007; Saperstein et al., 2008; Matthews et al., 2010]. Дисбаланс токов ионов приводит к устойчивой деполяризации мембраны мышечного волокна, инициирует самоподдерживающиеся потенциалы действия, что приводит к развитию длительного миотонического сокращения [Barchi, 2001].

Первое описание миотонии в 1876 г., в последующем ставшее классическим, в клинической картине имело выраженную вариабельность симптомов у членов одной семьи [Thomsen, 1876]. Описывались новые формы миотонии: в 1886 г. А. Эленбург - парамиотонию, в 1900-1902 гг. Д. Хофман и Г.И. Россолимо - дистрофическую миотонию [Россолимо, 1901-1902; Eulenburg, 1886; Hoffmann, 1900]. При этом выраженная вариабельность миотонии на долгие годы стала «зерном» раздора в научном сообществе, поставив вопрос: миотония - клинически или нозологически гетерогенное состояние?

В последующем список клинических вариантов и форм НМС постоянно расширялся и в фундаментальном руководстве по болезням мышц 1964 г. в разделе,

посвящённом миотониям, рассматривалось уже 6 нозологических форм [Walton, 1964], а через 15 лет в классификации российских авторов (табл. 1) представлено уже 16 нозологических форм миотонии [Лобзин и др., 1979].

Таблица 1. Классификация НМС В.С. Лобзина (1979)

<i>I. Наследственные формы миотоний</i>
<i>A. Стационарные, медленно прогрессирующие:</i>
1. врожденная миотония Томсена (АД);
2. врожденная миотония Беккера (АР);
3. приобретенная миотония Тальмы (спорадические случаи);
4. атрофическая миотония Штейнерта-Баттена-Куршманна-Россолимо (АД, АР);
5. миотоническая дистрофия Беккера (АР);
6. клинические варианты миотонической дистрофии (атрофическая миотония «без атрофии», миотония лица и шеи Эрбсле, моносимптомный вариант — «миотоническая катаракта», неонатальная форма дистрофической миотонии).
<i>Б. Периодические (рецидивирующие) формы миотонии</i>
1. интермиттирующая миотония Марциуса-Ганземана (АД);
2. врожденная парамиотония с холодовыми парезами Эйленбурга (АД);
3. врожденная парамиотония без холодовых парезов Де Ионга (АД);
4. эпизодическая наследственная миотоническая адинамия Беккера (АД).
<i>II. Миотонические синдромы</i>
1. у больных с миопатиями;
2. диатонические синдромы при периодическом параличе Гармсторп;
3. миотонические синдромы при органических заболеваниях ЦНС;
4. миотонические синдромы при заболеваниях внутренних органов и эндокринной системы;
5. псевдомиотония.

\*Примечание: АД - аутосомно-доминантный тип наследования; АР - аутосомно-рецессивный тип наследования.

Рассматриваемые классификации, независимо от того, что они были предложены достаточно давно, подчеркивают проблему нозологической гетерогенности НМС. Как пример в руководстве для врачей 1979 г. описывается фенотипическое (нозологическое) разнообразие (табл. 1) и одновременно отмечается единство всех нозологий: «... К настоящему времени накопилось достаточно фактов, позволяющих рассматривать врожденную миотонию либо как начальную стадию атрофической миотонии, либо оба эти заболевания могут быть частью единого клинко-генетического продолжения (*continua*)...». [Зинченко и др., 1979].

После открытия причинных генов вопрос общности НМС, на первый взгляд, потерял свою актуальность. Однако, нозологических форм продолжают описывать больше чем генов, детерминирующих заболевания. Сегодня известно 6 генов (*CLCN1*, *SCN4A*, *CACNA1S*, *DMPK*, *ZNF9*, *HSPG2*), которые определяют 13 фенотипов болезни (табл. 2) [Wintle et al., 1990; Koch et al., 1992; Wanget et al., 1992; Fu et al., 1992; Hognanet et al., 1994; Liquori et al., 2001; Lehmann-Horn et al., 2004; <http://neuromuscular.wustl.edu/mtime/mepisodic.html#clinical>].

Таблица 2. Формы миотоний (адаптировано Lehmann-Horn et al., 2013; <http://neuromuscular.wustl.edu/mtime/mepisodic.html#clinical>).

Нозологическая форма	Тип наследования	Ген (локус)
1. ВМТ	АД	CLCN1 (7q34)
2. ВМБ	АР	CLCN1 (7q34)
3. Миотония легкая форма (myotonia levior)	АД	CLCN1 (7q34)
4. Парамиотония	АД	SCN4A (17q23.3)/CLCN1 (7q34) *p.F428S
5. Диакарб-зависимая миотония*	АД	SCN4A (17q23.3) *p.Ile1160Val
6. Миотония с волнообразным течением (myotonia fluctuans)	АД	SCN4A (17q23.3)
7. Миотония перманентная	АД	SCN4A (17q23.3)
8. Гиперкалимический ПП	АД	SCN4A (17q23.3)
9. Нормокалимический ПП	АД	SCN4A (17q23.3)
10. Гипокалимический ПП	АД	CACNA1S (1q32.1)
11. ДМ1	АД	DMPK (19q13.32)
12. ДМ2	АД	ZNF9 (3q21.3)
13. Хондродистрофическая миотония	АР	HSPG2 (1p36.12)

*Примечание:* АД - аутосомно-доминантный; АР - аутосомно-рецессивный; \*мутации, детерминирующие заболевание.

Все описанные фенотипы имеют множество общих черт, что в совокупности с нозологической избыточностью диктует необходимость создания оптимальной классификации НМС в свете современного развития нейрофизиологических и генетических методов исследования. Сегодня все специалисты едины во мнении, что в клинической практике оправдано деление миотоний на две основные группы: недистрофические (НДМ) и дистрофические миотонии (ДМ) [Reed et al., 1995;

Heatwole et al., 2007; Mankodi, 2008; Dupreet et al., 2009; Tripet et al., 2009; Matthewset et al., 2010; Kato et al., 2016].

**К НДМ относятся все миотонии**, которые развиваются в результате мутации генов ионных каналов мембран мышечных волокон, участвующих в возбуждении миофибрилл. В зависимости от того, какой именно канал мембраны мышечного волокна поврежден вследствие мутации кодирующего гена, НДМ разделяют на хлорные и натриевые мышечные каналопатии [Heatwole et al., 2007; Mankodi, 2008; Dupreet et al., 2009; Tripet et al., 2009; Matthews et al., 2010; Kato et al., 2016].

Миотонии, связанные с патологией хлорных каналов (МсХК), обусловлены мутациями в гене *CLCN1*, и являются самыми распространенными формами НДМ с частотой до 1:10 000 [Sun et al., 2001], однако согласно последним данным только частота ВМ в России должна составлять 1:653 [Иванова, Поляков, 2013]. МсХК включают две аллельные формы - врожденную миотонию Томсена (ВМТ, МИМ#160800), с АД типом наследования и врожденную миотонию Беккера (ВМБ, МИМ#255700), с АР типом наследования. Обе формы характеризуются дебютом в раннем возрасте, стационарным течением и благоприятным прогнозом с наличием в обоих случаях в клинической картине генерализованных миотонических феноменов, гипертрофии скелетных мышц и транзиторной слабости [Walsh et al., 2007; Trivedi et al., 2008; Wang et al., 2008c; Trip, 2010; Trivedi et al., 2008]. Миотонию с мутацией Gln552Arg в гене *CLCN1* и минимальными клиническими проявлениями в 1995 г. рассматривали как «легкую форму миотонии» (myotonia levior) [Lehmann-Horn et al., 1995]. Однако сегодня этот вариант ВМТ больше не выделяют как отдельную нозологическую форму [<http://omim.org/entry/160800>].

ВМТ хорошо известна врачам и является первым диагнозом, который ставится при выявлении миотонии у пациента. Однако за последние десятилетия установлено, что частота встречаемости ВМБ в разы выше, чем ВМТ, что при

отсутствии семейного анамнеза практически исключает ВМТ и требует оптимизации мутационного поиска [Sun et al., 2001; Tripet et al., 2008].

Миотонии, связанные с патологией натриевых каналов (МсНК), обусловлены мутациями в гене *SCN4A*. К ним относятся 6 фенотипических вариантов: парамиотония, диакарб-зависимая миотония, миотония с волнообразным течением (*myotonia fluctuans*), перманентная миотония, гиперкалимический периодический паралич с миотонией [Rudelet et al., 1997; Heatwole, Moxley III, 2007; Matthews et al., 2010; Saleem et al., 2013; Yoshinaga et al., 2015]. Суммарная частота МсНК не высока ~1 на 130 тыс. населения [Becker, 1970; Lehmann-Horn et al., 2004]. Все формы МсНК имеют АД тип наследования и крайне выраженное перекрытие фенотипов [Heatwole, Moxley III, 2007; Trip, 2010; Saleem et al., 2013; Yoshinaga et al., 2015].

Самой частой формой мышечной МсНК является врожденная парамиотония (ВП, МИМ#168300) с частотой 1 на 365 000 населения [Becker, 1970]. Дебют ВП обычно приходится на 1 год жизни, но миотонические феномены, в отличие от классических проявлений миотонии, характеризуются атипичным усилением скованности мышц на повторные мышечные сокращения, появлением/усилением скованности и/или слабости при охлаждении. Описанный тип миотонии получил название *парадоксальной миотонии* или *парамиотонии*. Мягкие проявления *парамиотонии* с преобладанием в лицевой и глоточной мускулатуре, с прослеживанием аутосомно-доминантной передачи болезни (редки неомутации) отличает ВП от ВМ [Eulenburg, 1886; Streib, 1991; Lehmann-Horn et al., 2004; Heatwole, Moxley III, 2007; Hahnet et al., 2016].

Вторая по частоте форма мышечной МсНК, часто сочетающаяся с миотонией - пароксизмальная миоплегия или пароксизмальный периодический паралич (ПП) с частотой 1 на 200 000 населения [Lehmann-Horn et al., 2004]. Клинически ПП характеризуется периодическими приступами вялого паралича вследствие утраты способности мышцы к возбуждению и сокращению. В момент приступа у больных с ПП в сыворотке крови обнаруживают изменение уровня  $K^+$ . Описаны гипо-,

гипер- или нормокалиемии, что послужило основанием для разделения ПП на три соответствующие формы в зависимости от уровня  $K^+$  в момент приступа. Самым частым типом ПП в Европе является гипокалиемическая форма, встречающаяся с частотой 0,4-1 на 100 000 населения [Kantola et al., 1992; Fontaine et al., 1994; Fontaine, Hanna; 2010], которая обусловлена в ~10% мутациями в гене *SCN4A* и в ~70% случаях мутациями в гене кальциевого канала *CACNA1S*. При мутации в гене *CACNA1S* не описано клинических проявлений миотонии [Miller et al., 2004]. Гипер- и нормокалиемическая формы ПП обусловлены мутациями в гене *SCN4*. В обоих случаях миотонические феномены встречаются одинаково часто, что не только затрудняет дифференцировку данных состояний, но и ставит под сомнение корректность данного разделения. Это подтверждается фактом описания нескольких семей с нормокалиемической ПП, при которых обнаружены те же мутации, что и при гиперкалиемической форме ПП [Chinnery et al., 2002]. Некоторые авторы пытаются обосновать предположение о том, что нормокалиемическая форма является вариантом гиперкалиемической ПП и, даже более того, возможно континуумом одной и той же болезни с разными вариантами течения [Karpati et al., 2010; Trip, 2010].

Особое место в группе мышечных МсНК занимают состояния, клинические проявления которых зависят от уровня потребления калия. Эти состояния получили название калий-зависимых миотоний (КЗМ, MIM#608390) и среди них выделяют диакарб-зависимую миотонию, миотонию с волнообразным течением и перманентную миотонию. Выраженность феномена миотонии непосредственно зависит от потребления и, соответственно, содержания калия в сыворотке крови и, в значительно меньшей степени, от физических упражнений и охлаждения мышцы. Все пациенты с описанными формами в статусе имеют гипертрофию мышц, в ряде случаев предъявляют жалобы на боли и судороги в мышцах; во всех случаях имеется АД тип наследования [Ricker, 1994; Heatwole, Moxley III, 2007; Matthews et al., 2010; Saleem et al., 2013; Yoshinaga et al., 2015].



Диакарб-зависимая миотония дебютирует в детстве с периодических болезненных приступов скованности мышц продолжительностью до нескольких часов. Миотонию провоцирует голодание, диета с высоким содержанием калия и, в меньшей степени, физические упражнения и охлаждение. Симптомы ухудшаются с возрастом и заметно снижаются при приеме диакарба [Trudell et al., 1987; Ptáček et al., 1994; Heatwole, Moxley III, 2007].

Миотония с волнообразным течением начинается в подростковом возрасте с отсроченной миотонии после физической нагрузки – миотонические феномены регистрируются во время отдыха после тренировки. Выраженность миотонии может меняться день ото дня. Диета с высоким содержанием калия провоцирует миотонию, в то время как охлаждение не влияет на состояние мышц [Rudel et al., 1997; Heatwole, Moxley III, 2007; Cherian et al., 2008].

Перманентная миотония характеризуется выраженной и постоянной миотонией, часто с вовлечением дыхательных мышц. Выраженность миотонии настолько велика, что напоминает болезнь Шварца-Джампеля. Диета с высоким содержанием калия увеличивает выраженность миотонии и даже провоцирует нарушения функции дыхательных мышц, включая диафрагму [Rudel et al., 1997; Heatwole, Moxley III, 2007; Fusco et al., 2015].

В группу пациентов с ДМ входят случаи с обязательным наличием дистрофических изменений скелетных мышц и широким спектром немышечных нарушений [Harper et al., 2004], что отличает их от пациентов с НДМ, у которых феномен миотонии является ведущим и часто единственным симптомом болезни [Иллариошкин и др., 1998; Matthews et al., 2010].

### **ДМ включают две формы болезни: ДМ1 и ДМ2.**

ДМ1, или болезнь Гоффманна-Россолимо-Штейнерта-Баттена-Куршманна (MIM#160900) с АД типом наследования [Harper, 2001]. ДМ1 обусловлена динамической мутацией в гене миотонинпротеинкиназы в виде экспансии тринуклеотидных повторов  $n(\text{CTG}) > 50$  [Davis et al., 1997], с увеличением числа

которых в ряду поколений в семье заболевание дебютирует в более раннем возрасте (феномен антиципации), иногда даже с рождения [Lópezde Munain et al., 1995; Logigian et al., 2004].

ДМ2, или проксимальная миотоническая миопатия (MIM#602668) была недавно выделена как новая форма ДМ с миопатическим поражением проксимальных мышц [Thornton et al., 1994; Ricker et al., 1994; Ricker et al., 1995; Meola et al., 1996; Udd et al., 1997]. В 1998 г. установлен локус 3q21 и спустя 3 года идентифицирован ген Zinc finger protein 9 (*ZNF9*), мутации в котором в виде экспансии ССТG-повторов >75 детерминируют развитие ДМ2 [Ranum et al., 1998; Liquori et al., 2001]. ДМ2 обычно дебютирует на 4–5-м десятилетии жизни с миалгии и появления незначительной, но неуклонно прогрессирующей слабости и атрофий преимущественно проксимальных мышц нижних конечностей. Диагностика ДМ2 затруднена нормальной продолжительностью жизни пациентов, относительной «мягкостью» симптомов и неспецифичностью жалоб на боли в мышцах, а также отсутствием в 50% случаях феномена миотонии в клинической картине [Udd, Krahe, 2012]. Только при иЭМГ, чаще всего при условии настороженности специалиста и направленном поиске, регистрируются миотонические разряды, позволяющие предположить наследственную патологию [Руденская, Поляков, 2012; Udd et al., 2010; Papadimas et al., 2015]. Выявляемость ДМ2 неуклонно растет, так в Финляндии, Германии и Чехии ежегодная выявляемость ДМ2 приближается к ДМ1 [Udd et al., 2010; Udd, Krahe, 2012].

В России ДНК анализ, направленный на выявление ДМ2, проводят с 2008 г., и за семь лет генотипировано всего 26 случаев ДМ2 [Галеева и др., 2015]. Небольшое число верифицированных случаев не отражает реальную распространенность ДМ2 в России. Очевидно, что при информированности врачей число случаев ДМ2 должно неуклонно расти, что было продемонстрировано узким кругом заинтересованных специалистов, которые только за 2016 г. на поликлиническом приеме выявили 11 случаев ДМ2, подтвержденные ДНК-исследованием [Никитин С.С., Курбатов С.А., не опубликованные данные].

Обособлено от НДМ и ДМ стоит самая редкая форма НМС - синдром Шварца-Джампеля (СШД). Сегодня в литературе описано немногим больше 100 случаев [Schwartz, Jampel, 1962; Dai et al., 2015]. Причина развития СШД - в мутациях гена перликана (*HSPG2*, локус 1p35-p36.1) с АР типом наследования. Заболевание дебютирует с рождения в виде выраженных проявлений нейромиотонии с дыхательными нарушениями и аномалиями развития скелета (хондродисплазия). Миотонические разряды и патологическая возбудимость мышечных волокон исчезает после введения кураре, поэтому считается, что проявления миотонии нельзя рассматривать как первично-мышечное нарушение, а состояние в рамках нейромиотонии [Nicole et al., 2003; Kimura, 2013].

Патомеханизм НДМ и ДМ первично или опосредовано приводит к нарушению работы ионных каналов в мембране миофибрилл [Barchi, 2001; Dupre et al., 2009]. При НДМ первично поражаются гены ионных каналов хлора и натрия в миофибриллах, при ДМ к поражению хлорного канала миофибрилл приводит нарушение сплайсинга РНК гена *CLCN1* в результате экспансии n(CCTG) или (CTG) повторов в причинных генах ДМ [Mankodi et al., 2002; Lueck et al., 2007].

Учитывая современные данные молекулярной генетики предложена новая классификация миотоний, которая отличается от всех других отсутствием клинической детализации [Kurihara, 2005]. В основу классификации положены основные патофизиологические механизмы состояний (табл. 3). Несмотря на то, что классификация не нашла широкого распространения, нельзя не отметить ее привлекательность и простоту использования при постановке задачи выявления каузативных генов при диагностике НМС в ежедневной практике.

Таблица 3. Классификация миотоний, основанная на патофизиологических механизмах их развития (по Kurihara et al., 2005).

Cl каналопатии Атрофии мышц (-)	Cl каналопатии Атрофии мышц (+)	Na каналопатии Атрофии мышц (-)
1. Болезнь Томсена 2. Болезнь Беккера	1. Дистрофическая миотония 2 типа 2. Дистрофическая миотония 1 типа	1. Парамиотония 2. Эпизодическая адинамия 3. Миотония с волнообразным течением

Последняя попытка классифицировать НМС также основана на ранее сделанном разделении миотоний на недистрофические и дистрофические формы (рис. 1). При этом, недистрофические миотонии рассматриваются уже с учетом патогенетических механизмов, а именно в зависимости от обнаруживаемых мутаций в генах хлорного и натриевого каналов.

Какой бы классификацией мы сегодня не пользовались, основным препятствием в предпочтении одной классификации другой по-прежнему является выраженное фенотипическое перекрытие представленных нозологических форм миотоний.



Рисунок 1. Классификация НМС (адаптирована Trip, 2010)

Сегодня ни одна современная классификация НМС не может ответить на все вопросы и постоянно пересматривается [Kurihara, 2005; Heatwole, Moxley III, 2007; Trip et al., 2009; Platt, Griggs, 2009; Nahnet et al., 2016]. По-прежнему есть место альтернативным гипотезам, так как не все механизмы полного цикла возбудимости мышечной мембраны известны и, более того, недостаточно изучены компенсаторные механизмы акта сокращения мышечного волокна, регулируемые продуктами других генов. Например, другие каналы и/или ионные насосы также могут участвовать в регуляции мышечной возбудимости, что объясняет отсутствие

мутаций в известных генах у некоторых больных при наличии миотонии [Udd et al., 2006; Fontaine et al., 2010; Karpati et al., 2010]. Все это предполагает, что описание гетерогенности миотоний отнюдь не окончательно, а вариабельность фенотипов будет объяснена по мере продолжения молекулярно-генетических исследований.

## 1.2. Клиническая характеристика основных форм НМС

Средняя суммарная частота НМС 18,5:100 000; причем, основной груз НМС (> 90%) приходится на ДМ1 и ВМ [Магжанов, 1988; Sun et al., 2001; Harper, 2008; Trip et al., 2008]. Далее будут рассмотрены основные клинические и ЭМГ проявления частых НМС и возможности их дифференциальной диагностики в свете современных данных.

### 1.2.1. Врожденная миотония

В 1876 году датский невролог Дж. Томсен впервые описал миотонию с АД сегрегацией заболевания (MIM#160800) на собственном примере и более чем 30 больных в семи поколениях своей семьи (рис. 2) [Thomsen, 1876]. Дж. Томсен отметил выраженную вариабельность симптомов, едва заметную миотонию у своей матери и старшего брата, и, тяжёлые симптомы заболевания у сестры и младшего брата [Colding-Jorgensen, 2005].

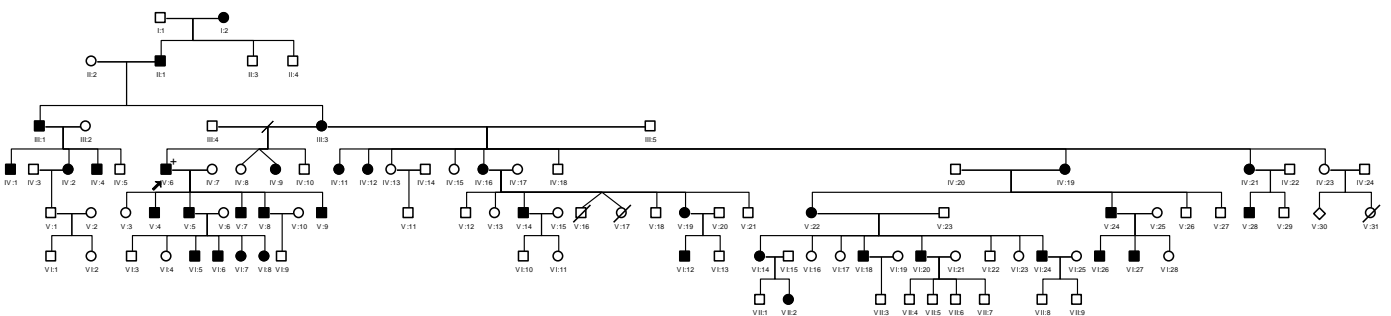


Рисунок 2. Родословная Дж. Томсена (Дж.Томсен обозначен черной стрелкой; закрашенные фигуры - больные миотонией, квадрат – мужчина, круг - женщина) (\*адаптировано из книги «Мышечные заболевания», Гаусманова-Петрусевич И., 1971, стр.-146)

Спустя 100 лет П. Беккер доказал существование AP формы миотонии (MIM#255700), при которой отмечал более поздний дебют, умеренную или выраженную миотонию с транзиторной слабостью, а у 1/3 больных постоянную слабость, гипотрофию предплечий с миогенными изменениями на ЭМГ и биопсии [Becker, 1977]. Беккер оценил новую форму миотонии, как промежуточный вариант, между описанной Томсенем (легкой формы) и Штейнертом (дистрофической формы) миотонии [Becker, 1977].

С. Брайт в поиске этиологии миотонии на экспериментальных животных, впервые установил нарушение работы ионных каналов хлора в опытах на пораженных миотонией козах [Bryant, 1969; Bryant, Morales-Aguilera]. В начале 90-х годов, после картирования гена хлорного канала мышц (*CLCN1*) на 7 хромосоме (локус 7q35), установлено, что мутации гена *CLCN1* являются причиной ВМТ и ВМБ [Koch et al., 1992].

Анализ гена *CLCN1* выявляет разные мутации (миссенс-замены, нонсенс-мутации, делеции, инсерции и др.), которые у больных ВМТ представлены в гетерозиготном состоянии (АД тип наследования), а у больных с ВМБ – в компаунд гетерозиготном или в гомозиготном (АР тип наследования) [Иллариошкин, 2004; Portaro et al., 2015]. Интересно, что после применения ДНК-диагностики для подтверждения миотонии, во многих случаях при фенотипе ВМТ и ВМБ находили мутации в гене *SCN4A* [Lehmann-Horn et al., 1995; Ricker et al., 1994, Heine et al., 1993], что еще раз свидетельствует о частом перекрытии фенотипов НДМ.

Белок CLC-1 главный трансмембранный белок из семейства хлорных каналов экспрессируется практически исключительно в скелетной мускулатуре человека [Steinmeyer et al., 1991; Imbrici et al., 2015]. Проводимость ионов хлора через мембрану мышечного волокна обеспечивает до 85% потенциала покоя [Bryant, Morales-Aguilera, 1971; Colding-Jorgensen, 2005]. В норме после деполяризации постсинаптической мембраны в миофибрилле включается ток отрицательных ионов хлора в клетку, который обеспечивает реполяризацию мембраны и возможность полноценных повторных сокращений мышцы [Burge, Hanna; 2012].

Мутации в гене *CLCN1* приводят к снижению тока ионов хлора и недостаточной реполяризации мембраны, что инициирует самоподдерживающиеся потенциалы действия, вызывая длительное (миотоническое) сокращение мышцы [Jurkat-Rott et al., 1999; Burge, Hanna, 2012]. Для развития миотонии необходимо снижение хлорной проводимости клетки более чем на 60%, поэтому гетерозиготные носители при ВМБ асимптомные [Chen et al., 1997; Colding-Jorgensen, 2005; Brown, Jimenez-Mallebera; 2009]. Степень снижения хлорной проводимости клетки определяет тяжесть клинических симптомов миотонии, снижение на 80% и более ассоциируется с тяжелой формой, снижение на 60% может быть причиной средней или легкой формы врожденной миотонии [Colding-Jorgensen, 2005; Sun et al., 2011; Burge, Hanna; 2012].

Заболевание редко дебютирует с рождения, когда матери замечают у ребенка задержку первых сосательных движений при взятии груди [Зинченко, 1960; Seccarelli et al., 1992]. В большинстве случаев заболевание начинается постепенно, на первой декаде жизни с нарушения походки. При попытке идти больные испытывают затруднение сделать первый шаг, что является ярким симптомом миотонии [Зинченко и др., 1979; Шнайдер и др., 2005]. Часто пациенты не считают задержку мышечного сокращения как что-то необычное и обращают внимание на миотонические спазмы лишь при освоении какой-либо профессии или им указывают на отклонения от нормы при прохождении военной комиссии на второй-третьей декаде жизни [Шнайдер и др., 2005; Федотов и др., 2012]. По последним литературным данным не находят достоверных отличий ни по возрасту начала (6–12 лет), ни по клиническим проявлениям и течению ВМТ и ВМБ [Fialho et al., 2007; Matthews et al., 2010; Trivedi et al., 2013].

Ранее считалось, что ВМБ имеет более тяжелые проявления чем при ВМТ и в 1/3 случаев протекают с выраженным дистрофическим фенотипом [Becker, 1977; Colding-Jorgensen, 2005], однако, на сегодняшний день, в обзорах с большими выборками ДНК подтвержденных пациентов с ВМБ описаны лишь единичные

случаи с дистрофическим фенотипом [Nagamitsu et al., 2000; Fialho et al., 2007; Dupré et al., 2009; Trip et al., 2009].

При осмотре больных с ВМТ и ВМБ бросается в глаза хорошо или даже чрезмерно развитая скелетная мускулатура, что создает впечатление профессионального спортсмена-тяжелоатлета [Зинченко и др., 1979; Шнайдер и др., 2005]. Гипертрофия скелетных мышц связана с трофическим эффектом мышечной активности (миотония) на мышечную ткань [Fontaine, 2013]. Гипертрофия при ВМТ и ВМБ по разным авторам составляет 38-78% и 55-100% соответственно [Fialho et al., 2007; Dupré et al., 2009; Trivedi et al., 2013], что может поставить под сомнение бытующее мнение о преобладании гипертрофии при рецессивных формах. Такие расхождения в опубликованных данных связаны с отсутствием количественных методов измерения и сугубо субъективным характером оценки гипертрофий, на которую может влиять наличие у больных подкожно жировой клетчатки и рельефность мышечной ткани.

Обманчивый вид атлета и цветущего здорового человека часто является причиной того, что жалобы больного воспринимаются окружающими с недоверием и иронией. Авторы отмечают, что жалобы пациентов с миотонией стереотипны и весьма характерны для заболевания [Зинченко и др., 1979; Шнайдер и др., 2005]. Однако в виду редкости болезни и отсутствия настороженности у врачей, жалобы кажутся настолько необычными, что больных подозревают в симуляции и в настоящее время [Гаусманова-Петрусевич, 1971; Шнайдер и др., 2005; Федотов и др., 2012]. Больные иногда призываются на военную службу, а отсутствие понимания окружающих и установленного диагноза, приводят к боязни новых иронических замечаний и сокрытию своих симптомов от окружающих [Зинченко и др., 1979; Шнайдер и др., 2005]. Так, основная причина описания миотонии Джулиусом Томсенем, был отказ принятия симптомов миотонии за настоящее заболевание и призыв к несению воинской службы его больного сына [Гаусманова-Петрусевич, 1971].



Миотония в ряде случаев настолько выражена, что приводит к болезненным спазмам мышц (чаще мышц голеней), транзиторной или постоянной слабости [Гехт и Ильина, 1982; Colding-Jorgensen, 2005; Trivedi et al., 2013]. «Транзиторная» слабость беспокоит больных больше чем миотония [Rüdel et al.; 1988; Deumeer et al.; 1998]. При первой пробе после отдыха сила у больных в пределах нормальных значений, но быстро начинает снижаться и восстанавливается после повторных форсированных мышечных сокращений, вследствие феномена «вработывания» [Rüdel et al.; 1988; Walsh et al., 2007; Trivedi et al., 2008; Wang et al., 2008c]. Транзиторная слабость поражает около 70% больных при ВМБ и редко встречается при ВМТ [Rüdel et al.; 1988; Deumeer et al.; 1998; Colding-Jorgensen, 2005; Fialho et al., 2007]. Проявление транзиторной слабости коррелирует с выраженностью миотонии: при тяжелых проявлениях миотонии выявляется более выраженная и продолжительная по времени транзиторная слабость [Streib et al., 1982; Deumeer et al.; 1998]. Предположение, что транзиторная слабость является дифференцирующим признаком между ВМТ и ВМБ [Aminoff et al., 1977] не выдержало испытания временем [Trip et al., 2009; Trivedi et al., 2013].

Течение ВМТ и ВМБ характеризуется нарастанием тяжести симптомов в первые годы, далее после формирования основных клинических признаков, как правило стабильное. В более старшем возрасте уменьшается выраженность миотонии, последний феномен связывают с физиологической инволюцией скелетной мускулатуры и снижением двигательной активности [Зинченко и др., 1979; Шнайдер и др., 2005; Becker, 1977; Colding-Jorgensen, 2005]. Необходимо отметить, что на выраженность миотонических явлений оказывают влияние внешние факторы: охлаждение, испуг, психоэмоциональное напряжение, насыщенная калием еда – усиливают миотонию; тепло, небольшие дозы алкоголя – смягчают миотонию [Гаусманова-Петрусевич, 1971; Зинченко и др., 1979; Fialho et al., 2007; Matthews et al., 2010; Trivedi et al., 2013].

Клиническая картина при ВМТ и ВМБ включает однотипные симптомы и в большинстве случаев ограничивается миотонией. Оценить выраженность

миотонии непросто, так как в зависимости от внешних условий время от времени меняется интенсивность [Colding-Jorgensen, 2005; Trip, 2010]. Беккер в свое время предложил полуколичественную оценку миотонии, основанную на ощущениях и анамнезе пациента. Тяжелое проявление градуируется (++++) и характеризуется выраженными ограничениями в повседневной двигательной деятельности, при этом миотония сразу заметна окружающим и не может быть скрыта больным. Легкое проявление (+) ограничивает больного в повседневной двигательной деятельности лишь незначительно, если вообще ограничивает, и миотония не приносит какого-либо страдания. Миотония только в одной области тела (например, ног или рук, или лица), также классифицируются как легкая (+) [Becker, 1977]. Несмотря на очевидные недостатки такого субъективного измерения, полуколичественная оценка выдержала испытание временем и превосходит клиническую, механическую и ЭМГ оценку из-за низкой воспроизводимости последних [Birnberger et al., 1975; Durelli et al., 1983; Colding-Jorgensen, 2005]. Существуют приборы для количественной оценки активной миотонии в мышцах кисти, однако сложность их использования, необходимость соблюдения множества условий для выполнения пробы не позволили внедрить последние в повседневную практику врача (рис. 3) [Statland et al., 2012].

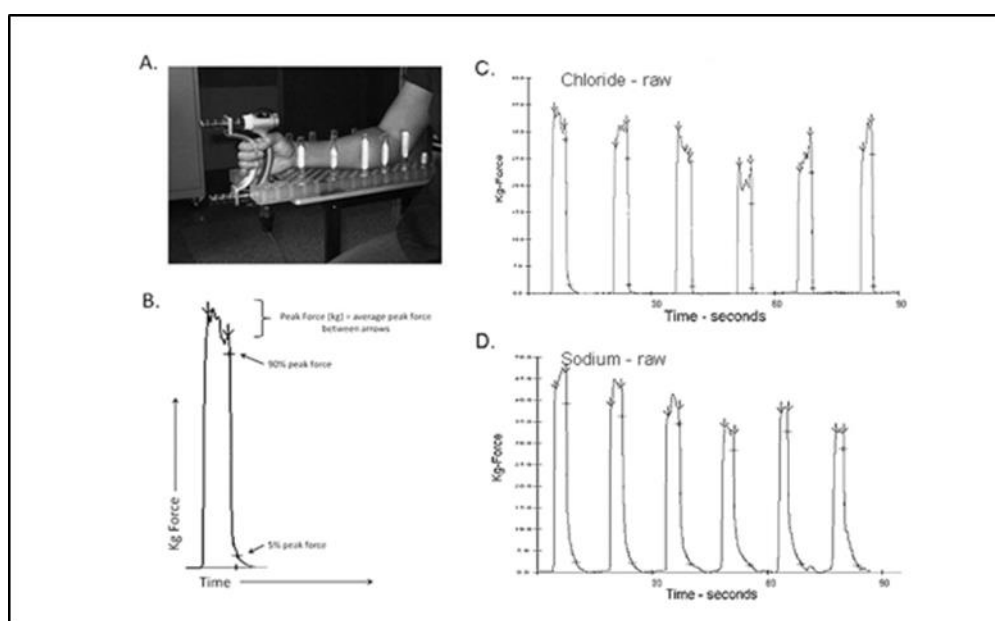


Рисунок 3. Прибор для количественной оценки миотонии в кистях.

Миотония является патологическим состоянием скелетных мышц, выражающимся в невозможности немедленного расслабления мышцы после ее активного или механического сокращения с сопутствующими характерными электрическими явлениями [Matthews et al., 2010; Trivedi et al., 2013]. Миотонию разделяют на активную, механическую и электрическую [Гаусманова-Петрусевич, 1971; Colding-Jorgensen, 2005; Kimura, 2013].

Активная миотония выявляется у больных после произвольных движений, причем, чем тяжелее степень миотонии, тем меньше требуется сила для проявления её. Активная миотония является основной жалобой больных, чаще всего её описывают как «спазм», «скованность», «задержки», затрудняющие первые движения, длительность которых пропорциональна интенсивности мышечной нагрузки. Повторные сокращения приводят к исчезновению миотонии, по которым можно оценивать интенсивность патологического процесса. В среднем симптомы миотонии исчезают на 7-10 стереотипное сокращение [Гаусманова-Петрусевич, 1971; Colding-Jorgensen, 2005; Matthews et al., 2010].

Механическая или перкуторная миотония – это реакция на механический удар мышцы в виде продленного сокращения мышцы с образованием «ямки» или «валика». Механическая миотония часто встречается в мышцах языка, разгибателях пальцев рук и мышце противопоставляющей большой палец кисти, достигая порой 30 сек. Выраженность и локализация механической миотонии не всегда равнозначна и совпадает с активной миотонией [Шнайдер и др., 2005; Гаусманова-Петрусевич, 1971; Colding-Jorgensen, 2005; Trip, 2010].

Электрическая миотония характеризуется патологической возбудимостью мембран мышечных волокон, которую позволяет регистрировать иЭМГ в виде характерных МР [Kimura, 2013].

Описанный Томсеном (1876) феномен «вработывания» (“warm-up”) до сих пор является необъяснимой особенностью ВМТ и ВМБ [Colding-Jorgensen, 2005]. Феномен «вработывания» или «разминки» характеризуется

исчезновением/уменьшением активной миотонии после нескольких форсированных однотипных сокращений мышц. Томсен описывал нескольких пораженных членов своей семьи, которым феномен «вработывания» позволял зарабатывать на жизнь работая акробатами в цирке. Симптом «вработывания» непродолжительный и приблизительно через 5 мин. после отдыха миотония возвращается со всей полнотой [Thomsen, 1876; Colding-Jorgensen, 2005]. Считавшимся специфичным для ВМТ и ВМБ, после возможности ДНК тестирования, симптом «вработывания» потерял свою уникальность в связи выявления его у больных с мутациями в гене *SCN4A* и фенотипом ВМ [Trivedi et al., 2013].

До появления генетического тестирования каузативных генов диагностика НМС была основана в большей степени на клинической характеристике. При наличии миотонии, феномена «вработывания» и отсутствия рецессивной сегрегации миотонии заболевание рассматривали в рамках широко известной ВМТ [Зинченко и др., 1979; Шнайдер и др., 2005; Касаткина и др., 2008; Streib, 1982; Гаусманова-Петрусевич, 1971]. В отечественной литературе все клинические алгоритмы и дифференциально-диагностические критерии недистрофических миотоний (НДМ) продолжают основываться на данных «догеномного периода», что не приемлемо в современном научном сообществе [Шнайдер и др., 2005; Касаткина и др., 2008; Касаткина и Гильванова, 2010].

Появление генетических методов анализа значительно видоизменило подходы к диагностике наследственных моногенных заболеваний, в том числе и в неврологии [Иванова-Смоленская и др., 1998]. Большую роль молекулярно-генетические методы анализа играют и в группе нервно-мышечной патологии [Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 1998; Illarioshkin et al., 1997]. В зарубежных изданиях после проведения ДНК были показаны несовпадения ранее предложенных генотип-фенотипических корреляций НДМ [Barchi, 1998; Jurkat-Rott et al., 2005; Trip et al., 2007; Trip et al., 2008]. В группе МсХК установлено значительное преобладание ВМБ над считавшейся ранее самой частой ВМТ [Trip

et al., 2008; Lehmann-Horn et al., 2013]. На сегодняшний день в Российской популяции предполагается аналогичное 10-кратное преобладание ВМБ [Иванова и Поляков, 2013]. В группе миотоний с фенотипом ВМТ и АД сегрегированием выявляют около 20% мутаций в гене *SCN4A* после ДНК тестирования [Trip et al., 2008; Fontaine, Hanna, 2010; Matthews et al., 2010]. Генотип-фенотипические корреляции ВМТ и ВМБ не способствуют разграничению МсХК в связи с выраженными перекрытиями фенотипов. Опирается только на клинические признаки при дифференциальной диагностике ВМТ и ВМБ на сегодняшний день не представляется возможным, так как в одной семье у больных с одинаковыми мутациями выраженность симптомов варьирует в широких пределах и нет статистически значимых клинических отличий между двумя формами ВМ [Dupré et al., 2009; Trivedi et al., 2013].

Верификация нозологического диагноза требуется с целью возможности разработки и применения на практике патогенетического лечения, что невозможно без установления генетического дефекта. На сегодняшний день исходя из определенных мутаций активно ведутся клинические исследования в группе НДМ, при некоторых выявлен положительный терапевтический результат [Cleland et al., 2008; Conravey et al., 2010; Statland et al., 2012; Hoffman et al., 2012; Imbrici et al., 2016].

Для верификации НДМ необходимо полное и дорогостоящее исследование двух генов *CLCN1* и *SCN4A*, что требует пересмотра алгоритмов диагностики НДМ «догеномного периода» в виду большого пула ложных предположительных диагнозов после ДНК типирования в группе НДМ [Barchi, 1998; Jurkat-Rott et al., 2005; Trip et al., 2008; Matthews et al., 2010]. Основной задачей на сегодняшний день стоит разработка эффективного алгоритма диагностики НДМ для уменьшения материальных затрат и осмысленного выбора каузативных генов *CLCN1* или *SCN4A* для проведения ДНК анализа. Форма ВМТ или ВМБ с учетом отсутствия достоверных клинических отличий не имеет значения для проведения ДНК анализа, поэтому ВМТ и ВМБ все чаще рассматривают как единый фенотип в

рамках Врожденной миотонии (ВМ) или МсХК [Fontaine, Hanna, 2010; Lehmann-Horn et al., 2013].

На сегодняшний день описано более 200 разных мутаций, распределенных по всей кодирующей последовательности гена *CLCN1*, многие из которых не соответствуют строго АД или АР типу наследования [Brugnoni et al., 2013; Portaro et al., 2015]. Не было найдено убедительных клинико-генетических корреляций как с доменами гена, так и определенными мутациями, что не позволяет в зависимости от клинико-параклинических особенностей оптимизировать мутационный поиск в гене *CLCN1* [Nam et al., 2013], однако в свете развития нейрофизиологических и генетических методов исследования поиск несомненно продолжится [Иванова и Поляков, 2013; Streib, 1987; Barchi, 1998; Colding-Jorgensen et al., 2005; Miller et al., 2008]. ВМ характеризуется аллельной гетерогенностью, а делеции - другой тип мутаций находящихся глубоко в интронах или промоторном регионе, упускаются при секвенировании гена *CLCN1* [Иванова и Поляков, 2013; Trip et al., 2008]. Поэтому при выявлении одной мутации в спорадических случаях ВМ вопрос о типе наследования и корректном прогнозе заболевания в семье часто остается открытым. В таких случаях прибегают к ЭМГ, различные методики которой показывают характерную ЭМГ картину для ВМ с АД и АР типом наследования, однако чувствительность ЭМГ требует дальнейшего исследования [Fournier et al., 2006; Fontaine, Hanna, 2010].

### **1.2.2. Дистрофическая миотония 1 типа**

Дистрофическая миотония 1 типа (ДМ1) или болезнь Гоффманна-Россолимо-Штейнерта-Баттена-Куршманна самая частая форма НМС со средней частотой 1:8000 [Harper, 2001; Musova et al., 2009; Hahn et al., 2016]. Однако распространенность значительно колеблется в зависимости от страны и этнической принадлежности, так частота заболевания в Европе составляет 3-15 [Harper, 2001], в Японии – 5 на 100 тыс. [<http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#dm1>], а самая высокая 1 на 550 связанная с эффектом основателя в регионе Сагены-Сент-

Джон (провинция Квебек, Канада) [Yotova et al., 2005]. Очень низкая распространенность ДМ1 описана у тайцев [Theadom et al., 2014], индийцев [Basu et al., 2001], и не выявлено ДМ1 в Азербайджане, в среднеазиатских популяциях [Руденская, 1998] и среди негроидов Южной Африки [Goldman et al., 1996].

История заболевания начинается с описания сочетания миотонии с атрофией жевательных мышц, сгибателей шеи и мышц дистальных отделов рук [Hoffmann, 1900]. Годом позже Г.И. Россолимо (1901-1902 г.) независимо описал аналогичное заболевание у мужчины 37 лет, выделив обнаруженное сочетание признаков как не случайное, т.е. особым вариантом ВМТ и впервые предложил название «атрофическая миотония» [Россолимо; 1901-1902]. К 1912 году Г. Штейнерт, Ф. Баттен, Г. Куршманн описали схожие случаи и предложили выделить фенотип как новое заболевание в рамках самостоятельной нозологической единицы «миотонической дистрофии или дистрофической миотонии» [Steinert, 1909; Batten and Gibb, 1909; Gurschmann, 1909]. Самостоятельность данной формы дискутировалась многие десятилетия [Зинченко и др., 1979; Maas and Paterson, 1939; Thomasen, 1948;]. Вопрос генетической общности разрешился после картирования и клонирования гена ВМ и ДМ [Harley et al., 1992; Koch et al., 1992].

ДМ1 обусловлена динамической мутацией в гене миотонинпротеинкиназы *DMPK* (локус 19q13) в виде экспансии тринуклеотидных повторов n(CTG) в 3'-нетранслируемой области гена [Brook et al., 1992; Buxton et al., 1992; Harley et al., 1992]. Ген *DMPK* состоит из 15 экзонов, занимающих 13 кб геномной ДНК [Shaw et al., 1993; Fu et al., 1993]. Мутантный ген *DMPK* способствует накоплению измененного транскрипта в ядре клетки, одним из проявлений которого является взаимодействие с семейством мышечно-подобных протеинов (MBNL), участвующих в метаболизме РНК [Mankodi et al., 2003]. Таким образом мутантный белок *DMPK* приводит к нарушению сплайсинга пре-мРНК различных генов, результатом чего является повреждение различных белков и вторичному поражению ионных каналов мышечной ткани, как полагают эти механизмы

приводят к полисистемному поражению при ДМ1 [Иллариошкин и др., 1995; Davis et al., 1997; Lin et al., 2006; Turner et al., 2010].

Показана взаимосвязь между числом копий СТG-повторов и тяжестью фенотипа ДМ1: больные с небольшой степенью экспансии повторов (50–99 копий) обычно являются асимптомными носителями или единственным проявлением заболевания у них может быть катаракта. Экспансия повторов от 100 до 1000 копий приводит к развернутой клинической картине с развитием ювенильных и взрослых форм и линейной зависимостью возраста дебюта от числа копий СТG-повторов [Harper, 2001; Salehi et al., 2007; Udd, Krahe, 2012; De Antonio et al.; 2016]. Наибольшая степень экспансии СТG-повторов более 1000 отмечена при тяжелой врожденной форме ДМ1 [Udd, Krahe, 2012; Ho et al., 2015; De Antonio et al.; 2016]. Убедительной корреляции симптомов при ДМ1 (миотонии, парезов, атрофии, полинейропатии и др.) и числом копий СТG-повторов в этих группах не установлено [Marchini et al., 2000; Ashizawa and Sarkar, 2011; Morales et al., 2012; <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#dm1>].

При ДМ1 отмечен феномен изменения количества  $n(\text{CTG})$  повторов при передаче мутантного гена, чаще увеличения (антиципации) из поколения в поколение, что приводит к усилению клинических проявлений и более раннему дебюту заболевания в каждом последующем поколении [Иллариошкин и др., 1995; Harper et al., 2004; De Antonio et al.; 2016]. Нестабильность зародышевых клеток является главным фактором, лежащим в основе антиципации [Иллариошкин и др., 1995; Ashizawa and Sarkar, 2011]. В 6% случаях при передаче заболевания от отца уменьшается  $n(\text{CTG})$  (редко даже до нормального диапазона), тогда как антиципация происходит в материнском гаметогенезе [Ashizawa et al., 1994]. Отцовские аллели более нестабильные [Martorell et al., 2004; Pratte et al., 2015], но дети с врожденной ДМ1 встречаются почти исключительно при передаче заболевания от матери, что свидетельствует о пол-специфичной дифференцировке числа  $n(\text{CTG})$  в гаметогенезе родителей [Ashizawa et al., 1994; Mathieu et al., 1999; Ashizawa et al., 2011].



Особенностью ДМ1 является не только мейотическая, но и митотическая неустойчивость, характеризующаяся нарастанием  $n(\text{CTG})$  в разных тканях в течение всей жизни, обуславливая прогрессирование заболевания [Ashizawa et al., 1993; Martorell et al., 2004; Morales et al., 2016]. В значительной степени увеличение  $n(\text{CTG})$  отмечено в скелетных мышцах по сравнению с другими тканями организма [Zatz et al., 1995].

ДМ1 относится к полисистемным заболеваниям с выраженным клиническим полиморфизмом, дебютом от рождения до глубокой старости, неуклонно медленным прогрессированием и неблагоприятным исходом. Клинически ДМ1 проявляется как мышечными нарушениями, так и немышечной патологией [Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 1998; Иллариошкин, 2004; Шнайдер и др., 2005; Harper et al., 2004; Hilbert et al., 2013; De Antonio et al. 2016; Nguyen, Campbell, 2016]. Мышечные нарушения включают прогрессирующую слабость и атрофию краниальной мускулатуры, мышц шеи, дистальных мышц конечностей, а также миотонические феномены с преобладанием в мышцах дистальных отделов рук. Немышечные проявления - ранняя катаракта, эндокринные и вегетативные расстройства, нарушения сердечного ритма и проводимости, изменения личности в виде апатии и безынициативности, реже снижения интеллекта [Harper, 2001; Udd, Krahe, 2012; De Antonio et al., 2016]. ДМ1 в развёрнутой стадии имеет характерный фенотип, но низкая информированность врачей о заболевании, симптомы апатии и безынициативности у больных часто оставляют их без верного диагноза длительное время.

ДМ1 по дебюту делят на врожденную (ВДМ1), ювенильную (ЮДМ1), взрослую (классическую) (КДМ1), и позднюю (олигосимптомную) форму (ОДМ1) [Harper, 2001; Arsenault et al., 2006; De Antonio et al., 2016]. Краткое клиническое и молекулярно-генетическое описание представлено в табл.4.

**Классическая (взрослая) форма ДМ1 (КДМ1)** и наиболее частая с дебютом в возрасте 20-40 лет с миотонии, дистальной слабости или катаракты, трех основных признаков КДМ1 [Harper, 2001; Udd, Krahe, 2012; De Antonio et al., 2016].

Миотония, как правило, является первым признаком и начинается до третьего десятилетия жизни [<http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#dm1>]. Миотония представлена клинически и регистрируется при ЭМГ. Активная миотония более заметна в дистальных мышцах, но на фоне нарастания мышечных атрофий становится менее выраженной [Шнайдер и др., 2005]. Механическая преобладает в мышцах тенара, и в меньшей степени в виде «валика» или «ямки» со скелетных мышц, выражен симптом «вработывания» [Harper, 2001; Udd, Krahe, 2012], что в дебютной стадии заболевания крайне затрудняет дифференциальную диагностику с ВМ [Зинченко и др., 1979; Шнайдер и др., 2005].

Таблица 4. Клинико-генетические характеристики ДМ1 (адаптировано De Antonio et al., 2016; <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#dm1>)

Длина, n(CTG)	Дебют, (лет)	Форма ДМ1	Клинические симптомы
50-100	20-70	Поздняя (олигосимптомная)	Катаракта, минимальные мышечные симптомы в преклонном возрасте.
100-1000	20-40	Классическая (взрослая)	Прогрессирующая мышечная слабость, атрофия дистальных мышц и сгибателей шеи, миотония, катаракта, птоз, нарушения сердечного ритма, нарушения пищеварения, инсулиннезависимый диабет, гиперсомния, раннее облысение у мужчин, атрофия гонад, редко интеллектуальные нарушения.
200-1000	1-10	Ювенильная	Умственная отсталость, синдром дефицита внимания с гиперактивностью; присоединение миотонии на более поздних сроках с быстрым прогрессированием мышечной и внесмышечной патологии - характерно для взрослой формы.
1000-4000	Внутриутробно	Врожденная	Нарушение дыхания, гипотония, трудности кормления, задержка развития, умственная отсталость.

Мышечная слабость и атрофия присоединяются по мере прогрессирования заболевания и развиваются в дистальных мышцах рук и ног, лицевых мышцах, присоединяется птоз, атрофия жевательных мышц и сгибателей шеи. Вследствие атрофии лицевой мускулатуры, птоза, лицо больных кажется вытянутым, становится невыразительным и маскообразным [Зинченко и др., 1979; Harper et al.,

2004]. Появляется слабость мышц-разгибателей голени, возникает ступпажная походка. Такие больные часто длительно наблюдаются с диагнозом Шарко-Мари-Тута (наследственной моторно-сенсорной нейропатией) [Зинченко и др., 1979]. Слабость скелетных мышц прогрессирует и в конечном итоге развивается дыхательная недостаточность, дизартрия и дисфагия, что является основной причиной тяжелой инвалидизации и смерти на поздних стадиях развития болезни [Mathieu et al., 1999].

Катаракта в виде заднего субкапсулярного помутнения хрусталика высоко специфична для КДМ1 [Garrott et al., 2004]. Показано, что до 1% всех случаев катаракты в популяции могут занимать больные с ДМ1 [Cobo et al., 1996]. Однако точный тип помутнения часто не определяется до хирургического лечения, поэтому помутнение хрусталика в возрасте до 50 лет должно насторожить врача о возможности у больного ДМ1 [Day et al., 2003; Arsenault et al., 2006]. Редко при ДМ1 встречается ретинопатия, дистрофия сетчатки и другие поражения органов зрения [Harper, 2001; Ashizawa et al., 2011].

Среди внемышечных нарушений при КДМ1 чаще всего отмечаются изменения со стороны сердца: нарушения проводимости и тахиаритмия [Горькова, 1992; Туник, 2000; Harper et al., 2004; Choudhary et al., 2016; Bassez et al., 2004; Chebel et al., 2005; Dello Russo et al., 2006]. Ранее в анализе летальности за 10 лет наблюдения больных с КДМ1 показано, что средний возраст смерти составил 53 года, причем в 30% случаях смерть наступала из-за сердечно-сосудистых осложнений. Нарушения сердечной деятельности включали внезапную смерть, предположительно из-за злокачественной аритмии, левожелудочковой дисфункции, ишемической сердечной болезни, легочной эмболии [Mathieu et al., 1999]. Нарушения проводимости сердца (удлинение интервалов PR и/или интервала QRS, блокады второй/третьей степени, несинусовый ритм) или предсердная тахиаритмия считались предикторами внезапной смерти [Groh et al., 2008]. Необходимо отметить, что сердечные и ЭКГ нарушения при ДМ1 в большинстве случаев носят субклиническое течение [Туник, 2000; Vinereanu et al.,

2004]. У 18% больных при холтеровском мониторинге выявляют желудочковую тахикардию при отсутствии последней на рутинном электрокардиографическом исследовании [Lazarus et al., 1999]. Все это требует участия в ведении пациентов с КДМ1 кардиолога, с подбором корректного лечения и своевременной постановки кардиостимулятора для профилактики летальных нарушений ритма сердца [Wahbi et al., 2012].

Дневная сонливость неизменно присутствует в развернутой стадии заболевания. Так же характерны дыхательные нарушения в рамках синдрома обструктивного апноэ [Van der Werf et al., 2003; Winblad et al., 2005]. Дневная сонливость и дыхательные нарушения, как правило, происходят независимо друг от друга и значительно снижают качество жизни [Hanostia et al., 1981; Harper, 2001; Laberge et al., 2004; Laberge et al., 2013]. Нарушение дыхания, в контексте аспирационной пневмонии, вызывает по меньшей мере 40% всех случаев ранней смертности при ДМ1 [Mathieu et al., 1999]. По мере прогрессирования заболевания может развиваться слабость диафрагмы и дыхательных мышц, проявляясь снижением жизненной емкости легких [Bogaard et al., 1992; Poussel et al., 2015]. Нарушения дыхания требуют правильной оценки при планировании операций с общей анестезией (особенно холецистэктомии), так как в 10% случаях развиваются послеоперационные осложнения после масочного наркоза и длительной дыхательной депрессии, приводя к декомпенсации дыхания, которое ранее было клинически стабильным [Mathieu et al., 1997; Veyskemans and Scholtes; 2013].

При КДМ1 встречаются различные функциональные и структурные поражения центральной нервной системы. Характерной особенностью является изменение личности, состоящей из избегания или снижения восприятия симптомов болезни, умеренных когнитивных нарушений, а затем апатия [Turnpenney et al., 1994; Gaul et al., 2006; Angeard et al., 2007; Modoni et al., 2008]. В комбинации с дневной сонливостью, эти изменения могут привести к нарушению когнитивных функций и, самое важное, обучаемости, снижению профессиональных навыков и ухудшению социально-экономического положения [Van Engelen et al., 2005].

При МРТ головного мозга у пациентов с ДМ1 выявляются диффузные изменения белого вещества, в большей степени чем атрофия и потеря серого вещества в конкретных областях [Weber et al., 2010; Romeo et al., 2010; Minnerop et al., 2011]. Данные изменения часто расцениваются как приобретенное или наследственное демиелинизирующее заболевание. Неверный диагноз приводит к длительному безуспешному и, самое главное, необоснованному использованию фармакологических препаратов, обладающих побочными действиями.

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта являются частыми жалобами у больных с КДМ1. Характерны боли в животе (55%), дисфагия (45%), рвота (35%), хроническая или эпизодическая диарея (33%), кашель во время еды (33%), что ассоциируется с синдромом раздраженного кишечника [Ronblom et al., 2002]. Отмечают частые заболевания желчного пузыря, для которых оперативное лечение не стоит рассматривать на первой линии [Ashizawa et al., 2011].

Эндокринные нарушения включают нарушение функции щитовидной железы, поджелудочной железы, гипоталамуса, половых и паращитовидных желез [Ørngreen et al., 2012]. Гипогонадизм с атрофией семенных канальцев приводит к бесплодию у мужчин [Peric et al., 2013]. У женщин часто встречаются привычные выкидыши и нарушение менструального цикла [Harper, 2001]. Инсулиннезависимый сахарный диабет при ДМ1 встречается чаще чем среди населения в целом. Нарушение сплайсинга мРНК рецептора инсулина приводит к гиперинсулинемии, и вторичной резистентности к инсулину [Savkur et al., 2001]. Частый лобный тип облысение у мужчин, птоз, гипотрофия лицевых и жевательных мышц подчеркивает характерный миопатический внешний вид лица при КДМ1 [Finsterer and Fellingner; 2001].

**Врожденная форма** (ВДМ1) отличается от КДМ1 и на ее долю приходится 10-15% всех случаев ДМ1 [<http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#severe>]. ВДМ1 относится к наиболее тяжелой форме, с внутриутробным дебютом со снижением двигательной активности плода, многоводием, а также обнаруживаемыми аномалиями развития и уродствами при ультразвуковом

исследовании [Harper et al., 2004; Ashizawa et al., 2011; De Antonio et al., 2016]. Дети рождаются с тяжелой генерализованной мышечной гипотонией, слабостью лицевых и бульбарных мышц, что приводит к дыхательной недостаточности и затруднениям при кормлении. Дети имеют краниофациальные аномалии: коническим подбородок, готическое небо, приоткрытый рот с верхней губой в виде шатра и выступающий лоб, а также косолапость, диффузный артрогрипоз или другие ортопедические нарушения [<http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#severe>; Cerghet et al., 2008]. Новорожденные часто находятся длительно на искусственной вентиляции, в последующем значительно отстают в развитии, а в 15-25% случаях умирают на первом году жизни [Harper et al., 2004; Van Den Hende et al., 2015; Campbell et al., 2004]. В дальнейшем у выживших больных с ВДМ1 двигательные функции улучшаются [Aring et al., 2012].

Любопытно наблюдение о том, что характерные клинические и ЭМГ проявления миотонии отсутствуют до 5 лет [Kimura, 2013]. Умственная отсталость характерна для ВМД1, уровень интеллекта как правило соответствует 40-80, отмечается синдром дефицита внимания с гиперактивностью и аутистическое поведение [Harper, 2001; Echenne et al., 2008]. Большинство больных в состоянии обслуживать себя. Матери у больных с ВДМ1 имеют в 25% случаях симптомы классической формы ДМ1 [<http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#severe>; Joseph et al., 1997; Ho et al., 2015].

**Ювенильная форма (ЮДМ1)** характеризуется дебютом в возрасте от 1 года до 10 лет. Лицевые аномалии отличаются меньшей выраженностью, чем при ВДМ1. У детей с ЮДМ1 в дебюте заболевания и при последующем наблюдении в статусе нет типичных дистальных атрофий, мышечной слабости и миотонии [Angeard et al., 2011; Udd, Krahe, 2012]. Наряду с этим основной проблемой является трудность обучения в школе, появление признаков синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, что заставляет обращаться к врачам и длительному поиску причин умственной отсталости [Harper, 2001; Echenne et al., 2008; Ekström et al., 2009]. Во многих случаях истинная природа заболевания не диагностируется

до появления классических симптомов миотонии, атрофий и слабости мышц у больного или выявления ВДМ1 у матери больного ребенка [Harper, 2001; Finsterer and Rudnik-Schöneborn 2015]. По мере прогрессирования заболевания выраженность мышечной симптоматики быстро нарастает, что проявляется моторным дефицитом и инвалидизацией больных. Выраженность моторной дезадаптации сопоставима с тяжелыми формами на поздней стадии развития КДМ1 [Harper, 2001; Echenne et al., 2008; Angeard et al., 2011; Udd, Krahe, 2012].

**Поздняя (олигосимптомная) форма (ПДМ1)** с дебютом в возрасте 20-70 лет. Часто в семьях с диагностированной ВДМ1 родители, передавшие заболевание, имеют очень мягкие симптомы ДМ1, такие, как оперированная катаракта или умеренная мышечная дистальная атрофия в преклонном возрасте [Harper, 2001; De Antonio et al.; 2016]. Мягкие симптомы в предыдущих поколениях в сочетании с тяжелой формой заболевания в последующих поколениях (как правило, речь идет о третьем поколении) стало основой для описания антиципации и выделения ПДМ1 еще до возможности проведения генетического тестирования заболевания [Harper, 2001]. Влияние пола при передаче мутантного гена ДМ1 и проявления антиципации в ряду поколений зависит от числа копий СТG-повторов у родителей [Ashizawa et al., 1994; Harper, 2001; Pratte et al., 2015]. Больные матери с  $n(\text{CTG}) > 100$  обычно передают заболевание с нарастанием числа тринуклеотидных повторов и утяжелением клинической симптоматики в нисходящих поколениях [Harper, 2001; Pratte et al., 2015]. Врожденные формы ДМ1 почти исключительно передаются от больных матерей [Ashizawa et al., 1994; Harper, 2001]. Однако при обследовании родителей с мягкими проявлениями (ранней катарактой), имеющих  $n(\text{CTG}) < 100$  и передающих детям развернутые клинические формы заболевания, установлено, что шансы передачи ДМ1 от отца в два раза выше, чем от матери [Zeesman et al., 2002]. Поэтому, для проведения корректного медико-генетического консультирования в отягощенных семьях, при отсутствии очевидных клинических признаков заболевания у родителей, необходимо проводить ДНК-анализ в первую

очередь у отца пробанда [Brunner et al., 1993; Zeesman et al., 2002].

Последние достижения в изучении молекулярных механизмов, лежащих в основе болезни, способствуют разработке новых подходов для возможного специфичного и эффективного метода лечения ДМ. Развитие таких молекулярных методов лечения, как терапия антисмысловыми олигонуклеотидами (АОН) внушает надежду на закрепление успеха, достигнутого в лабораторных условиях и на животных моделях при внедрении в клиническую практику [Magana and Cisneros; 2011]. Представлены примеры уменьшения экспансии p(CTG) в мышцах трансгенных мышей с ДМ1 после лечения методом АОН с сохранением положительного эффекта в течение 1 года после того, как терапия была прекращена [Wheeler et al., 2012; Nakamori et al., 2013]. Успешные результаты лечения ДМ1 у животных дают хорошие перспективы на ближайшее будущее [Carrell et al., 2016]. Значительный прогресс достигнут и в симптоматической терапии ДМ1. В недавнем обзоре представлен положительный терапевтический эффект новой реабилитационной методики функциональной электрической стимуляции (ФЭС) мышц ног у пациентов с ДМ1 [Cudia et al., 2016]. У всех 20 пациентов с ДМ1 в возрасте 39-67 лет в контролируемом пилотном исследовании отмечено увеличение силы и повышения толерантности к нагрузкам передней большеберцовой мышцы после цикла ФЭС по сравнению с группой контроля.

Все выше изложенное требует от врача знаний перечня нозологических форм и алгоритмов дифференциальной диагностики НМС. Учитывая, что основной груз НМС составляет ДМ1 и ВМ (больше 90%) [Trip et al., 2008; Harper, 2009] необходима оптимизация выбора подтверждающей ДНК диагностики именно этих форм. Диагностика ДМ1 проста в развернутой стадии заболевания, но даже у опытного специалиста вызывает существенные трудности в дебюте болезни из-за клинического и генетического полиморфизма, широкого спектра немышечной и мышечной симптоматики при разных формах болезни и на разных стадиях ее развития [Udd, Krahe, 2012]. Для своевременной диагностики, профилактики летальных осложнений, семейного консультирования, корректного подбора



симптоматической терапии и генотерапии [Harper, 2009; Wheeler et al., 2012; Udd, Krahe, 2012; Nakamori et al., 2013; Cudia et al., 2016; De Antonio et al.; 2016] необходимо расширение междисциплинарных исследований во всех направлениях для уточнения механизмов развития заболевания.

### **1.3. Современные подходы нейрофизиологической диагностики НМС**

Основным методом, позволяющим выявить электрическую нестабильность мышечных волокон, даже при отсутствии явных клинических проявлений миотонии, является иЭМГ и сЭМГ [Kimura, 2013]. Впервые миотонические феномены, возникающие в ответ на электрическую стимуляцию описаны более 100 лет назад [Erb, 1886]. В 1913 г. проведено первое иЭМГ исследование при миотонии [Gregor, Schilder, 1913], а в последующем в практику внедрена иЭМГ концентрическими электродами [Lindsley, Curnen; 1936]. Развитие методических возможностей позволило выявить новые феномены, позволяющие дифференцировать разные формы миотоний, что существенно расширило использование ЭМГ в качестве диагностического инструмента при НМС.

Сегодня ЭМГ по-прежнему играет первостепенную роль не только в диагностике, дифференциальной диагностике миотоний [Streib, 1987; Colding-Jorgensen et al., 2003; Fournier et al., 2004; Fournier et al., 2006; Miller, 2008; Kimura, 2013], а также в изучении механизмов электрических свойств мембраны мышечных волокон при разных патологических состояниях. Для дифференциальной диагностики НМС важным является анализ длительности, амплитуды и полифазии ПДЕ при иЭМГ, длительности и формы, а также частотных характеристик компонентов, составляющих МР. сЭМГ с использованием РС (высокочастотной РС, КТН, ПТН) выявляет разные типы реагирования мышцы в виде декремента или инкремента М-волны в зависимости от использованного метода стимуляции.

МР относится к основному нейрофизиологическому патологическому феномену биоэлектрической активности, обнаруживаемой при миотонии и возникает, как правило, после сокращения или механического раздражения мышцы

(поколачивания по мышце или смещения игольчатого электрода) [Kimura, 2013]. МР состоит из спонтанных повторяющихся потенциалов и характеризуется падающей амплитудой в процессе регистрации, с частотой 20-80 Гц [AAEM Nomenclature Committee, 2001]. Отдельные составляющие МР элементы не отличаются от ПОВ и/или ПФ (рис. 4) [Kimura, 2013].

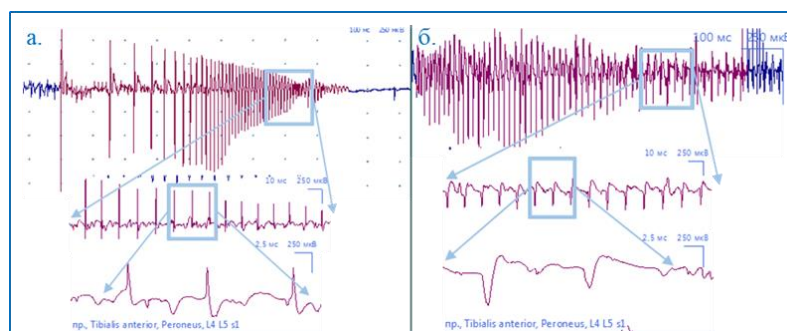


Рисунок 4. Примеры МР в m. Tibialis anterior у пациента с генотипированной ВМБ. Выделенные компоненты МР не отличаются: (а) - от ПФ и (б) - от ПОВ.

\*все примеры адаптированы из личного архива.

Наряду с классическими, описаны МР с низкой частотой (1-2 Гц), регистрация которых требует настороженности специалиста и верной оценки спонтанной активности [Barkhaus, Nandedkar, 2006]. В этом случае обязательным является анализ наблюдаемых разрядов при регистрации с разверткой экрана больше 100 мс.

При наличии в клинической миотонии МР является высоко специфичным феноменом при НМС. Долгое время регистрация разрядов считалась достаточным для подтверждения диагноза наследственной миотонии [Lindsley, Curnen, 1936], несмотря на то, что наблюдались случаи патологических состояний, которые не относились к категории «миотонических расстройств». С развитием ДНК диагностики стало ясно, что МР действительно не являются патогномичным признаком миотонии (таб. 5) [Nakano et al., 1996; Jaaskelainen et al., 2002; Munteanu et al., 2005; Kimura, 2013]. МР могут регистрироваться у носителей НМС при отсутствии в клинической картины миотонии [Streib, 1987; Kimura, 2013], так и при заболеваниях, не связанных с миотонией: гликогенозе II типа (болезнь Помпе)

(рис. 5а), миопатии Дюшена (рис. 5б), центронуклеарных миопатиях (рис. 5в), гипотиреозе (рис. 5г), денервациях (рис. 5д) и др. Именно факт регистрации МР может привести к выбору ложного диагностического пути в этих случаях.

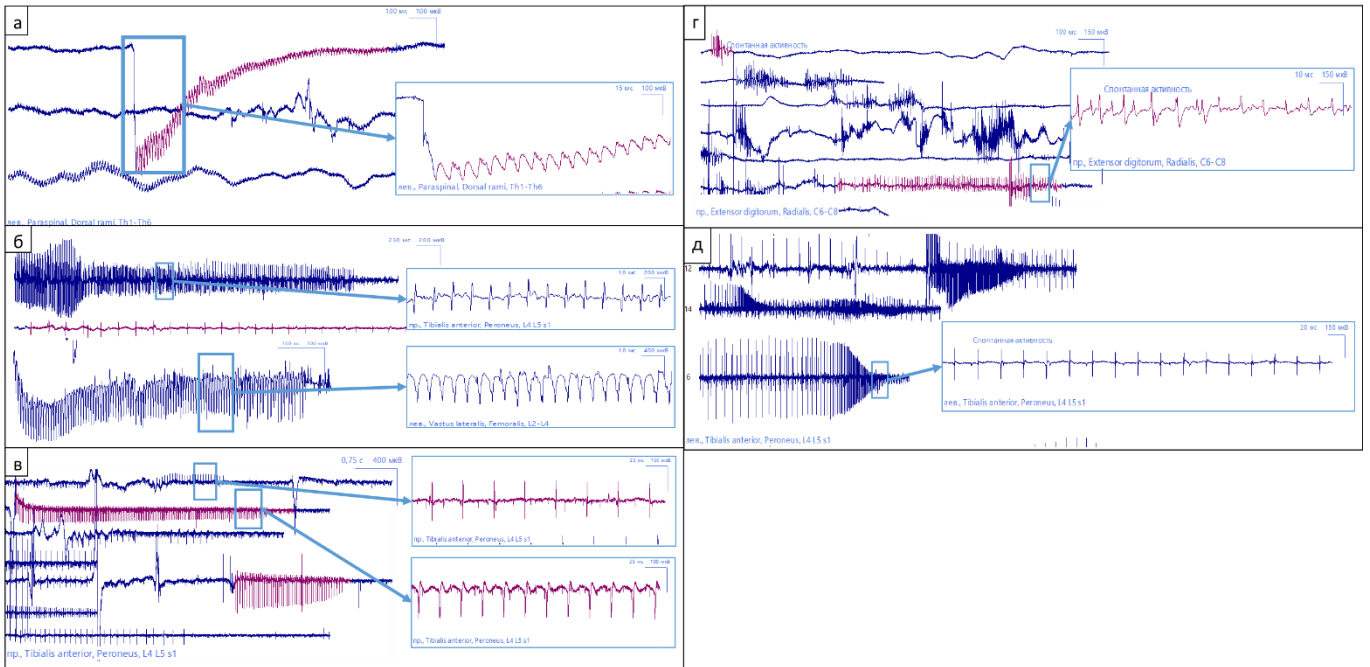


Рисунок 5. МР и странные разряды высокой частоты при не НМС, синий прямоугольник отображает часть МР при развертке 10-20 мс.

а) МР с паравертбральных мышц Th4 у больной Т., 35 лет с мутацией с.[-32-13Т>G]+[307Т>G] в гене *GAA* (диагноз: Болезнь Помпе)

б) МР с латеральной мышцы бедра и большеберцовой мышцы у больного Я., 7 лет с дупликацией 42-43 экзона в гене дистрофин (диагноз: прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшена)

в) МР с большеберцовой мышцы у больного Б., 15 лет с мутацией с.[63+2Т>С] в гемизиготном состоянии в гене *MTM1* (диагноз: X-сцепленная центронуклеарная миопатия)

г) МР с общего разгибателя кисти у больного Бр. 27 лет с диагнозом: Гипотиреоз. (Гормоны крови: ТТГ-23 мМЕ/л (0,4-4), Т4св-4,3 нг/мл (5,5-11))

д) МР с большеберцовой мышцы у больного Ч., 72 лет с диагнозом: Постполиомиелитический синдром. (с пораженной мышцы зарегистрировано ср. амплитуда ПДЕ 5730 мкВ, максимальная 16932 мкВ при длительности 24,3 мс)

\*все примеры адаптированы из личного архива.

Это делает актуальным проблему своевременной дифференциальной диагностики НМС с состояниями, электрофизиологически имитирующих истинные миотонические нарушения. Особенно важно воздержаться от однозначных суждений, когда клинические признаки миотонии отсутствуют или не сформировались, что особенно часто наблюдается у детей (табл. 5) [Morgenlander, Sanders 1994; Nehir, Logigian, 2013].

У больных с миотонией всегда выявляются МР при иЭМГ, интенсивность и выраженность которых обычно коррелирует с клиническими проявлениями миотонии [Kimura, 2013]. МР разряды при разных формах НМС имеют качественные и количественные отличия, анализ которых помогает оптимизировать диагностику НМС [Drost et al., 2015].

МР при ВМ представлены в основном короткими (<1 сек) разрядами высокой частоты, часто характеризующиеся в начале фазой возрастания амплитуды и последующим ее снижением до полного исчезновения. МР имеют большую продолжительность (>1 сек) и меньшую частоту разрядов при ДМ1 (рис. 6) [Ricker, Meinck, 1972; Barkhaus, Nandedkar, 2006; <http://neuromuscular.wustl.edu/mother/activity.html#mc>].

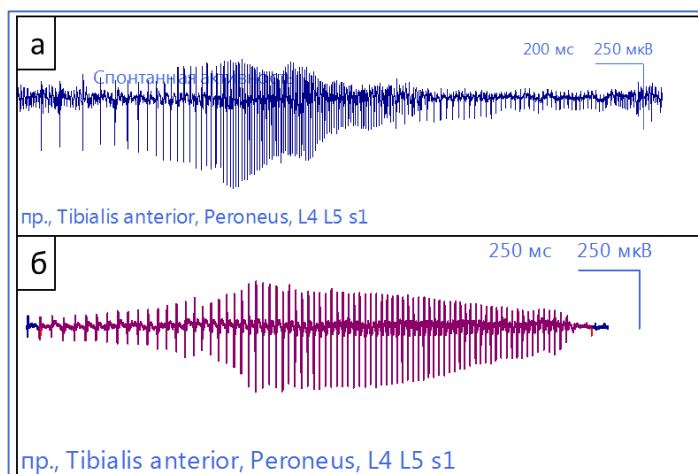


Рисунок 6. МР представлены с фазой возрастания амплитуды компонентов МР и последующим ее снижением до полного исчезновения.

а) у больного А., 44 лет с диагнозом ВМБ и мутацией [с.1437\_1450del14]+[Arg894Stop] в гене *CLCN1*

б) у больного М., 29 лет с диагнозом ДМ1 и мутацией n(CTG)>50 в гене *DMPK*

\*все примеры адаптированы из личного архива.

В отличие от ДМ1, при ДМ2 регистрация МР представляет определенные сложности, так как данный феномен удается обнаружить в 50% (а иногда и того реже) исследованных мышц. Разряд не имеет возрастания амплитуды в начале, а представляет собой последовательность импульсов линейно падающей амплитуды (рис. 7) [Logigian et al., 2007].

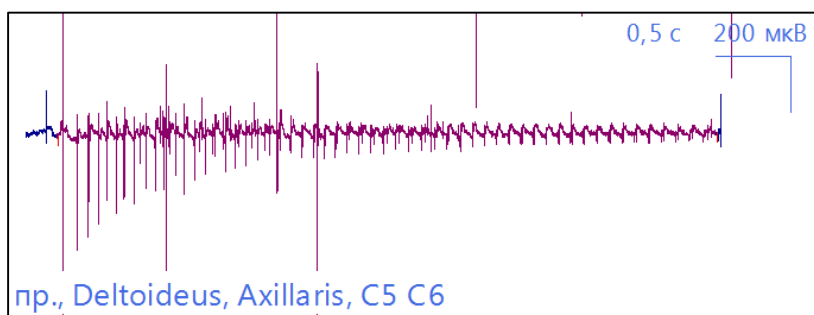


Рисунок 7. МР представлены последовательным снижением амплитуды компонентов МР до полного исчезновения, без фазы первоначального возрастания амплитуды компонентов МР у больного Ф., 29 лет с диагнозом ДМ2 и мутацией  $n(CCTG) > 75$  в гене *ZNF9*. \*пример адаптирован из личного архива.

Анализ МР показал, что различия их электрофизиологических особенностей при патологии мышечных МсНК и МсХК позволяет разграничивать обсуждаемые типы патологии и более точно ставить задачу перед ДНК-исследованием [Drost et al., 2015].

Таблица 5. Основные нозологические формы, при которых выявляются МР при иЭМГ исследовании

I. НМС	I. Другие нервно-мышечные заболевания
1. Дистрофические миотонии а) ДМ1 б) ДМ2 1. Недистрофические миотонии а) Хлорные миотонии или врожденные миотонии (миотонии обусловленные мутациями в гене CLCN1) 1. Миотония Томсена (Аутосомно-доминантный тип наследования) 2. Миотония Беккера (Аутосомно-рецессивный тип наследования) б) Натриевые миотонии (миотонии обусловленные мутациями в гене SCN4A) 1. Калий зависимые миотонии - флюктуирующая миотония - перманентная миотония - диакарб-зависимая миотония) 2. Парамииотония Эленбурга 3. Гиперкалиемический периодический паралич (±миотония) 1. Синдром Шварца-Джампела	1. Болезнь Помпе 2. Миозиты 3. Миопатии: - Центронуклеарные миопатии - Дистрофинопатии - Другие миопатии 1. При денервациях 2. Злокачественная гипертермия 3. Гипотиреоз 4. Гипертиреоз I. Побочное действие препаратов, вызывающих клиническую миотонию и/или МР 1. Клофибрат (Атромид-С) 2. Пропранолол 3. Фенотерол 4. Тербуталин 5. Колхицин 6. Пеницилламин 7. Циклоспорин 8. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Описаны патогномичные изменения при ПМ и СШД. При ПМ охлаждение мышц до 28 °С приводит к появлению фибрилляций, а дальнейшее охлаждение приводит к исчезновению МР и развитию биоэлектрического молчания при температуре <20 °С, что считается веским аргументом в пользу наличия ПМ [Haass et al., 1981; <http://neuromuscular.wustl.edu/mother/activity.html#pc>]. При разных типах СШД выявляются однотипные изменения [Kimura, 2013] в виде непрерывных разрядов по типу МР падающей или устойчивой амплитуды, состоящих из ПДЕ высокой частоты. Отсутствие после введения кураре обсуждаемых разрядов, доказывает их различия в механизмах генерации последних, что позволяет расценивать их как нейромиотонические [<http://neuromuscular.wustl.edu/mother/activity.html#sj>].

При ВДМ1 и ЮДМ1 (у лиц до 5-10 лет) отсутствуют характерные клинические и ЭМГ проявления миотонии и миодистрофии, что снижает информативность иЭМГ при подозрении на ДМ1 у пациентов данной возрастной группы [O'Brien and Harper, 1984; Kimura, 2013; <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#dmonset>].

ПДЕ, регистрируемые при иЭМГ, имеют особенности при разных формах НМС. Это необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики как у детей, так и у взрослых. При ДМ1 параметры ПДЕ на разной стадии развития болезни могут значительно варьировать (от нормальных параметров длительности и амплитуды, до появления типичного первично-мышечного паттерна). По мере прогрессирования патологического процесса признаки поражения мышц становятся более выраженными [McComas et al., 1978; Kimura, 2013]. У больных с ДМ1 при наличии дистального пареза в пораженных мышцах всегда выявляется миогенный паттерн (низкая амплитуда, укорочение длительности и полифазия ПДЕ) [Szmids-Salkowska et al., 2014]. При ВМ формально средняя длительность ПДЕ может находиться в пределах нормы, но анализ гистограммы распределения потенциалов по длительности показывает сдвиг гистограммы влево (с наличием «выпадающих ПДЕ» [Bischoff et al. 1994], что не позволяет рассматривать полученные данные как однозначно «нормальные». При наличии пареза описанные изменения затрудняют проведение дифференциальной диагностики между ДМ1 и ВМ [Preston and Shapiro, 2013].

Параметры ПДЕ при поражении МсНК и СШД имеют нормальные значения [Spaans et al., 1990; Preston and Shapiro, 2013; <http://neuromuscular.wustl.edu/mother/activity.html#mf>]. Однако при ВП в момент приступа слабости или охлаждения мышцы <20 °С регистрируется биоэлектрическое молчание [Haass et al., 1981; Preston and Shapiro, 2013; <http://neuromuscular.wustl.edu/mother/activity.html#pc>], что требует контроля температуры при проведении сЭМГ у больных ПМ.

сЭМГ периферических нервов РС разной частоты используется для выявления особенностей динамических изменений параметров М-волны. Кроме стандартной РС широко используются так называемый КТН и его модификация с охлаждением, а также ПТН.

Хотя при миотонии нет нарушений нервно-мышечной передачи, пробы ритмической стимуляции при НМС широко используются с целью выявления характерных изменений при различных нозологических формах НМС [Fournier et al., 2004; Fournier et al., 2006; Colding-Jorgensen et al., 2003]. Результаты РС воспроизводимы при повторных исследованиях и являются неотъемлемой частью алгоритмов дифференциальной диагностики НМС [Streib, 1987; Colding-Jorgensen et al., 2003; Fournier et al., 2004; Fournier et al., 2006].

РС рекомендуется проводить с регистрацией М-волны с *m.abductor digiti minimi* в ответ на активацию *n.ulnaris* частотой 5–60 Гц [Brown, 1974]. В норме амплитуда М-волны в ответ на серию электрических стимулов может меняться в пределах от +30% до -25% [Кузин, Гехт, 1996]. При НМС выявляется декремент М-волны [Lambert et al., 1952]. Однако, наличие/отсутствие декремента при использовании РС разной частоты привело к неоднозначным выводам при исследовании миотонии [Burke et al., 1974]. В России первое описание декремента при миотониях принадлежит В.М. Лукьянову и Н.А. Ильиной в 1966 г., которые предложили использовать изменения при РС в диагностике ВМ [Ильина, Лукьянов 1966; Лукьянов, 2013], что до последнего времени не оценено по достоинству.

Декремент М-волны при увеличении частоты и продолжительности РС значительно нарастает и выявляется у большего количества больных с НМС. У некоторых больных декремент регистрируется только при стимуляции >25 Гц [Aminoff et al., 1977; Streib, 1987]. В России для выявления декремента при НМС широко используется тест РС с тетанизацией (200 стимулов, 50 Гц), что определяется тем, что данные параметры «защиты» в программное ЭМГ обеспечение любой страны-производителя. В действительности этот протокол применялся еще при первых шагах использования ЭМГ в Советской России и



позволяет стабильно получать воспроизводимые изменения параметров М-волны у больных с ВМ [Ильина, Лукьянов, 1966; Лукьянов, 2013].

Высокочастотная РС (РС) в ответ на 200 стимулов, 50 Гц у больных с повреждением МсНК мышц и СШД не проводилась. В ответ на РС 10 Гц декремента М-волны не выявлено у больных с КЗМ и с патологией МсНК мышц, а при ПМ декремент М-волны составлял менее 60% [Deumeer et al., 1998]. При охлаждении декремент выявляется у большего числа больных с ПМ [Dupré et al., 2009]. Однако неоднозначные результаты в малочисленных группах с поражением МсНК мышц требует дальнейшего исследования РС.

Как уже говорилось выше декремент М-волны у больных с НМС не связан с нарушением нервно-мышечной передачи, а отражает нарушение функции мутантного ионного канала [Streib, 1987; Preston, Shapiro, 2013]. Показано, что декремент М-волны может быть ценным в мутационном поиске при ВМ [Colding-Jorgensen et al., 2003].

КТН предложен для выявления транзиторной слабости у больных с НМС [Streib, 1987]. В пробе с КТН устанавливали характерные варианты транзиторного снижения амплитуд М-волны при ВМ и ДМ1, а использование специальных проб с охлаждением мышц до 20°C позволили применять КТН для диагностики и разграничения других форм НМС [Fournier et al., 2004; Fournier et al., 2006]. КТН хорошо переносится больными и активно используется для дифференциальной диагностики НМС за рубежом начиная с 1982 года [Streib et al., 1982; Fournier et al., 2004; Fournier et al., 2006; Michel et al., 2007; Dupré et al., 2009; Matthews et al., 2010; Trivedi et al., 2013].

С появлением подтверждающей ДНК диагностики у 51 генотипированного пациента с разными типами НМС проведение КТН и ПТН позволило выделить 5 паттернов ЭМГ изменений, 3 из которых характерны для НДМ [Fournier et al., 2004]. В последующем при проведении КТН с охлаждением мышц позволило оптимизировать диагностику ВП, ВМТ и ВМБ [Fournier et al., 2006].

Паттерн II типа характерен для ВМ и ДМ1, но для ВМБ специфично выраженное падение с последующим восстановлением амплитуды М-волны во всех сериях стимулов, а для ВМТ – изменения амплитуды только в первой серии стимулов, как и при ДМ1. При охлаждении руки паттерн при ВМБ не меняется, а при ВМТ изменяется аналогично с ВМБ, что позволяет разграничить эти заболевания [Fournier et al., 2006].

КТН и КТН с холодовой пробой показали неоднозначные результаты при патологии МсНК мышц с выявлением паттернов всех трех типов, но паттерн I типа с падением амплитуды М-волны в каждой последующей серии всегда был характерен для случаев с патологией МсНК мышечных волокон [Fournier et al., 2006; Dupré et al., 2009]. При ВП восстановление амплитуды после КТН не происходит в течении часа, что отличает ВП от других миотоний [Streib, 1987; Fournier et al., 2006].

КТН хорошо переносится больными и часто используется для диагностики НМС [Matthews et al., 2010]. Низкая чувствительность и выявление большого числа случаев с нормальным паттерном III типа у генотипированных больных с НМС по нашим данным совпадает с результатами, представленными в литературе [Michel et al., 2007; Dupré et al., 2009; Trivedi et al., 2013], что требует дальнейших исследований и уточнения места КТН в дифференциальной диагностике НМС.

ПТН предложен для диагностики ПП и состоит из сопоставления исходной амплитуды М-волны с изменением ее амплитуды в серии в ответ на РС через каждую минуту в течении первых 5 минут; после чего проводится произвольное максимальное изотоническое сокращение мышц *m. Adductor digiti minimi* в течении 5 мин с короткими периодами отдыха по 3-4 сек через каждые 15-20 сек, и далее в ответ на серию стимулов через каждые 1-2 мин в последующие 40-45 мин [McManis et al., 1986; Preston and Shapiro, 2013]. В результате использования ПТП выделены паттерны IV и V типов [Fournier et al., 2004]. При проведении ПТН не выявлено существенных изменений у больных с НДМ и ДМ1, кроме ВП. При ВП обнаружено резкое снижение амплитуды М-волны непосредственно после первого

изотонического сокращения с последующим незначительным восстановлением амплитуды [Fournier et al., 2004; Preston and Shapiro, 2013].

ПТН успешно используется в диагностике гиперкалиемической формы ПП, в 83% случаев выявляется увеличение амплитуды М-волны сразу после изотонического сокращения с последующим прогрессирующим падением амплитуды на 40% на 20-40 минуте (паттерн IV типа), а при гипокалиемической форме ПП в 84% случаев - паттерн V типа, при котором отмечается прогрессирующее падение амплитуды без ее первоначального повышения [Fournier et al., 2004; <http://neuromuscular.wustl.edu/mother/activity.html#hrpp>].

Немногочисленность исследований РС, описываемые в литературе при ВМ, ДМ и других формах НМС часто имеют неоднородный и зачастую противоречивый характер, возможная причина в разнородности и малочисленном составе исследованных групп пациентов [Ильина и Лукьянов, 1966; Лукьянов, 2013; Aminoff et al., 1977; Rossi et al.; 1984; Streib, 1987; Deymeer et al., 1998; Colding-Jorgensen et al., 2003; Dupré et al., 2009]. Критерии дифференциальной диагностики НМС являются не решенной проблемой и требуют дальнейшего анализа клинических и ЭМГ признаков у больных с верифицированными нозологическими формами НМС для выработки оптимального клинико-ЭМГ алгоритма для оптимизации направления на ДНК типирование.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первоначально в работу были включены 213 пациентов с диагнозом НМС в возрасте от 1 до 80 лет. Из 213 у 134 проведена ДНК-диагностика, в результате чего у 123 (91,8%) пациентов обнаружены патогенные мутации, отвечающие за развитие НМС (табл. 6). Из 134 больных в 11 случаях (8,2%) не выявлено мутаций в генах *CLCN1*, *SCN4A*, *DMPK* и *ZNF9*, что может свидетельствовать в пользу еще большей гетерогенности НМС. Спектр выявленных генотипов представлен в табл. 6.

Таблица 6. Генотипы больных с НМС

Пациенты, (n)	Мутации / гены, (n/n)	Нозология	Генотип		Пациенты, включенные в анализ, (n)
			Ген <i>CLCN1</i>	Ген <i>SCN4A</i>	
<b>НДМ</b>					
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]+[-]	[-]+[-]	-

Продолжение таблицы 6					
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	[-]+[-]	[Leo668Pro]	-
52	<b>Всего НДМ</b>				+(42 больной)
<b>Миоплегии</b>					
4	1/1	ПП	-	[Thr704Met]+[-]	-
1	1/1	ПП	-	[Arg669His]+[-]	-
1	1/1	ПП	-	[Leu673Val]+[-]	-
6	<b>Всего Миоплегий</b>				-
<b>ДМ1</b>					
54	<b>Всего ДМ1</b>		Ген <i>DMPK</i> (CTG) <sub>n&gt;50</sub>		+(36 больной)
<b>ДМ2</b>					
11	<b>Всего ДМ2</b>		Ген <i>ZNF9</i> (CCTG) <sub>n&gt;75</sub>		-
123	<b>Всего</b>				

После проведения обследования по предложенному клинико-диагностическому алгоритму (рис. 8) с соблюдением всех условий включения в исследование было зачислено 78 генотипированных пациентов с частыми формами НМС: 6 (7,6%) с ВМТ, 36 (46,2%) с ВМБ и 36 (46,2%) с ДМ1, которым было проведено полное комплексное клинико-ЭМГ исследование. Представленная выборка в целом отражала все свойства генеральной совокупности больных с ВМ и ДМ1 (Табл. 7).

Все пациенты находились под наблюдением в АУЗ ВО «Воронежский Областной Клинический Консультативно-Диагностический Центр» (АУЗ ВО «ВОККДЦ») в период с 2004–2012 гг., 2014-2016 гг. и ООО «Практическая Неврология» (г. Москва) в период 2014-2016 гг.

В процессе установления диагноза все пациенты осматривались и проходили нейрофизиологическое обследование на базе АУЗ ВО «ВОККДЦ», ООО «Диагностика плюс» (г. Воронеж) и ООО «Практическая Неврология» (г. Москва). Молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории ДНК-

диагностики ФГБНУ Медико-генетического научного центра (ФГБНУ МГНЦ, г. Москва).

В последующем все пациенты с выбранными и генотипированными формами НМС осматривались и проходили обследование не реже одного раза в год с фиксацией жалоб, уточнением общего анамнеза и генеалогического анамнеза болезни, с оценкой динамики неврологических симптомов и ЭМГ показателей.

## 2.1. Структура и организация клинико-электромиографического обследования пациентов с ВМ, ДМ1 и здоровых испытуемых

**Дизайн исследования.** Комплексное клинико-нейрофизиологическое обследование пациентов с ВМ и ДМ1 проводилось только пациентам, у которых диагноз был подтвержден результатами ДНК-анализа (рис. 8).

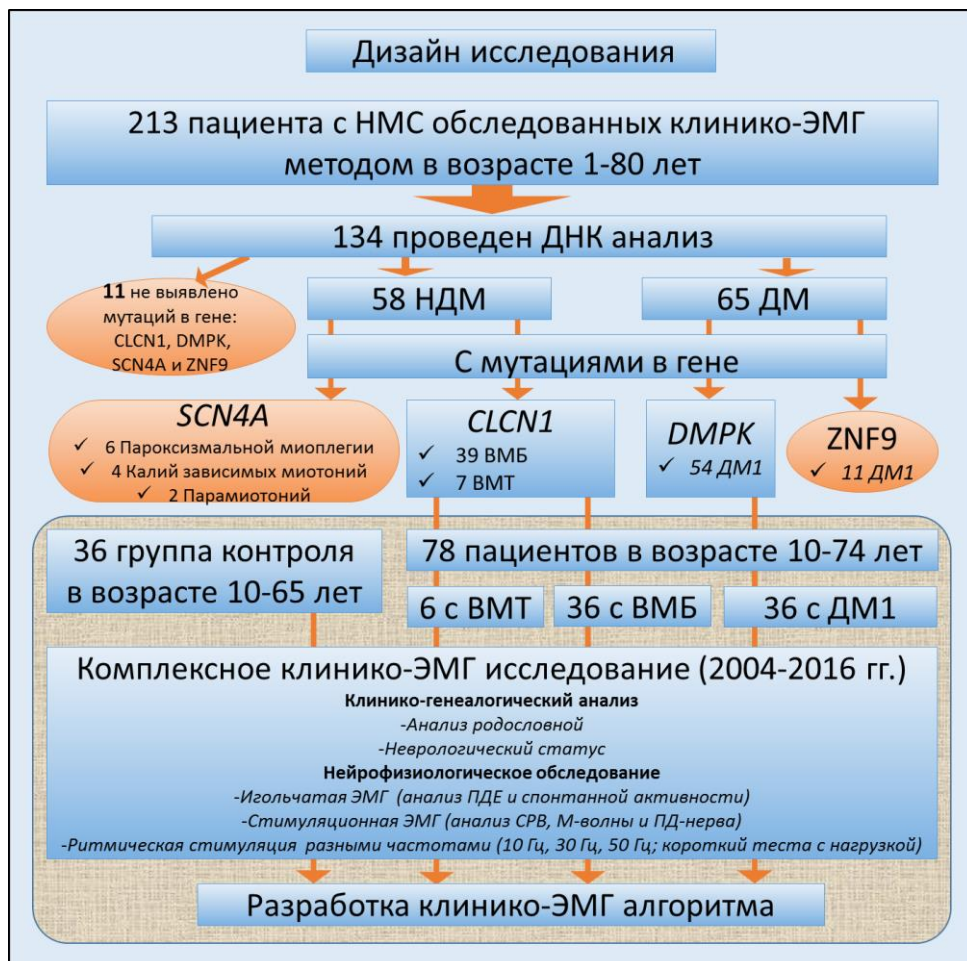


Рисунок 8. Дизайн исследования пациентов, с установленными генотипами ВМ и ДМ1.

**Критерии включения:** больные 10-80 лет с клиническими проявлениями миотонии с установленными генотипами ВМТ, ВМБ и ДМ1 и пациенты без мышечных нарушений с установленными генотипами ДМ1 (табл. 7).

Таблица 7. Характеристики включенных в исследование пациентов по нозологическим формам, полу, возрасту последнего осмотра и длительности миотонии после дебюта.

Форма	Врожденная миотония		Дистрофическая миотония 1-го типа				Группа контроля
	Тип	Томсена	Беккера	Врожденная	Ювенильная	Взрослая	
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*	-
<b>Всего, (n)</b>	<b>6</b>	<b>36</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>20</b>	<b>6</b>	<b>36</b>

\*4 пациента без клинических признаков миотонии

#### Критерии исключения:

1. Больные с наличием миотонии, но не имеющие патогенных мутаций в генах, ответственных за развитие рассматриваемых форм ВМ и ДМ1;
2. Отказ пациента от исследования;
3. Бессимптомные пациенты, у которых ДНК-исследование не подтвердило наличие генетического дефекта в генах *CLCN1* и *DMPK*.

**Группа контроля:** 36 здоровых добровольцев в возрасте 10-65 лет, сопоставимых по возрасту и полу с группой выборки ВМ и ДМ1 (табл. 7). Отсутствие нервно-мышечной патологии у всех испытуемых исключено на этапе отбора в исследование при неврологическом осмотре и нейрофизиологическом обследовании. Всем 36 проведена стимуляционная ЭМГ с исследованием 4 моторных и сенсорных нервов, РС разными частотами (10 Гц, 30 Гц, 50 Гц) и КТН (табл. 14, 22). 21 из 36 добровольцу проведена иЭМГ с выявлением нормального ЭМГ паттерна без патологической спонтанной активности в большеберцовой мышце.

### **Методы исследования:**

1. *Клинико-генеалогический анализ:* заполнение специально разработанной карты фенотипа (приложение №1), включающей общие сведения о пациенте (ФИО, возраст), время дебюта болезни, данных общего неврологического осмотра и мышечного статуса, описание внемышечных проявлений; результатов анализа ЭКГ, ЭМГ и КТ/МРТ мышц, а также данных стандартных биохимических методов исследования; описание выявленных отклонений при осмотре врачами других специальностей (кардиолога, офтальмолога).

Для оценки транзиторной слабости по шкале MRC оценивалась сила первого и второго максимального изотонического сокращения кисти. Падение силы второго сокращения на 1 балл расценивалась как наличие транзиторной слабости. Генеалогические карты семей составлялись на основании сведений, полученных от пациента и его ближайших родственников. Медицинские сведения дополнялись по представленным записям в картах амбулаторного наблюдения, выпискам из ранее проведенных стационарных обследований.

2. *Методы нейрофизиологического исследования:* нейрофизиологическое тестирование включало комплексное ЭМГ обследование периферического нейромоторного аппарата с использованием стандартных методик:

*а) Игольчатая ЭМГ* включала ЭМГ игольчатыми концентрическими электродами передней большеберцовой мышцы с регистрацией спонтанной активности мышечных волокон и параметров ПДЕ по стандартной методике [Никитин, 2015; Kimura, 2013]. Оценка спонтанной активности заключалась в выборе 3 МР и расчете их средней длительности. МР регистрировались, как правило, после сокращения или механического раздражения мышцы (поколачивания по мышце или смещения игольчатого электрода). В анализ включали МР, состоящие из спонтанных повторяющихся потенциалов (не отличимых от ПОВ и/или ПФ) с частотой 20-150 Гц и характеризующиеся возрастанием и/или падением амплитуды в процессе регистрации [AAEM Nomenclature Committee, 2001]. При визуальном осмотре с разверткой 100-200 мс в



анализ включали 3 любых МР, исключая разряды с крайними значениями длительности. При выраженной спонтанной активности и наложении МР друг на друга, увеличивали развертку экрана миографа до 20 мс, что позволяло выделить накладывающиеся друг на друга МР, определять длительность каждого и исключать ошибочные измерения длительности последовательно накладывающихся МР (рис. 15 и 17).

ЭМГ-паттерн оценивался по результатам определения средней амплитуды и длительности ПДЕ, полученных при использовании встроенной программы MultiMUP-анализа потенциалов двигательных единиц с ручной коррекцией. Первично-мышечный уровень поражения констатировался при снижении средней длительности ПДЕ не больше чем 12% от возрастной нормы, при условии исключения из анализа полифазных ПДЕ [Никитин, 2015];

б) *Стимуляционная ЭМГ* проводилась по стандартной методике в положении больного сидя, рука согнута в локте под углом 70-120° с опорой на подлокотник, что обеспечивало полное расслабление тестируемых мышц кисти, являющееся обязательным условием при обследовании пациентов с миотонией. сЭМГ включала оценку стандартных параметров проведения импульса по моторным волокнам периферических нервов: определения латентности и амплитуды М-волны, скорости распространения возбуждения (СРВ) по дистальному и проксимальному участкам нерва. Отдельно оценивалась амплитуда и латентность ПД чувствительных волокон периферического нерва и СРВ по сенсорным волокнам. У каждого пациента на руках исследовали моторные и сенсорные волокна срединного и локтевого нервов; на ногах - моторные волокна большеберцового и общего малоберцового нерва, а также икроножного нерва. Для стимуляции моторных волокон использовались супрамаксимальные однократные или ритмические электрические стимулы длительностью 0,2-0,5 мс [Николаев, 2015]. Для тестирования сенсорных нервов использовалась антидромные электрические импульсы длительностью 0,1-0,2 мс, с индивидуальным подбором силы стимула, но не ниже 10-12 мА.

При снижении СРВ, амплитуды М-волны или ПД-нерва относительно референсных интервалов [Kimura, 2013], для выявления ложноположительных результатов, не позволяющих исключить наличие полинейропатии, у всех пациентов и здоровых испытуемых исследование конечности проводилось повторно с контролем температуры конечности термодатчиком, опционально подключаемым к оборудованию «Нейрософт». Выявленные отклонения от референсных значений регистрировались без градации на типы поражения [Kimura, 2013]; на руку в области проекции исследуемого нерва накладывался термодатчик и оценивалась температура кожи. При температуре ниже 30<sup>0</sup>С конечность согревалась в ванне с проточной теплой водой до достижения показателя температуры датчика выше 32<sup>0</sup>С [Drenthenetal, 2008; Kimura, 2013]. В зависимости от результатов повторной сЭМГ делалось заключение о наличии у пациента дополнительных невритических нарушений.

Полученные результаты сравнивались с данными обследования здоровых испытуемых;

в) *методы РС* проводились при стимуляции локтевого нерва с регистрацией М-волны с m. Abductor digiti minimi; использовались серии импульсов частотой 10, 30 и 50 Гц, длительностью 4 с. В каждом случае оценивался декремент амплитуды М-волны при РС с каждой из выбранных частот. В соответствии с принятыми стандартами каждая серия РС проводилась после 5 мин полного покоя исследованной мышцы [Michel et al., 2007]; При проведении РС также соблюдались условия поддержания температуры конечности не ниже 32<sup>0</sup>С. Декремент амплитуды М-волны в серии оценивался по формуле [Николаев, 2015]:

$$\text{Декремент (\%)} = \frac{\text{Амплтуда последней М-ответа в серии}}{\text{Амплитуда первой М-ответа в серии}} \times 100$$

г) *Оценка КТН* на основе разработанного протокола на открытом программном обеспечении «Нейрософт» с возможностью быстрой предварительной оценки нейрофизиологических паттернов (I-III) по общепризнанному протоколу [Fournier et al., 2004; Fournier et al., 2006].

В каждом случае выделялись общепринятые ЭМГ паттерны КТН (I, II или III). Все пробы РС для оценки КТН проводились при обязательном полном покое исследуемой мышцы не меньше 5 минут.

КТН представляет собой 3 серии стимулов локтевого нерва, каждому из которых предшествует 10-секундное изотоническое сокращение мышцы, отводящей мизинец. Амплитуды М-волн в сериях сравнивают с зарегистрированной исходной амплитудой: падение/нарастание амплитуды М-волны в каждой последующей серии характерно для паттерна I типа, падение амплитуды первой М-волны в серии с последующим восстановлением амплитуды – для паттерна II типа. Отсутствие изменений М-волны в сериях – для нормального паттерна или паттерна III типа. [Fournier et al., 2004; 2006].

**Оборудование для проведения ЭМГ исследования и параметры регистрации:** все данные, представленные в работе, получены при использовании отечественного электромиографа "Нейро-МВП-микро" (версия 2005 г., фирма "Нейрософт" г. Иваново).

**Методы молекулярно-генетического исследования:** исследования ДНК пациентов проведено в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ (руководитель профессор А.В. Поляков) в соответствии с рекомендованными протоколами и инструкциями. Амплификация всех исследуемых фрагментов ДНК была проведена методом ПЦР в объеме реакционной смеси 25 мкл. Для анализа всех экзонов гена *CLCN1*, включая сайты сплайсинга, использовали праймеры из прилежащих интронных последовательностей, выбранные на основе нуклеотидных последовательностей анализируемых фрагментов ДНК из базы данных GeneBank. Дизайн праймеров для ПЦР и проб для лигирования был выполнен в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН, а синтез – в ЗАО "Евроген".

Определение нуклеотидной последовательности фрагментов осуществлялось методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру [Sanger F. Et al., 1977], как с прямого, так и с обратного праймеров, на приборе

ABI Prism 3130 xl (Applied Biosystems) с использованием протокола фирмы производителя. В качестве матрицы для секвенирования использовали фрагменты ДНК, полученные после проведения ПЦР. Анализ результатов секвенирования осуществлялся с помощью программ Chromas и BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>).

Популяционные исследования для определения частот впервые выявленных мутаций проводили методами рестрикционного анализа с использованием рестриктаз фирмы “Fermentas”: Taq I – для выявления мутации Arg894Stop и Xap I – для идентификации мутации Ala493Gly по протоколу производителя. Для определения популяционных частот остальных, ранее не описанных мутаций, использовались системы мультиплексного проб-специфичного лигирования (MLPA).

Детекцию аллелей с увеличенным числом повторов СТГ некодирующей области гена DMPK, являющейся причиной ДМ1, осуществляли в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ.

В лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ разработана 3-х праймерная система выявления экспансии, в которой один из праймеров одновременно комплементарен повтору и FAM-меченному праймеру. Такая система позволяет быстро идентифицировать увеличение числа повторов методом фрагментарного анализа на секвенаторе.

Продукт реакции детектировался методом фрагментарного анализа на приборе ABI Prism 3130 (“Applied Biosystems”). (Рис. 9)

Трехпраймерная ПЦР позволяет выявить нормальное количество повторов, экспансию в гетерозиготном и гомозиготном состоянии. Данный метод является качественным. Для определения точного числа повторов применяется Саузерн-блоттинг. Однако для подтверждения диагноза необходимым и достаточным является качественная детекция экспансии у больного.

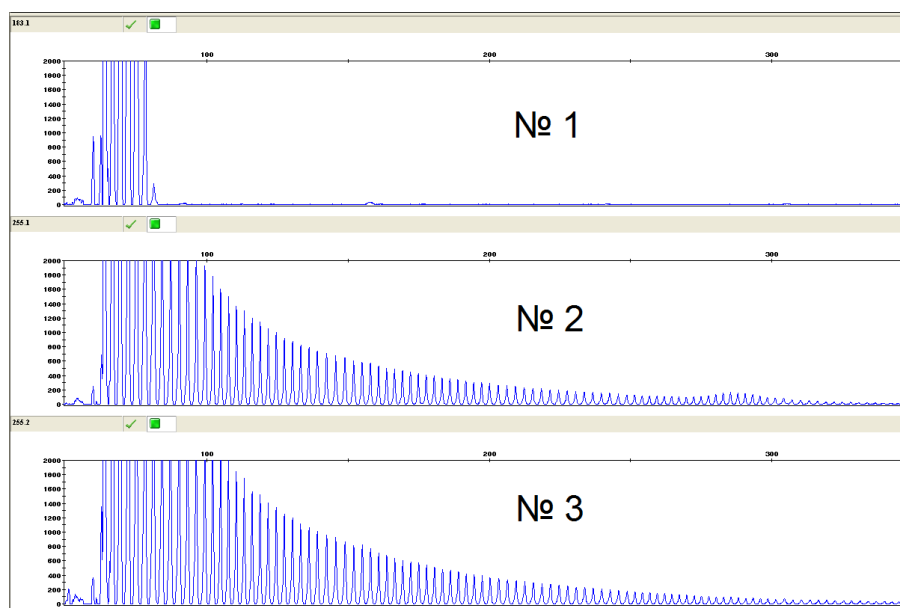


Рисунок 9. Детекция экспансии методом трехпраймерной ПЦР.

Образец № 1 – нормальное число повторов CTG в гене *DMPK*.

Образцы № 2 и 3 – экспансия повторов CTG в гене *DMPK*.

**Методы статистического анализа:** результаты клинического осмотра, ЭМГ-исследований и данных ДНК-типирования вносились в карту пациента, а также подвергались статистической обработке в программе Statistic 10 (StatSoft, США) и включали: описательную статистику при нормальном распределении признака в виде среднего значения и стандартного отклонения, при ненормальном - медианы и 25-75 процентелей; 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 локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №3-4/16 от 16.03.16 г.) Всеми пациентами было подписано информированное согласие.

### ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В регистр с НМС внесено 213 пациентов из Воронежской и близлежащих областей (табл. 8)<sup>§</sup>. Сегодня, в соответствии с фенотипом, больные, проживающие на территории Воронежской области, распределились следующим образом: 76 (45,2%) - пациенты из 48 неродственных семей с ДМ1; 6 (3,6%) - из 3 семей с ДМ2; 61 (36,3%) - из 52 семей с ВМ; 7 (4,2%) - из 4 семей с МсНК и 18 (10,7%) - из 10 семей с ПП соответственно (рис. 10).

Таблица 8. Представленность пациентов с НМС, находящихся на учете у генетиков в Воронежской и близлежащих областях.

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	-	-	-	-
<b>Всего больных (%)</b>	-	<b>75 (36,5)</b>	<b>7 (3,5)</b>	<b>20 (10)</b>	<b>89 (44,5)</b>	<b>11 (5,5)</b>

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

<sup>§</sup> В таблицу не внесены 11 пациентов с клиническими и ЭМГ признаками миотонии, но отсутствием мутаций в генах *CLCN1*, *SCN4A*, *DMPK* и *ZNF9*,

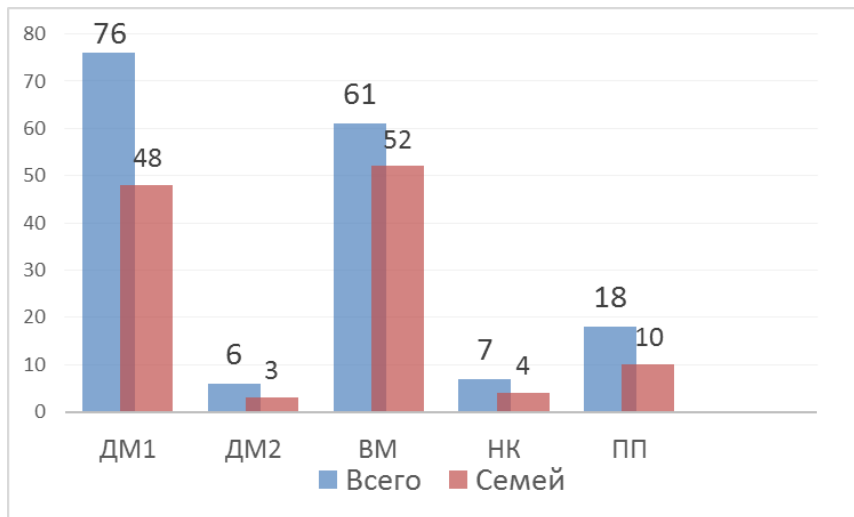


Рисунок 10. Число семейных и несемейных случаев разных форм НМС, зарегистрированных в Воронежском регионе. Синий столбец - общее число пациентов; красный столбец - число семейных случаев.

Суммарно ДМ1 и ВМ составили в Воронежской области 83,2% от всех больных НМС, находящихся под наблюдением у генетиков (рис. 11), что соответствует данным зарубежных авторов [Sun et al, 2001; Harper, 2008; Trip et al, 2008].

На момент проведения исследования на основании представленных данных распространенность основных рассматриваемых форм НМС в Воронежской области составляет 2,6 :100 000 для ВМ и 3,3 :100 000 для ДМ1.

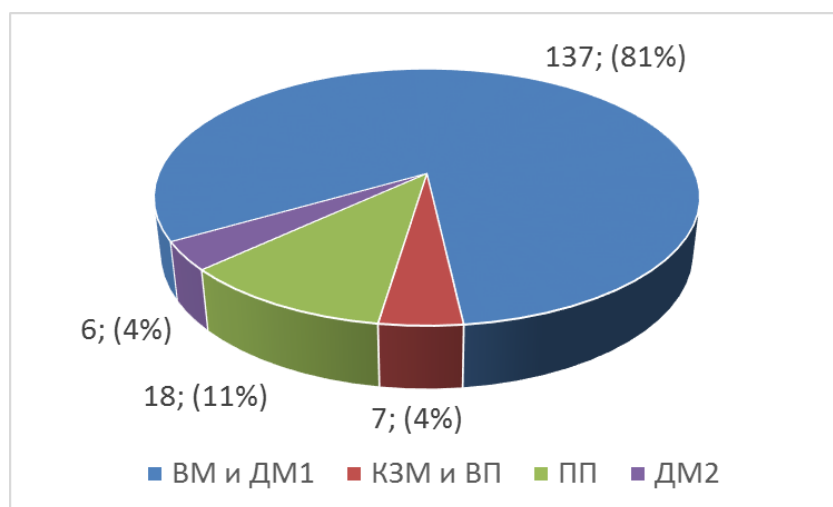


Рисунок 11. Представленность разных нозологических форм НМС в Воронежской области.

В результате настоящего исследования под наблюдение попали 202 пациента с НМС из 150 неродственных семей. Основную группу обследованных составили 168 (83,2%) пациента из Воронежской области, остальные больные диагностированы автором работы и проживали в близлежащих регионах. Результаты распределения обследованных пациентов по областям проживания представлены на рис. 12.

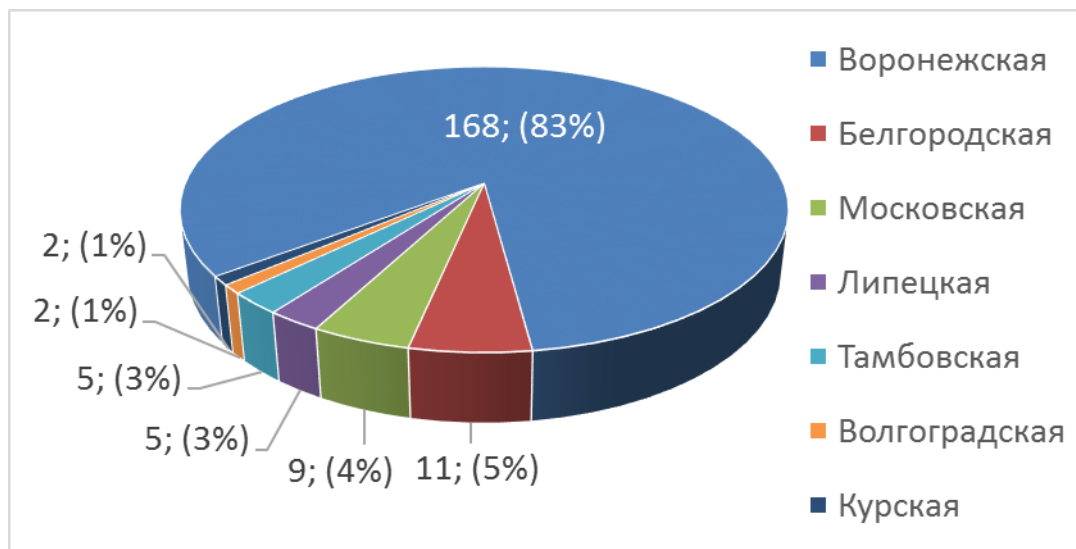


Рисунок 12. Распределение пациентов с НМС по областям

У 134 пациентов с НМС проведена ДНК-диагностика, в результате чего у 123 (91,8%) обнаружены патогенные мутации, отвечающие за развитие НМС. Спектр выявленных генотипов представлен в табл. 6.

В настоящее исследование вошли 78 генотипированных пациентов с частыми формами НМС: 6 (7,6%) пациентов с ВМТ, 36 (46,2%) с ВМБ и 36 (46,2%) с ДМ1, которым было проведено полное комплексное клинико-ЭМГ исследование. Представленная выборка в целом отражала все свойства генеральной совокупности пациентов с ВМ и ДМ1 (табл. 6).

### 3.1. Клиническая характеристика пациентов ВМ и ДМ1 типа

Возраст осмотра для пациентов с ВМ и ДМ1 составил  $31,2 \pm 12,2$  (ВМТ  $29,7 \pm 10,3$  и ВМБ  $31,7 \pm 12,6$ ) и  $41,5 \pm 13,5$  лет соответственно; соотношение мужчин



и женщин было 53 (67,9%) и 25(32,1%). В группе ВМ мужчин было в 3,7 раза больше, чем женщин - 33 (78,6%) и 9 (21,4%) соответственно; а в группе ДМ1 отмечено равномерное распределение пациентов по гендерному признаку - 19 (52,8%) и 17 (47,2%) мужчин и женщин, соответственно. Представленные различия по гендерному признаку и возрасту осмотра были статистически не значимыми при сопоставлении как внутри групп, так и между группами ВМ и ДМ1, что позволило не учитывать их в алгоритме дифференциальной диагностики. В группе ВМ из 42 больных только в 12 (28,6%) случаях задержка диагноза не превышала 6 лет от начала болезни, из них в 10 случаях диагноз ВМ заподозрен у мальчиков при прохождении призывной комиссии. В остальных 30 (71,4%) случаях диагноз установлен со значительной задержкой на  $18,3 \pm 9,7$  лет, несмотря на многократные обращения больных к врачам. Более того, 10 мужчин были признаны годными для службы в армии, трое из них в последующем были комиссованы по ВМТ при прохождении строевой подготовки.

В группе ДМ1 из 36 у 4 (11,1%) пациентов (средний возраст  $54,3 \pm 17,2$  лет) не обнаружено клинических признаков миотонии, а жалобы при осмотре были обычные для этой возрастной группы (табл. 9). Из этих 4 пациентов при обследовании у двоих мужчин и одной женщины в возрасте после 57 лет обнаружена катаракта, у одной женщины в возрасте 29 лет не было объективных признаков мышечных нарушений, однако при иЭМГ зарегистрированы единичные МР (рис. 15), а также отмечено обеднение эмоционального фона и дневная сонливость. Выявить этих пациентов позволил так же скрининг в отягощенных семьях. В 25 (73,5%) случаях диагноз поставлен с задержкой до  $15,3 \pm 7,3$  лет после первого обращения больных к врачам разных специальностей. В итоге скрининг отягощенных семей с ДМ1 позволил выявить 21 (58,3%) новый случай: 4 из них пациенты, имеющие только внемышечную симптоматику и 17 больных с симптомами миотонии, наблюдавшихся с разными диагнозами (табл. 9).

Таблица 9. Основные диагнозы, ошибочно выставляемые пациентам с ВМ и ДМ1 (зеленым цветом выделены верные диагнозы при направлении).

<b>№</b>	<b>Пол</b>	<b>Дебют (лет)-симптом</b>	<b>Последний осмотр (лет)-активные жалобы</b>	<b>Тип наследования</b>	<b>Диагноз направления</b>
<b>Группа пациентов с ВМ</b>					
<b>ВМТ</b>					
<b>1-6</b>	М(5)Ж(1)	3-14-скованность мышц (генерализованная)	17-38-скованность мышц (генерализованная)	С(6)	ВМТ
<b>ВМБ</b>					
<b>1-9</b>	М(8)Ж(3)	3-15-скованность мышц (генерализованная), слабость в дистальных мышцах рук	12-45-скованность мышц (генерализованная), слабость в дистальных мышцах рук	АД(4), АР(1), С(4)	ВМТ
<b>10-36</b>	М(8)Ж(3)	3-28-скованность мышц (генерализованная)	17-60-скованность мышц (генерализованная)	АР(8), С(18)	ВМТ
<b>Группа пациентов с ДМ1</b>					
<b>1</b>	М	17-скованность мышц (генерализованная)	22-скованность мышц	АД	ВМТ
<b>2</b>	М	28-скованность мышц (>кистях)	53-слабость в дистальных мышцах ног, скованность мышц (>кистях)	АД	ВМТ
<b>3</b>	М	34-скованность мышц (генерализованная)	42-скованность мышц, слабость в дистальных мышцах ног	АД	ВМТ
<b>4</b>	М	10-неусвоение школьной программы, скованность мышц кистей	19-скованность мышц, слабость в дистальных мышцах ног	АД	ВМТ
<b>5</b>	М	20-скованность мышц	30- слабость в дистальных мышцах рук и ног, скованность мышц	АД	ВМТ
<b>6</b>	М	28-скованность мышц (генерализованная)	31-скованность мышц	С	ВМТ
<b>7</b>	М	18-скованность мышц (>кистях)	21-скованность мышц, слабость в дистальных мышцах ног	АД	ВМТ
<b>8</b>	Ж	18-скованность мышц (>кистях)	54-скованность мышц, слабость в дистальных мышцах рук и ног, снижение зрения	АД	ВМТ

## Продолжение таблицы 9

№	Пол	Дебют (лет)-симптом	Последний осмотр (лет)-активные жалобы	Тип наследования	Диагноз направления
9	М	30-слабость в дистальных мышцах ног	31-слабость в дистальных мышцах ног, <b>скованность мышц</b> (>кистях)	АД	Радикулопатия
10	М	22-свисание стопы справа	31-слабость в дистальных мышцах ног больше справа, <b>скованность мышц</b> (>кистях)	АД	Радикулопатия
11	М	28- <b>скованность мышц</b> (>кистях)	35-бесплодие, слабость в дистальных мышцах рук и ног больше слева, <b>скованность мышц</b>	АД	Радикулопатия
12	Ж	30-слабость в дистальных мышцах ног слева	54-слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц</b> (>кистях)	АД	Радикулопатия
13	Ж	35-боли в правой ноге, слабость в дистальных мышцах ног справа	48-слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц</b> (>кистях)	АД	Радикулопатия
14	Ж	55-боли в правой ноге	63-боли и слабость в дистальных мышцах ног, больше справа, <b>скованность мышц</b> (+/-)	С	Радикулопатия
15	Ж	20-кramпии икроножных	35-снижение зрения, слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц</b>	АД	Ранняя Катаракта
16	Ж	25-снижение зрения	48-слабость в дистальных мышцах рук, <b>скованность мышц</b> (>кистях), дневная сонливость, (состояние после факоэмульсификации)	АД	Ранняя Катаракта
17	Ж	18- <b>скованность мышц</b> (>кистях)	54- снижение зрения, <b>скованность мышц</b> , слабость в дистальных мышцах ног	АД	Ранняя Катаракта
18	Ж	40-снижение зрения	50-снижение зрения, слабость в дистальных мышцах рук, <b>скованность мышц</b> (>кистях)	АД	Ранняя Катаракта
19	М	14- <b>скованность мышц</b> (>кистях)	34-слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц</b> (>кистях)	АД	НМСН

## Продолжение таблицы 9

№	Пол	Дебют (лет)-симптом	Последний осмотр (лет)-активные жалобы	Тип наследования	Диагноз направления
20	М	25-скованность <b>мышц</b> (>кистях), слабость в дистальных мышцах ног	34-слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц</b> (>кистях)	АД	НМСН
21	Ж	40-свисание стоп	54-слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц</b> (>кистях)	АД	НМСН
22	Ж	36-слабость в дистальных мышцах ног	51-слабость в дистальных мышцах ног, <b>скованность мышц</b> (>кистях), сонливость, снижение зрения	АД	НМСН
23	М	20-слабость в дистальных мышцах ног, <b>скованность мышц</b> (>кистях)	35-слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц</b> (>кистях), сонливость	АД	ДМ1
24	М	19-слабость в дистальных мышцах рук и ног	30-слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц</b>	АД	ДМ1
25	М	20-слабость в дистальных мышцах ног, <b>скованность мышц</b> (>кистях)	30-слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц</b> , дневная сонливость	АД	ДМ1
26	М	0-неусвоение школьной программы	20-неспособность к обучению, слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц</b> (>кистях), сонливость, снижение зрения	АД	Олигофрения
27	М	10-неусвоение школьной программы	20-неспособность к обучению, слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц</b> (>кистях)	АД	Олигофрения
28	Ж	13-гипергидроз, <b>скованность мышц</b> кистей	21-дневная сонливость, слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц</b>	АД	ВСД
29	Ж	18-скованность <b>мышц</b> (>кистях)	44-Головные боли, снижение памяти, дневная сонливость, слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц</b> (>кистях)	АД	ДЭП2

Продолжение таблицы 9

№	Пол	Дебют (лет)-симптом	Последний осмотр (лет)-активные жалобы	Тип наследования	Диагноз направления
30	Ж	35-пошатывание при ходьбе	58-Слабость мышц шеи, слабость в дистальных мышцах ног, снижение памяти, <b>скованность мышц (+/-)</b>	АД	Рассеян. склероз
31	М	40-скованность <b>мышц</b> (>кистях)	46-судороги икроножных мышц, <b>скованность мышц</b> (>кистях), слабость при ходьбе в левой ноге	АД	Тромбо-флебит
32	Ж	40-боли в икроножных мышцах, слабость в дистальных мышцах ног	54-слабость в дистальных мышцах рук и ног, <b>скованность мышц (+/-)</b>	С	?
<b>Отсутствие жалоб на скованность у пациентов с ДМ1</b>					
33	М	63-снижение зрения	67-те же	АД	Возрастная катаракта
34	М	60- снижение зрения	63-те же	АД	Возрастная катаракта
35	Ж	29-нет	29-нет	АД	Здорова
36	Ж	53-снижение зрения	56-нет (состояние после факоемульсификации)	АД	Ранняя Катаракта

Из 37 (100%) пробандов с ВМ все пациенты были направлены на консультацию к нейрогенетику с предварительным диагнозом ВМТ (табл. 9), из них 8 (21,6%) имели «горизонтальный», 2 (5,4%) – «вертикальный» тип передачи болезни и 27 (73,0%) представляли спорадические случаи. После проведения ДНК диагностики у 31 (83,8%) пробанда первоначальный диагноз ВМТ изменен на ВМБ и определен корректный генетический риск рождения больного ребенка менее 3% (низкий), что соответствует популяционной частоте мутаций в гетерозиготном состоянии в гене *CLCN1* [Иванова, Поляков, 2013]. В двух (5,4%) единственных семьях с «вертикальной» передачей болезни как минимум в двух поколениях (рис. 13), установлен диагноз ВМБ (клинический случай 1).

Из 37 пробандов диагноз ВМТ подтвержден лишь в 6 (16,2%) случаях, причем все эти пациенты – единственные пораженные в семье.



### Клинический случай 1.

**Пробанд А.** фото 1 и 2. родословная представлена на рис. 1(а) (III:5), 23 лет, был направлен неврологом для определения генетического риска с диагнозом ВМТ и уже установленным генотипом с.[1437\_1450del14(; )2680C>T] в гене *CLCN1*.

Предъявлял жалобы на непродолжительную скованность скелетных мышц при первых движениях, усиление скованности на холоде, периоды слабости после длительной физической нагрузки. Первые признаки заболевания были обнаружены в 6 лет с кратковременной скованности в ногах при начале движений, практически одновременно появились аналогичные изменения в руках. В последующем скованность поразила все скелетные мышцы, кроме мышц передней брюшной стенки и круговых мышц глаз. С 10 лет состояние без прогрессирования. На холоде, при стрессе, высокой температуре тела скованность отличалась большей выраженностью и продолжительностью; при низких дозах алкоголя – менее интенсивна. Во время монотонной нагрузки и охлаждения (особенно при плавании) возникали непродолжительные периоды слабости.

Гипертрофий и атрофий скелетных мышц нет. Активная и механическая миотония умеренно выражена во всех скелетных мышцах. Выраженный феномен «вработывания» (миотонический феномен в кистях полностью проходит после 5–6 форсированных сокращений мышц).

При иЭМГ выявлена бурная спонтанная активность в виде МР малой длительности ( $\leq 1500$  мс). При сЭМГ выявлен максимальный декремент М-волны 92,8% на 50 Гц.

**Отец пробанда В.** (II:6), 44 лет, первый признак заболевания – скованность в мышцах при начале движений – был обнаружен в 7–8 лет. При прохождении военной комиссии, несмотря на жалобы и наличие признаков миотонии, признан годным для срочной службы, но через 6 мес комиссован с диагнозом ВМТ. Жалобы и неврологический статус аналогичны таковым у пробанда, с незначительно менее выраженным проявлением миотонии.

При иЭМГ выявлена бурная спонтанная активность в виде МР малой длительности ( $\leq 1500$  мс). При сЭМГ выявлен максимальный декремент М-волны 81,0% на 50 Гц, при КТН паттерн II.

Больным А. и В. по клиническим данным и проведенным нейрофизиологическим тестам, включая КТН с холодной пробой (см. ниже), диагноз между ВМТ и ВМБ не уточнен.

Только ДНК-диагностика матери и отца послужили основанием для постановки нозологического диагноза и расчета корректного генетического риска для всех членов родословной. Установлен диагноз ВМБ с аутосомно-рецессивным типом наследования. Для детей пробанда и членов родословной II:3, II:8, II:10, II:11 и III:6 (см. рис. 1а) генетический риск низкий ( $\leq 3\%$ ). Генотип родителей пробанда (II:6 и II:7) позволил объяснить высокий (50%) генетический риск для пробанда, сестры, возможных сибсов и «вертикальную» сегрегацию заболевания от родителей (псевдодоминантный тип).

**Протокол ЭНМГ-исследования пробанда А. (23 лет) и его отца В. (44 года) обозначен (а) и (б) на рисунках ниже.**

#### иЭМГ Спонтанная активность

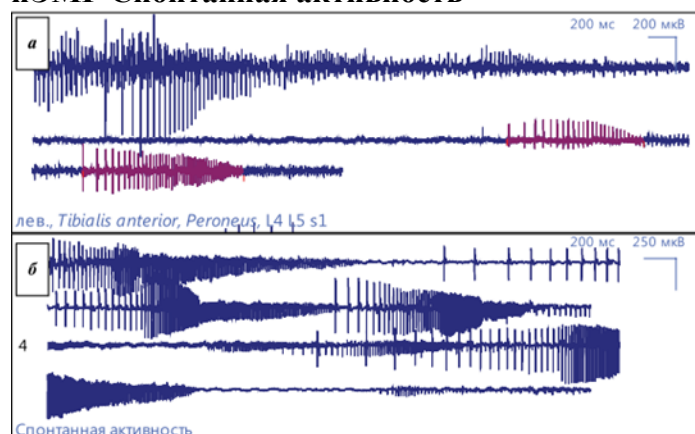


Рис.	Феномен	Проявления	Кол-во взятых в анали	Срд.длит мс
<b>лев., Tibialis anterior</b>				
(а)	Миотонические разряды	Множ.	3	926
(б)	Миотонические разряды	Множ.	3	1869

#### ПДЕ

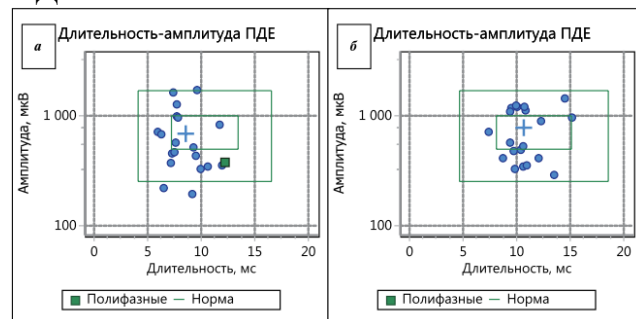
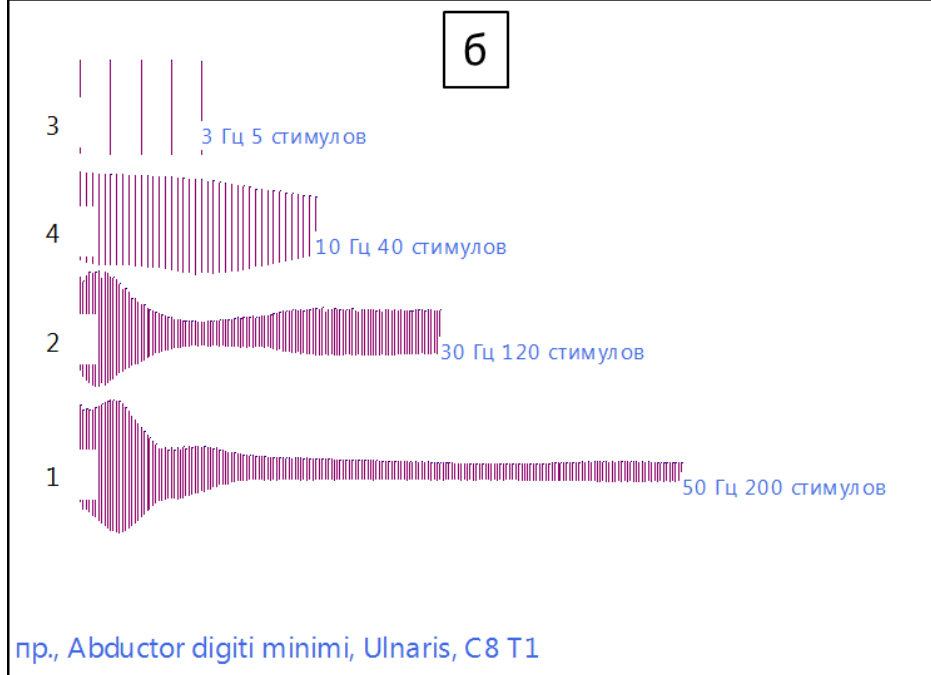
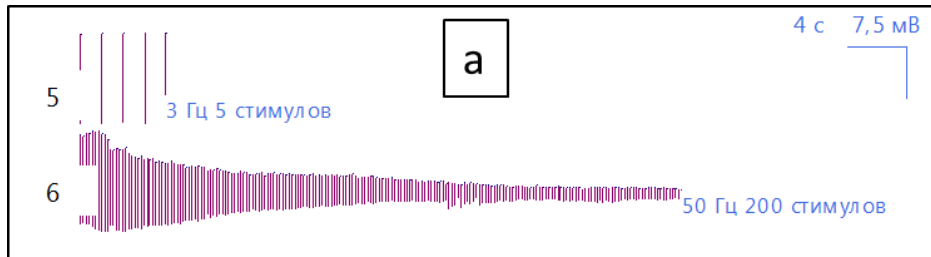


Рис.	Мин. длит., мс	Макс. длит., мс	Средн. длит., мс	Норма длит., мс	Мин. ампл., мкВ	Макс. ампл., мкВ	Средн. ампл., мкВ	Ампл. >1 мВ, %	Поли-фазн., %	Сила баллы	Кол-во ПДЕ
<b>лев., Tibialis anterior</b>											
(а)	6,8	12,4	8,9	10,3	197	1723	679	13,3	5,0	5	20
(б)	7,3	15,1	10,7	11,6	294	1461	773	35,0	0	5	20

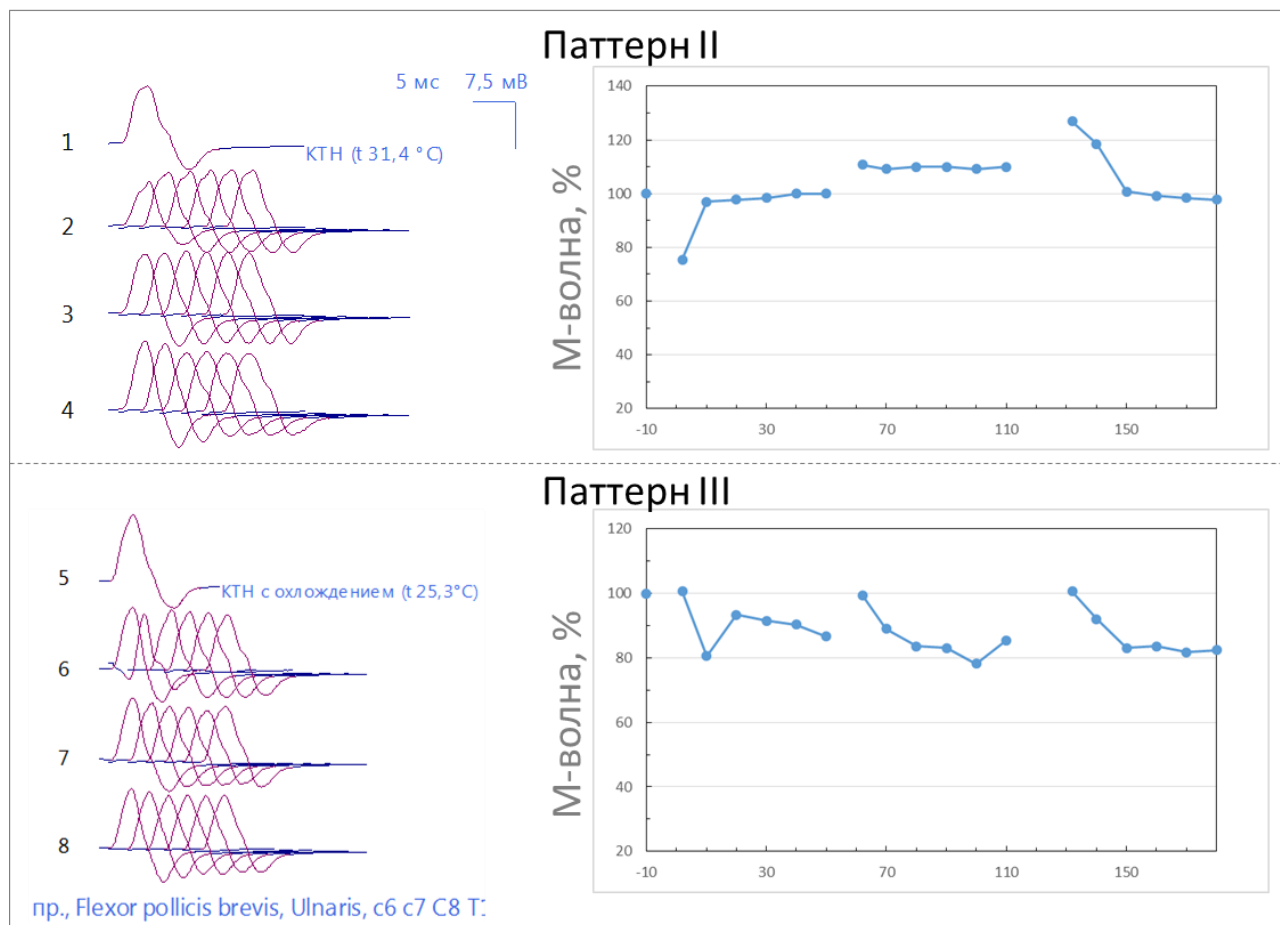
## сЭМГ (РС)



N се-рии	Час-тота, Гц	Кол-во ст.	Декре-мент	Ампл. базы, мВ	Декр. ампл., % (1-5)	Декр. ампл., % (1-посл.)	Декр. площ., % (1-посл.)	t, °C	Стим., мА	Стим., мс
<b>пр., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1</b>										
<b>Рис. а</b>										
5	3,0	5		12,9	+1,4	+1,4	3,1	32,1	30	0,2
6	50,0	200		12,7	+8,3	92,8	84,7	32,1	30	0,2
<b>Рис. б</b>										
3	3,0	5		13,4	+0,8	+0,8	1,3	32,3	30	0,2
4	10,0	40		12,7	+2,8	32,0	59,6	32,3	30	0,2
2	30,0	120		13,3	+21,7	53,4	29,7	32,4	30	0,2
1	50,0	200		14,0	+9,0	81,0	68,0	32,3	30	0,2

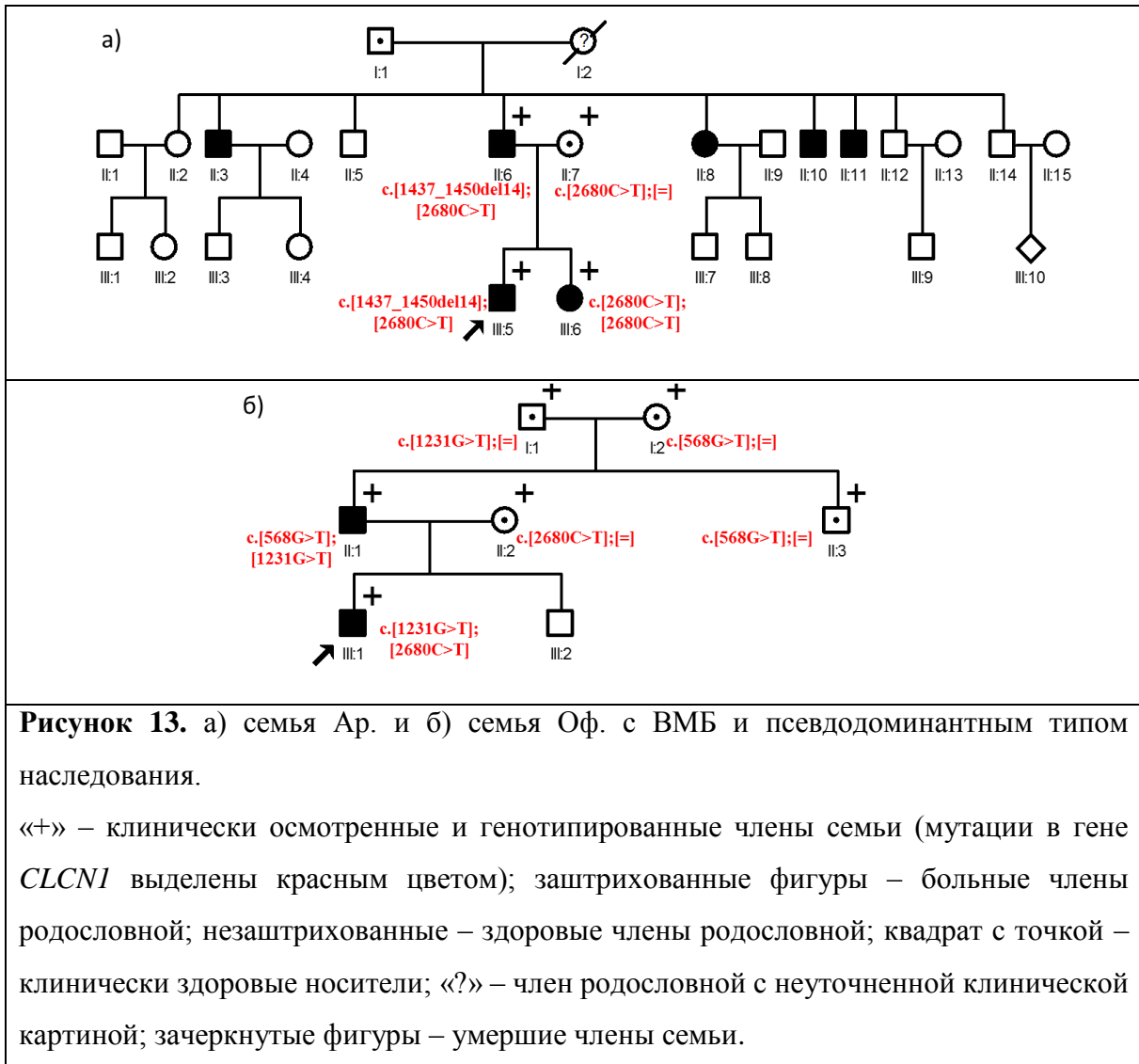


### КТН и КТН с холодной пробой у отца пробанда



N	Час- се- рии	Час- то- та, Гц	Кол- во ст.	Декре- мент	Ампл. базы, мВ	Декр. ампл., % (1-3)	Декр. ампл., % (1-посл.)	Декр. плещ., % (1-посл.)	t, °C	Стим., мА	Стим., мс
<b>пр., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1</b>											
1		1,0	1		13,0		0	0	31,4	30	0,2
2		0,1	6		9,8	+29,2	+32,4	+51,1	31,3	30	0,2
3		0,1	6		14,4	0,6	1,0	+9,4	31,2	30	0,2
4		0,1	6		16,5	21,0	23,5	+7,0	31,4	30	0,2
5		1,0	1		16,5		0	0	21,9	30	0,2
6		0,1	6		16,6	7,2	13,8	+2,6	22,3	30	0,2
7		0,1	6		16,4	15,6	13,8	0,1	24,1	30	0,2
8		0,1	6		16,6	17,5	18,3	2,2	25,5	30	0,2

**Резюме сЭМГ и иЭМГ:** При проведении сЭМГ и иЭМГ выявлены изменения, характерные для ВМ, однако применение КТН и КТН с холодной пробой не позволили дифференцировать между ВМТ и ВМБ.



Из 36 в 4 (11,1%) случаях пациенты в группе ДМ1 не имели симптомов и жалоб на миотонию. Трое из них наблюдались у окулиста с возрастной катарактой, а одна не стояла на учете ни у одного специалиста. Все 27 (75,0%) пациентов старше 20 лет с симптомами дистальной слабости наблюдались по поводу радикулопатии в разном возрасте. Из 32 у 6 (18,8%) больных основной диагноз был радикулопатия (клинический случай 2-3), ранняя форма катаракты (до 50 лет) (клинический случай 2) и наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) 2 типа по 4 случая (12,5%). Интересно, что у четверти 8 (25%) подозревался диагноз ВМТ, в одной из этих семей, сын наблюдался с ВМТ, а мать ошибочно с рассеянным склерозом (клинический случай 4).

В итоге из 32 больных с ДМ1, имеющих симптомы миотонии, только 3 (9,4%) человека наблюдались с верным диагнозом, а в 29 (90,6%) случаях выставлен ошибочный диагноз (табл. 9). Суммарно пациентам с симптомами миотонии в группе ВМ и ДМ1 установленный в медицинских учреждениях по месту жительства диагноз не совпадал с окончательным диагнозом в 65 (87,8%) случаях.



### Клинический случай 2.

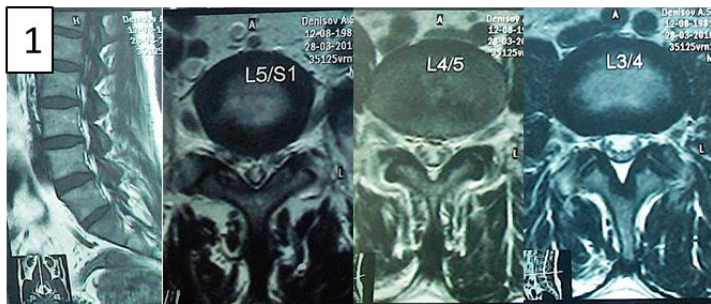
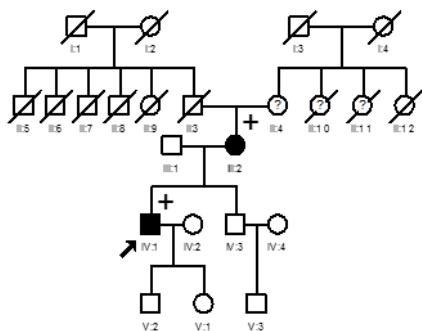
Пробанд Д., 34 лет (родословная IV:1) (фото 1 и 2) и его мать Л., 56 лет (родословная III:2) (фото 2).

Пробанд направлен к нейрофизиологу с подозрением на радикулопатию для определения уровня и типа поражения перед нейрохирургическим лечением грыжи L5-S1 слева.

Предъявлял жалобы на слабость и похудание в кистях и стопах, нарушение походки - свисание стопы слева при ходьбе, скованность мышц в кистях и при жевании, гнусавый голос, опущение век.

До 18 лет занимался спортом. В 28 лет появилась скованность в кистях, слабость в кистях и стопах, опущение век и гнусавый голос. Слабость и похудание нарастали с преобладанием в левой голени и стопе.

### Родословная



Наблюдался у нейрохирурга, планировалось оперативное лечение дисков L5-S1, но из-за диссоциации между симптомами и отсутствиями изменений на МРТ (рис. 1)

рекомендовано ЭМГ-исследование (см.ниже).

В неврологическом статусе: слабость круговых мышц глаз и сгибателей шеи, птоз, атрофия височных и грудно-ключично-сосцевидных мышц, вялый дистальный тетрапарез с атрофиями дистальных мышц, с преобладанием в левой голени. Степпажная походка слева. Выраженная активная миотония в дистальных мышцах конечностей. Механической миотонии нет. Карпорадиальные и ахилловы сух.рефлексы отсутствуют. Чувствительных нарушений нет.

При иЭМГ выявлена бурная спонтанная активность в виде МР большой длительности (>1500 мс), миогенный паттерн. При сЭМГ выявлено снижения СРВ по левому большеберцовому и малоберцовому нерву, максимальный декремент М-волны 58,3% на 50 Гц, при КТН нормальный паттерн III.

**Мать пробанда Л. (II:6), 56 лет, активных жалоб не предъявляет. С 45 лет катаракта, оперирована в 53 года с двух сторон. В неврологическом статусе: слабость мышц сгибателей шеи, активная миотония в мышцах жевателей, механической миотонии нет.**

При иЭМГ выявлены единичные МР большой длительности (>1500 мс). При сЭМГ изменений не выявлено.

**Протокол ЭНМГ исследования пробанда Д. (34 лет) и его матери Л. (56 лет) обозначены (а) и (б) на рисунках ниже.**

#### иЭМГ Спонтанная активность

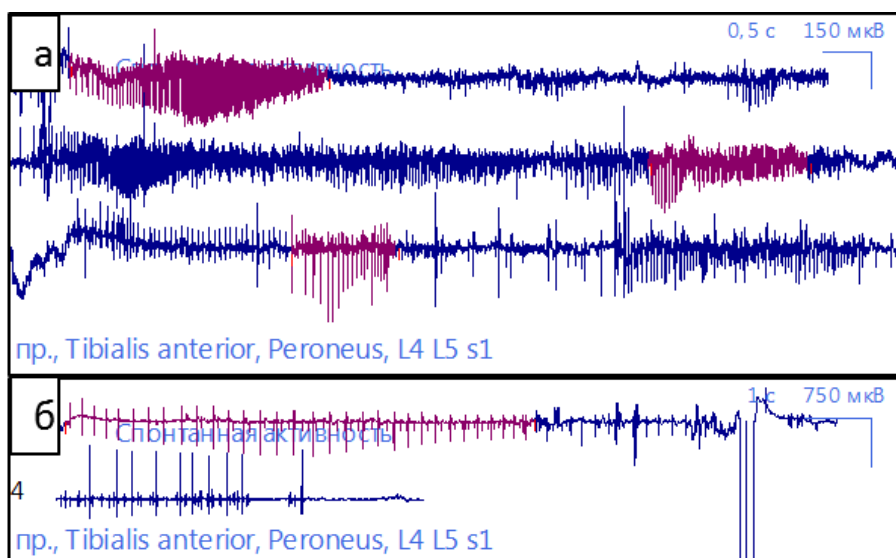


Рис.	Феномен	Проявления	Кол-во взятых в анали	Ср.длит мс
<b>пр., Tibialis anterior</b>				
(а)	Миотонические разряды	Множ.	3	4636
(б)	Миотонические разряды	Единич.	2	6151

## ПДЕ

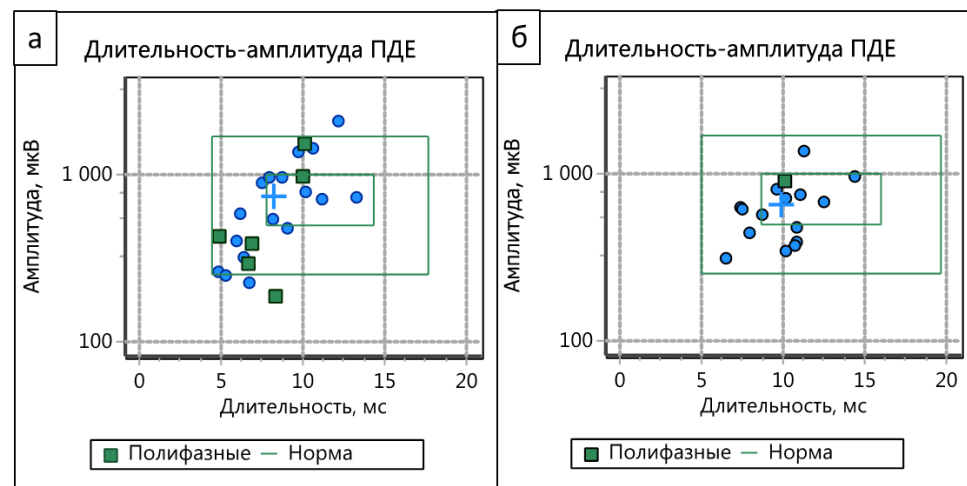
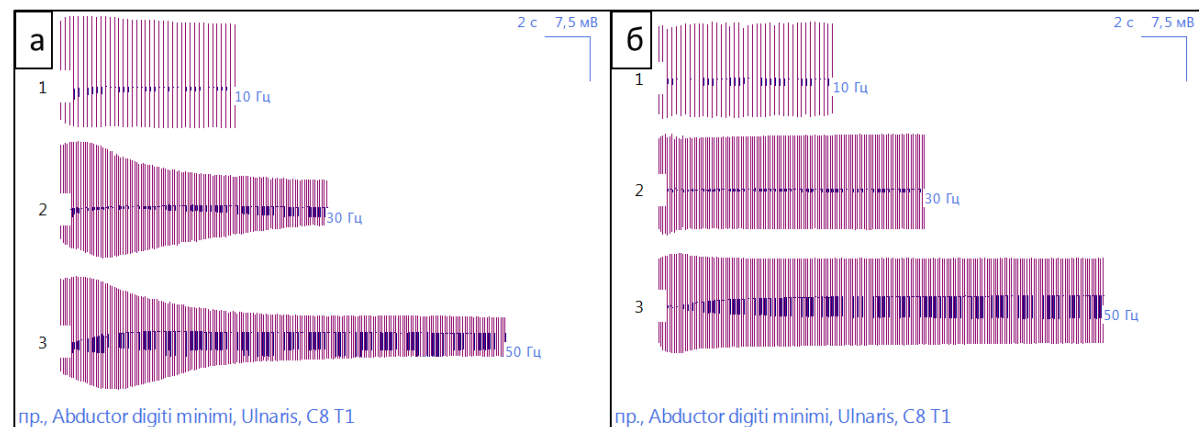


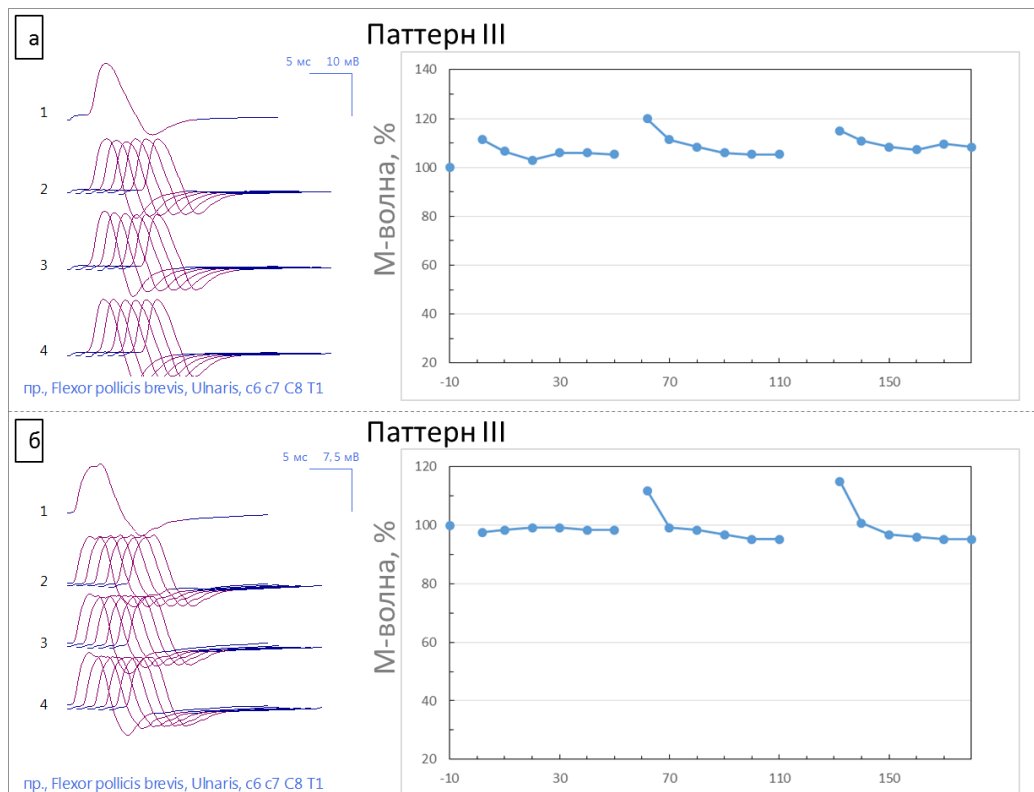
Рис.	Мин. длит., мс	Макс. длит., мс	Средн. длит., мс	Норма длит., мс	Мин. ампл., мкВ	Макс. ампл., мкВ	Средн. ампл., мкВ	Ампл. >1 мВ, %	Поли-фазн., %	Сила баллы	Кол-во ПДЕ
<b>пр., Tibialis anterior</b>											
(а)	4,8	13,2	8,2	11,0	192	2123	742	21,3	26,1	3	23
(б)	6,5	14,3	9,9	12,3	317	1368	750	6,3	6,3	5	20

## сЭМГ (РС)



N серии	Частота, Гц	Кол-во ст.	Декремент	Ампл. базы, мВ	Декр. ампл., % (1-5)	Декр. ампл., % (1-посл.)	Декр. площ., % (1-посл.)	t, °C	Стим., МА	Стим., мс
<b>пр., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1</b>										
<b>Рис. а</b>										
1	10,0	40		16,5	+13,0	+5,1	34,5	32,7	35	0,2
2	30,0	120		15,8	+11,8	54,6	60,0	33,0	35	0,2
3	50,0	200		15,4	+6,8	58,3	46,9	33,6	35	0,2
<b>Рис. б</b>										
1	10,0	40		14,9	0,9	+1,4	6,7	31,9	35	0,2
2	30,0	120		15,3	+6,7	+3,8	8,4	32,6	35	0,2
3	50,0	200		14,1	+14,7	+0,1	0,6	32,1	35	0,2

## КТН



N	Час- се- рии	Час- тота, Гц	Кол- во ст.	Декре- мент	Ампл. базы, мВ	Декр. ампл., % (1-3)	Декр. ампл., % (1-посл.)	Декр. площ., % (1-посл.)	t, °C	Стим., мА	Стим., мс
<b>np., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1</b>											
<b>Рис. а</b>											
1	1,0	1			16,6		0	0	33,1	35	0,2
2	0,1	6			18,5	7,7	5,6	+6,2	33,4	35	0,2
3	0,1	6			19,9	9,5	12,1	+6,7	33,3	35	0,2
4	0,1	6			19,1	5,8	5,8	+5,0	33,4	35	0,2
<b>Рис. б</b>											
1	1,0	1			12,6		0	0	32,7	35	0,2
2	0,1	6			12,3	+1,4	+0,9	+2,2	32,9	35	0,2
3	0,1	6			14,1	12,1	14,7	1,1	33,2	35	0,2
4	0,1	6			14,5	15,7	16,9	+1,0	33,1	35	0,2

**Резюме сЭМГ и иЭМГ:** При иЭМГ у пробанда выявлен миогенный паттерн, что поставило на второй план диагноз при направлении – поражение корешков п/кр сегментов. Выявлена бурная спонтанная активностью в виде МР большой длительности (>1500 мс) и декремент М-волны при РС 50 менее 60% типичны для ДМ1. У матери, несмотря на более поздний дебют, меньший период после дебюта заболевания, отсутствие миотонии при клиническом осмотре выявлены однотипные с пробандом изменения при ЭНМГ характерные для ДМ1.

В группе ДМ1, из 32 больных с клиническими и ЭМГ признаками миотонии у 29 (90,6%) больных первым симптомом была скованность в кистях и только у 3 – (9,4%) интеллектуальные нарушения. Причина обращения к врачу у 29 (90,6%) была присоединившаяся слабость и атрофия мышц в дистальных отделах конечностей, у 2 (6,3%) катаракта и только 1 (3,1%) миотония в кистях (табл. 9).

Во всей выборке у 71 больного (95,9%) скованность мышц была первым симптомом заболевания.

Выраженность и распределение механической и активной миотонии на момент осмотра пациентов с ВМ и ДМ1 не равномерно распределились в двух группах, данные представлены в табл. 10.

Таблица 10. Локализация проявлений миотонии у пациентов с ВМ и ДМ1

Формы	Группа ВМ n=42		Группа ДМ1 n=36			
	ВМТ (6)	ВМБ (36)	ВДМ1 (1)	ЮДМ1 (9)	КДМ1 (20)	ПДМ1 (6)
<b>Миотония, n (%)</b>						
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)	-
<b>Феномен «вработывания», n (%)</b>						
≤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)
<b>Миотонический валик/ямка с дельтовидной мышцы, n (%)</b>						
≤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)
<b>Миотонический валик/ямка с четырехглавой мышцы бедра, n (%)</b>						
≤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)
<b>Миотонический компонент при вызывании биципитального рефлекса, n (%)</b>						
≤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)

В группе ВМ статистически значимых различий ( $p < 0,05$  между группами) при сопоставлении всех клинических симптомов миотонии между ВМТ и ВМБ выявлено не было (табл. 10). 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. Интересно, что практически у всех (95,5%) больных при наличии миотонии в круговых мышцах глаз миотонические проявления были генерализованными (табл. 10).

В группе ДМ1 выявлены различия в активной миотонии не только с ВМ, но и между формами болезни внутри группы. В отличие от ВМ, у всех пациентов с ДМ1 не было выявлено миотонии в круговых мышцах глаз. Только у одного больного с ВДМ1, у 8 (88,9%) с ЮДМ1 и у 13 (65,0%) пациентов с КДМ1 миотония выявлена в жевательных мышцах и мышцах рук. Обращает на себя внимание, что минимальная миотония только в жевательных мышцах выявлена в группе больных с ПДМ1 и ЮДМ1 по одному больному, что отличало ПДМ1 от ВМ и других форм ДМ1 (клинический случай 2). Только в мышцах рук миотония выявлена у 6 (30,0%) больных с КДМ1 (табл. 10).

В группе ВМ феномен «вработывания» имел большую продолжительность ( $>10$  форсированных сокращений) у больных с ВМБ по сравнению с пациентами с ВМТ, но данное различие не достигало статистической значимости. Несмотря на то, что наибольшая длительность «вработывания» без полного облегчения миотонии выявлена у 23 (76,7%) больных с ДМ1 (ВДМ1, ЮДМ1 и КДМ1), достоверных различий при попытке использовать данный показатель для дифференцировки с пациентами с ВМ также не обнаружено. У больных с ПДМ1 миотонии в кистях вообще не было выявлено (табл. 10).

Механическая миотония в проксимальных мышцах не выявлена у 4 больных с ВМ – 7,3% случаев, при ДМ1 у 87,5%, что имеет статистически значимые различия ( $p < 0,05$  между группами).

Миотонический компонент с преобладанием малой длительности ( $\leq 5$  сек) при вызывании биципитального рефлекса выявлен у 37 (88,1%) больных с ВМ. В



группе ДМ1 длительность миотонического компонента при биципитальном рефлексе нарастало после дебюта миотонии и было выраженной у ЮДМ1 в группе ДМ1. При ПДМ1 у всех отсутствовал этот феномен, при КПД1 у 11 (55,0%) был малой длительности ( $\leq 5$  сек), а при ЮДМ1 у 6 (66,7%) больных большой длительностью ( $> 5$  сек). Из ДМ1 только группа больных с ЮДМ1 статистически значимо отличалось от группы ВМ по миотоническому компоненту при вызывании биципитального рефлекса (табл. 11).

Рассматриваемые группы достоверно различались по возрасту появления первых признаков миотонии, при ВМ - до 16 лет. Только у одного больного с мутацией p.Ala493Glu в гомозиготном состоянии в гене *CLCN1* дебют миотонии отмечен в 28 лет. При ДМ1 из 32 у 29 (90,6%) больных с клиническими признаками заболевания у 5 (17,2%) дебют пришелся на возраст до 16 лет. Из этих 5 у 3 (60,0%) пациентов имел место дебют заболевания с интеллектуальных нарушений, а миотония присоединялась через 4-12 лет после дебюта. Суммарно заболевание начиналось с миотонии до 16 лет у 41 (97,6%) пациента с ВМ и только у 2 (6,9%) больных с ДМ1.

### **3.2. Разработка дифференциально-диагностического клинического протокола**

Для определения достаточного объема признаков был проведен анализ с присвоением баллов (-1) - для симптомов, преобладающих при ВМ, (0) - встречающихся в обеих группах и (1) - преобладающих при ДМ1. При включении всех симптомов миотонии, гендерному признаку, гипертрофии скелетной мускулатуры, транзиторной слабости, феномена вработывания, возрасту дебюта ( $> 16$  лет $\leq$ ) и повышения КФК балл составил для пациентов с ВМ  $(-9,8) \pm 4,4$  и ДМ1  $(+9,9) \pm 8,6$ , однако у 2 (4,8%) пациентов с ВМ и 9 (27,3%) пациентов с ДМ1 значения перекрывались. Далее случайным характером последовательно исключались симптомы и признаки, не получившие статистически значимых различий между группами ВМ и ДМ1 (табл. 11). Окончательный протокол включил 12 признаков

(табл. 13), частота представленности которых имела значимые различия между группами (табл. 11). Как пример оценка возраста дебюта (рис. 14).

Таблица 11. Частота представленности признаков у пациентов в группе ВМ и ДМ1.

Группа	ВМ	ДМ1
<b>Тип наследования, (%)</b>		
<b>Аутосомно-доминантный</b>	<b>4,8</b>	<b>91,7</b>
Аутосомно-рецессивный	30,9	-
<b>Спорадические случаи</b>	<b>64,3</b>	<b>8,3</b>
Пол, М/Ж	78,6/21,4	52,8/47,2
<b>Дебют миотонии с ≤ 16 лет</b>	<b>97,6</b>	<b>5,6</b>
<b>Миотония активная и механическая, (%)</b>		
<b>Круговых мышц глаз</b>	<b>52,4</b>	-
Жевательных мышц	85,7	66,7
Мышц рук	97,6	83,3
Феномен «вработывания»	97,6	83,3
<b>Валик/ямка с бедра</b>	<b>85,7</b>	<b>8,3</b>
<b>Валик/ямка с дельтовидной</b>	<b>95,2</b>	<b>16,7</b>
Миотонический компонент при вызывании биципитального рефлекса	85,7	72,2
<b>Другие симптомы, (%)</b>		
<b>А/гипотрофия и слабость мышц сгибателей шеи</b>	-	<b>83,3</b>
<b>А/гипотрофия дистальных мышц</b>	<b>2,4</b>	<b>75,0</b>
<b>Слабость круговых мышц глаз</b>	<b>2,4</b>	<b>83,3</b>
<b>Птоз (симметричный/асимметричный)</b>	-	<b>72,2</b>
<b>Гипомимия</b>	-	<b>77,8</b>
<b>Гнусавый голос</b>	-	<b>80,6</b>
<b>Сила в кистях (MRC) ≤ 5 баллов</b>	<b>23,8</b>	<b>80,6</b>
Сила проксимальных мышц (MRC) ≤ 5 баллов	4,8	16,7
Ретракция ахилловых	35,7	30,6
<b>Внемышечная патология</b>	<b>11,9</b>	<b>61,1</b>
<b>Катаракта</b>	-	<b>41,7</b>
КФК (N<190)	64,5	55,6
<b>Арефлексия сухожильных рефлексов, (%)</b>		
Биципитальных	4,8	-
Карпорадиальных	<b>4,8</b>	<b>52,8</b>
Коленных	<b>4,8</b>	41,7
Ахилловых	<b>2,4</b>	<b>50,0</b>

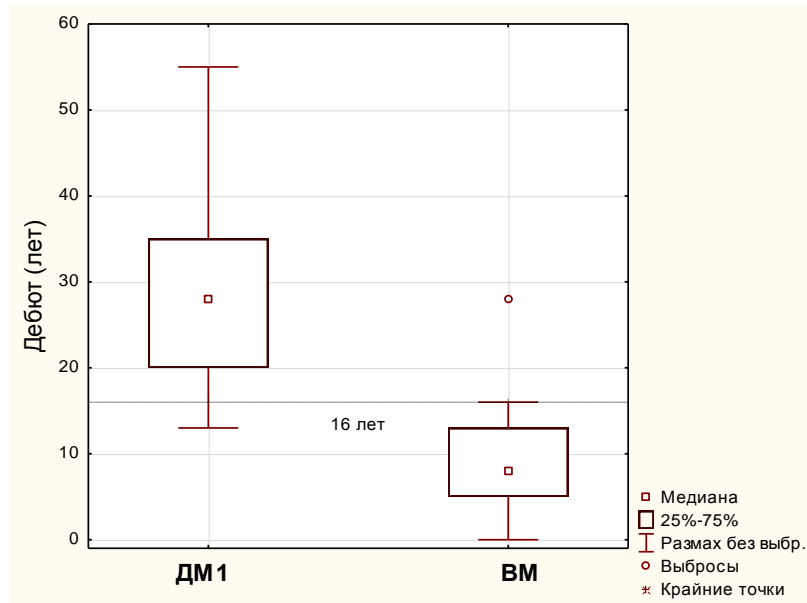


Рисунок 14. Диаграмма разброса возраста дебюта заболевания с миотонии в группах пациентов с VM и ДМ1 ( $p < 0,05$ ).

После применения протокола в нашей группе суммарный балл при таком наборе составил для пациентов с VM  $(-7,2) \pm 1,4$  и с ДМ1  $(+7,2) \pm 2,6$ , и у ВСЕХ пациентов с VM набранный балл составил  $\leq (-3)$ , а у пациентов с ДМ1  $\geq (+6)$ , без перекрытия значений и переходных зон. Все это позволяет рекомендовать выбранные симптомы при подозрении на VM и ДМ1 даже в дебюте болезни и при отсутствии развернутой формы заболевания (табл. 12). Следует подчеркнуть, что не выявлено различий по набранным баллам между ВМТ и ВМБ.

Таблица 12. Результаты применения клинического протокола при VM 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(28); Ж(8)	М(1)	М(5); Ж(4)	М(11); Ж(9)	Ж(3)
Клин. протокол, $M \pm m$ (баллы)	$(-7,0) \pm 1,3$	$(-7,3) \pm 1,4$	(+5)	$(+6,8) \pm 1,9$	$(+7,9) \pm 2,6$	$(+2,0) \pm 1,0$
Общий балл, $M \pm m$	$(-7,2) \pm 1,4$		$(+7,2) \pm 2,6$			
Диапазон значений, (баллы)	От (-9) до (-3)		От (+1) до (+11)			

Для дифференциальной диагностики самых частых НМС, согласно проведенному анализу сформирован протокол для осмотра (табл. 13):

- 1) Тип наследования (АД, АР, СС);
- 2) Возраст дебюта с миотонии (старше/младше 16 лет);
- 3) Миотония в круговых мышцах глаз (есть/нет);
- 4) Миотонический валик в проксимальных мышцах (есть/нет);
- 5) Слабость круговых мышц глаз (есть/нет);
- 6) А/гипотрофия и/или слабость мышц сгибателей шеи и кистей (есть/нет);
- 7) Птоз (симметричный/асимметричный) (есть/нет);
- 8) Гипомимия (есть/нет);
- 9) Гнусавый голос (есть/нет);
- 10) Арефлексия в любом из сегментов (есть/нет);
- 11) Внемышечная патология (бесплодие, гипогонадизм, лобное облысение у мужчин, нарушения сердечного ритма, эндокринные нарушения) (есть/нет);
- 12) Катаракта (есть/нет).

Таблица 13. Протокол для исследования ВМ и ДМ1.

Фенотип ВМ	Параметры 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	<i>Максимально возможный балл</i>	+12

Предложенный протокол с оценкой признаков по типу да/нет исключает влияние квалификации специалиста и субъективной оценки миотонии на результат. Методом простого подсчета баллов возможно достоверно проводить дифференциальную диагностику ВМ и ДМ1 даже в дебюте заболевания и оптимизировать ДНК-диагностику на любой стадии болезни.

### 3.3. Нейрофизиологические характеристики ВМ и ДМ1 типа

В группе генотипированных ВМ и ДМ1 всем больным проведено сЭМГ-исследование с оценкой моторной и сенсорной СРВ по 4 нервам; РС с частотой 10 Гц проведена 62 (79,5%), 30 Гц - 61 (78,2%) и 50 Гц - 63 (80,8%) пациентам; КТН - 57 (73,1%) пациентам; ЭМГ игольчатым электродом - 76 (97,4%) пациентам. Результаты ЭМГ у больных с разными мутациями в гене *CLCN1* представлены в приложении 1.

При проведении сЭМГ у 17 (21,8%) больных выявлена аксональная моно или полинейропатия, причем у 14 из них диагностирована ДМ1 и у 3 - ВМ. Следует отметить, что четверо пациентов с ДМ1 до настоящего времени наблюдались по месту жительства с диагнозом НМСН без дифференцировки на тип (табл. 10).

Всем больным с ВМ проведено ЭМГ игольчатым электродом с выявлением генерализованных, часто накладывающихся друг на друга МР (рис. 15).

В группе ВМ СД-3МР у 6 больных с ВМТ составила  $847,2 \pm 477,3$  мс и у 36 больных ВМБ -  $948,5 \pm 438,2$  мс (нет статистически значимых различий). Также не выявлено достоверных ( $p < 0,05$  между группами) различий СД-3МР у больных в группе ВМ с разными мутациями. СД-3МР минимальной длительности выявлена у одного пациента с ВМБ с мутациями [Arg894Stop]; [Phe413Cys] и больного ВМТ с мутацией [Arg300Gln] – составив соответственно 400 и 460 мс. СД-3МР максимальной длительности зарегистрирована у больного с ВМБ, имеющего мутации [Gln879Stop]; [Phe167Leu] и больного с ВМТ с мутацией [Met646Val] – составив соответственно 2140 и 1440 мс.

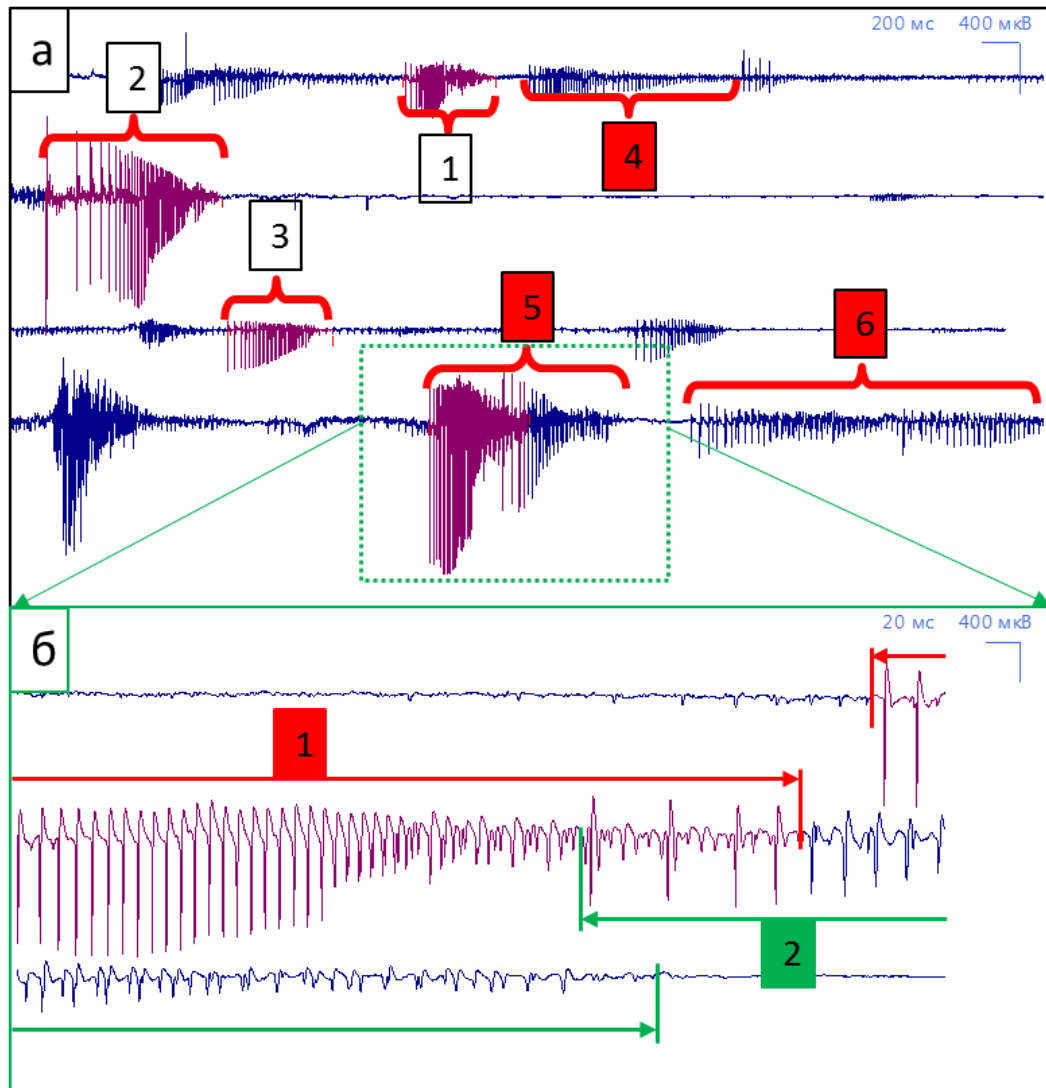


Рисунок 15. Пример результатов ЭМГ-исследования игольчатым электродом *m. Tibialis anterior* пациента Р., 17 лет. Диагноз – ВМБ, гомозиготная мутация р.Arg894Stop в гене *CLCN1*.

а) Отдельно стоящие МР (№1-3) и накладывающиеся друг на друга МР (№4-6). Оценена средняя длительность трех отдельно стоящих МР:  $СД-3MP = (1+2+3)/3 = (647+530+605)/3 = 594$  мс. МР (№4-6) состоят из нескольких накладывающихся друг на друга МР и берутся в анализ при условии увеличения развертки 20-50 мс с выделением отдельных МР.

б) МР (№5), состоящий из следующих друг за другом накладывающихся МР. Увеличение развертки до 20 мс позволяет с достаточной точностью определить начало и конец каждого отдельного МР из группы наложившихся, длительность которых в представленном примере составляет: МР-1 = 510 мс, МР-2 = 596 мс.

В группе ДМ1 34 (94,4%) пациентам проведена иЭМГ. В двух случаях (5,9%) у мужчины 63 лет и женщины 58 лет, при отсутствии признаков миотонии, слабости и атрофий мышц, не выявлено МР. У двух женщин (5,9%) в возрасте 29 и 63 лет при отсутствии мышечных симптомов выявлены единичные странные разряды высокой частоты и разряды, напоминающие МР (рис. 16).

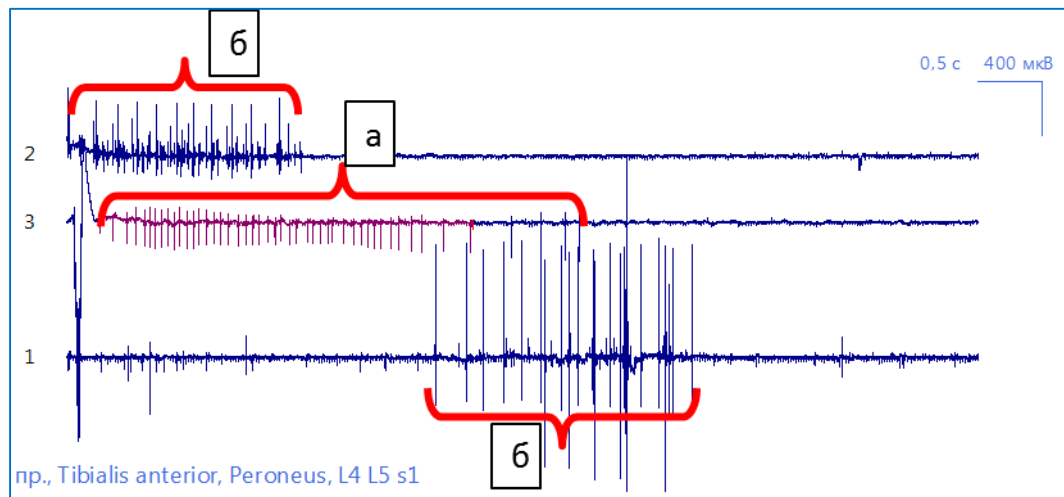


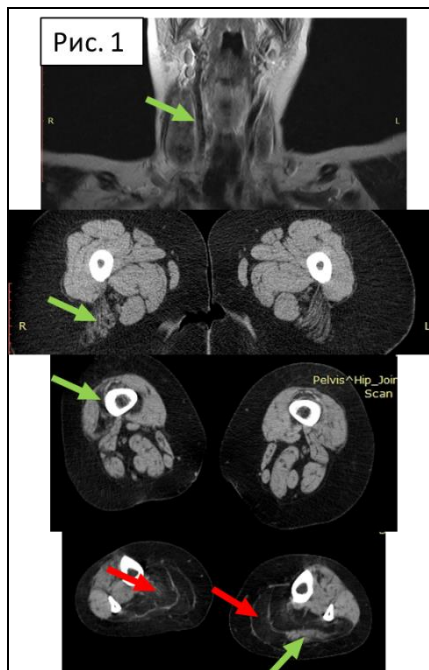
Рисунок 16. Результаты ЭМГ исследования игольчатым электродом m. Tibialis anterior пациентки Д., 29 лет с отсутствием клинических признаков миотонии. Диагноз ДМ1 с увеличением числа (СТG) $n > 50$  в гене *DMPK*. Выявлены: а) единичные странные разряды высокой частоты; б) разряд, напоминающий МР.

Клиническое отсутствие миотонии, нетипичные проявления электрофизиологических свойств мышечных волокон при иЭМГ, обнаружение признаков полинейропатии при сЭМГ представлены в клинических случаях 2-4.

Из 34 пациентов с ДМ1 у 32 (94,1%) выявлена СД-3МР  $3239,4 \pm 1539,4$  мс; достоверных различий по средней длительности СД-3МР у пациентов с разными формами ДМ1 не выявлено ( $p < 0,05$ ). При иЭМГ пациентов с ЮДМ1, КДМ1 и ПДМ1 минимальная длительность СД-3МР составила соответственно 1336, 1297 и 2230 мс, а максимальная длительность - 6584, 5910 и 6152 мс соответственно. Типичный пример МР при ДМ1 представлен на рис. 17.

1		2		<h3>Клинический случай 3.</h3>
<p><i>Больная В., 63 лет. Фото 1 и 2. Жалобы на прогрессирующую слабость в дистальных мышцах рук и ног, боли в спине и «прострелы» в правую ногу, одышку при минимальной физической нагрузке.</i></p>				
<p><i>Дебют с птоза в 46 лет, через год появились боли в спине с иррадиацией в правую ногу. В 48 лет выявлена грыжа L4-S1; при сЭМГ - снижение М-волны с т. Abductor hallucis справа до 2 мВ, слева до 3,4 мВ. Проведено нейрохирургическое лечение с декомпрессией дурального мешка и корешка L5 справа с положительным эффектом (боли уменьшились). В 55 лет появилась слабость в мышцах рук и ног, одышка при физической нагрузке, катаракта. За последующие 4 года отмечала нарастание слабости мышц ног. Боли в пояснице и бедрах стали постоянные не связанные с положением тела, которые были расценены как следствие «радикулопатии», требующей повторного нейрохирургического вмешательства по поводу рецидива грыжи L4-S1.</i></p>				
<p><i>В статусе: слабость круговых мышц глаз и сгибателей шеи, птоз до верхнего края зрачка, симметричный вялый преимущественно дистальный тетрапарез без видимых атрофий мышц. Активной и механической миотонии нет. Сух. рефлекссы с рук и ног низкие. Чувствительных нарушений нет.</i></p>				
<p><i>Окулист: OU - неполная осложненная катаракта. Полуптоз.</i></p>				
<p><i>Эндокринолог: Многоузловой зоб. Эутиреоз. Ожирение I ст.</i></p>				
<p><i>Кардиолог: ИБС, стенокардия напряжения ФК2. Кардиосклероз атеросклеротический. Полная блокада левой ножки пучка Гиса.</i></p>				
<p><i>ЭХО-КГ: Признаки умеренной дилатации левого желудочка без гипертрофии стенок его.</i></p>				
<p><i>КФК - 155 Е/л (N&lt;180), Глюкоза - 5,1 ммоль/л (3,3-5,5).</i></p>				





*МРТ мышц шеи и КТ мышц бедер и голеней: выявлен паттерн, характерный для ДМ1, в виде гипотрофий (зеленые стрелки) грудино-ключично-сосцевидных, ягодичных, промежуточной части 4-х главой, латеральной икроножной и атрофии (красные стрелки) камбаловидной и медиальной икроножной мышцы с двух сторон (рис. 1)*

*При иЭМГ выявлены редкие МР и странные разряды высокой частоты, миогенный паттерн. При сЭМГ выявлено симметричное снижения амплитуд М-волн и ПД нерва, с большей выраженностью в ногах, при ритмической стимуляции декремент М-волны (34,7%) выявлен только на 50 Гц, при КТН выявлен нормальный паттерн III (см. ниже). После консультации нейрогенетика установлен диагноз ДМ1, ДНК-исследование выявило мутацию (CTG) $n > 50$  в гене DMPK.*

*Отсутствие клинических и параклинических данных за радикулопатию в данном случае позволило избежать инвалидизирующего, нейрохирургического лечения.*

### **Протокол ЭНМГ исследования пробанда В. (62 лет).**

#### **иЭМГ**

#### **Спонтанная активность в виде МР и странных разрядов высокой частоты.**

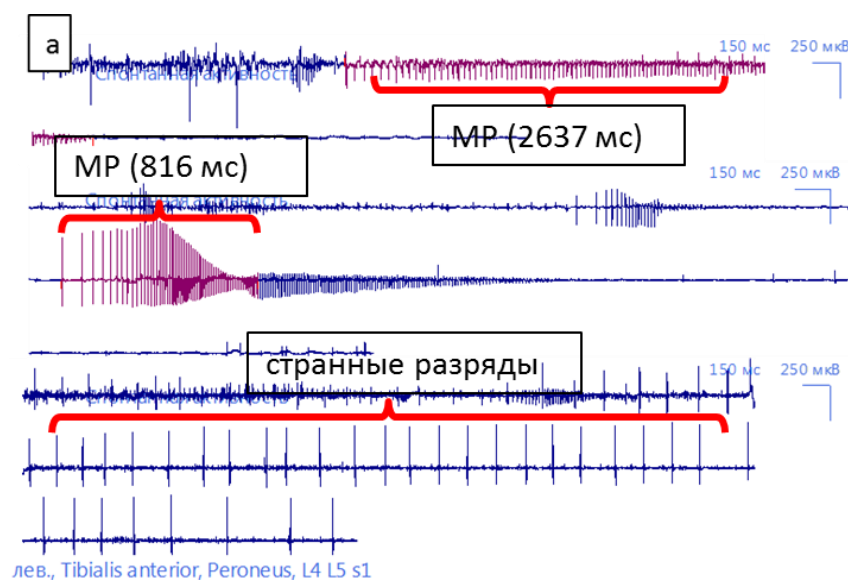


Рис.	Феномен	Проявления	Кол-во взятых в анализ	Ср.длит мс
<b>лев., Tibialis anterior</b>				
(а)	Миотонические разряды	Множ.	3	2449

## ПДЕ

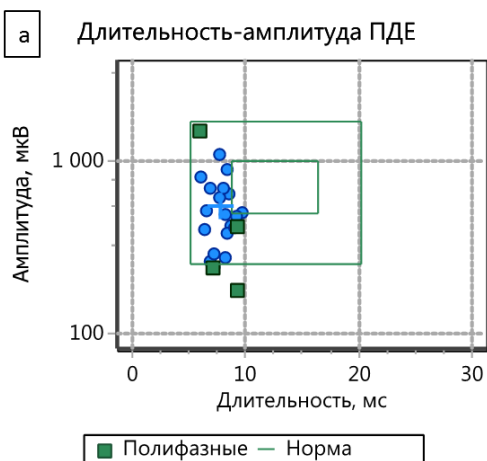
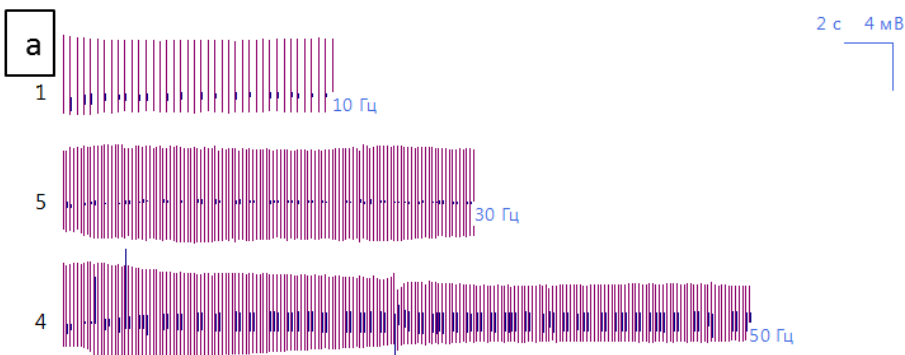


Рис.	Мин. длит., мс	Макс. длит., мс	Средн. длит., мс	Норма длит., мс	Мин. ампл., мВ	Макс. ампл., мВ	Средн. ампл., мВ	Ампл. >1 мВ, %	Поли-фазн., %	Сила баллы	Кол-во ПДЕ
<b>пр., Tibialis anterior</b>											
(а)	5,8	9,6	7,8	12,7	184	1542	549	8,7	17,4	3	23

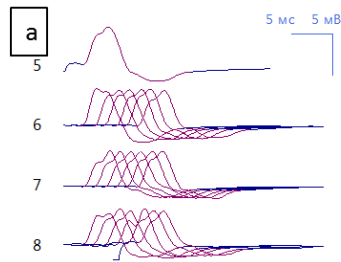
## сЭМГ (РС)



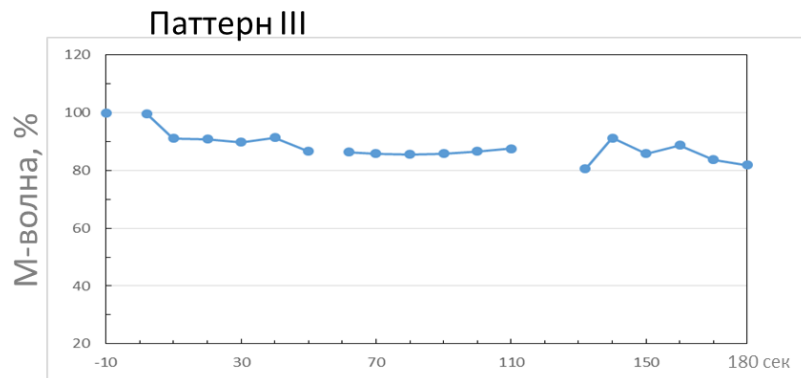
пр., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1

N серии	Частота, Гц	Кол-во во ст.	Декремент	Ампл. базы, мВ	Декр. ампл., % (1-5)	Декр. ампл., % (1-посл.)	Декр. площ., % (1-посл.)	Стим., мА	Стим., мс
<b>пр., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1</b>									
<b>Рис. а</b>									
1	10,0	40	■	6,41	2,5	4,8	31,0	30	0,2
5	30,0	120	■	6,43	+6,2	+9,8	20,5	30	0,2
4	50,0	200	■	6,88	1,4	34,7	39,4	30	0,2

## КТН



пр., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1



N	Час- се- рии	Час- тота, Гц	Кол- во ст.	Декре- мент	Ампл. базы, мВ	Декр. ампл., % (1-3)	Декр. ампл., % (1-посл.)	Декр. площ., % (1-посл.)	Стим., мА	Стим., мс
<b>пр., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1</b>										
<b>Рис. а</b>										
5	1,0	1			6,39		0	0	30	0,2
6	0,1	6			6,37	8,8	13,0	11,6	30	0,2
7	0,1	6			5,52	0,8	+1,5	+2,2	30	0,2
8	0,1	6			5,15	+6,7	+1,6	2,3	30	0,2

**Резюме сЭМГ и иЭМГ:** При рутинном проведении сЭМГ у больной выявленное симметричное снижение амплитуд М-волны и ПД нерва с рук и ног поставили под сомнение поражения периферических нервов, а установленный миогенный паттерн при иЭМГ со спонтанной активностью в виде МР большой длительности (>1500 мс) и декрементом М-волны при РС 50 менее 60% позволили установить диагноз ДМ1 с последующей оптимизацией ДНК-диагностики.

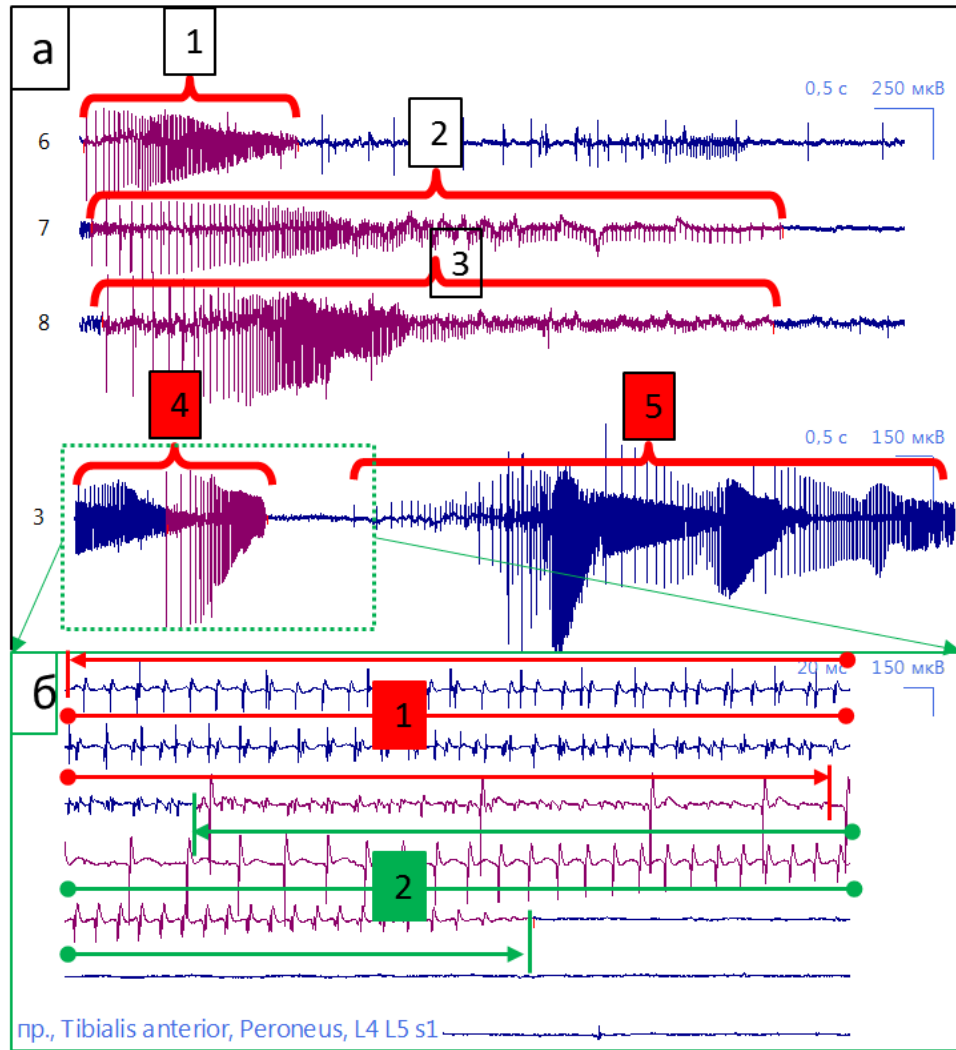


Рисунок 17. Результаты иЭМГ m. Tibialis anterior пациента С., 53 лет. Диагноз: ЮДМ1, с мутацией (CTG) $n > 50$  в гене *DMPK*.

а) умеренно выраженная спонтанная активность в виде МР. СД-3МР(№1-3) =  $(1+2+3)/3 = (1813+5876+5696)/3=3895$ мс.

Группу МР (№4-5) состоящих из нескольких МР рекомендуется брать в анализ при условии увеличения развертки 20-50 мс, при которой возможно выделение отдельных МР.

б) представлен МР (№4), состоящий из двух наложившихся, где при увеличении развертки до 20 мс определяется начало и конец каждого отдельного МР из группы наложившихся, длительность которых в представленном примере составляет: МР-1=1328 мс и МР-2=1704 мс.

При сравнении СД-ЗМР между группами пациентов с ВМ и ДМ1 выявлено статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Анализ СД-ЗМР показал, что из 42 у 37 (88,1%) больных с ВМ длительность была меньше 1500 мс, в отличие от больных с ДМ1, у которых длительность меньше 1500 мс выявлена только у 4 из 32 (12,5%).

В программное обеспечение «Нейрософт» встроены параметры для оценки миогенного паттерна, которому соответствует оценка укорочения длительности ПДЕ менее 20% относительно возрастной нормы. Миогенный паттерн по параметрам программы «Нейрософт» выявлен у одного (2,4%) из 41 больного с ВМ и у 26 (76,5%) из 34 с ДМ1. Однако в свете современных представлений нейрофизиологии данный подход потерял свою актуальность. В нашем исследовании в соответствии с современными представлениями миогенный паттерн выявлен у 4 (9,6%) из 41 больного с ВМ и у 30 (88,2%) из 34 с ДМ1. ВМ и ДМ1 имели значимые различия по признаку миогенного паттерна.



**Клинический случай 4.**

*Пробанд Ис., 37 лет (фото 1 и 2), родословная представлена на рис. 1 (III:5). Жалобы на скованность в кистях, слабость в правой стопе, похудание правой голени (стрелка на фото 2).*

*Дебют заболевания в 14 лет, со скованности в руках. В 35 лет появилась слабость в правой стопе. Наблюдался у невролога по месту жительства с диагнозом: Миотония Томсена, радикулопатия L5-S1 справа. В течение двух лет похудела правая голень, появилась ступажная походка справа. Миотония, отсутствие болей и других клинических признаков поражения корешков L5-*

**Рис. 1**

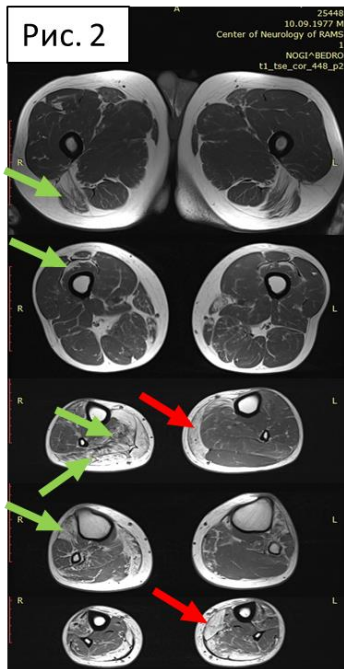


В группе здоровых испытуемых проведена разночастотная РС: 10 Гц - у 18

SI справа позволили неврологу поставить под вопрос связь радикулопатии и неврологического дефицита с направлением на ЭМГ для оценки уровня поражения.

В клинической картине: атлетического телосложения, отмечается гипомимия, гнусавый оттенок голоса. Гипотрофия мышц предплечий и правой голени. Активная миотония с преобладанием в дистальных мышцах рук. Механической миотонии нет. Слабость в кистях (4б по MRC) и тыльных сгибателях правой стопы (3 балла по MRC). Сухожильные рефлексy с бицепсов живые D=S, арефлексия карпорадиальных, коленных и ахилловых. Походка с права напоминает «степпажную».

При проведении ЭМГ (см. ниже) игольчатый электродом в правой большеберцовой мышце выявлен миогенный паттерн и СД-ЗМР 6584 мс, а также декремент М-волны (68,6%) при РС 50 Гц и паттерн II при КТН. Это позволило поставить под сомнение диагноз ВМТ и на первой линии провести ДНК анализ в гене DMPK с выявлением мутации в виде  $n(CTG) > 50$ , что подтвердило ДМ1 у пациента.



На МРТ мышцы бедер и голени выявлен паттерн, характерный для ДМ1, с двух сторон в виде гипотрофии (зеленые стрелки) ягодичной, промежуточной части 4-главой, большеберцовой, латеральной икроножной и камбаловидной мышцы; выявлены также атрофии (красные стрелки) медиальной икроножной и дистальной части камбаловидной мышцы (рис. 2)

Отсутствие аксонального поражения правого малоберцового нерва при сЭМГ (амплитуда дистальной М-волны с короткого разгибателя правой стопы – 3 мВ), отсутствие МРТ- паттерна в виде атрофии мышц ног, характерного для поражения корешков, сплетения и нервов, позволили расценить атрофию и слабость, как этап естественного течения заболевания. Рекомендовано исключить возможность нейрохирургического лечения.

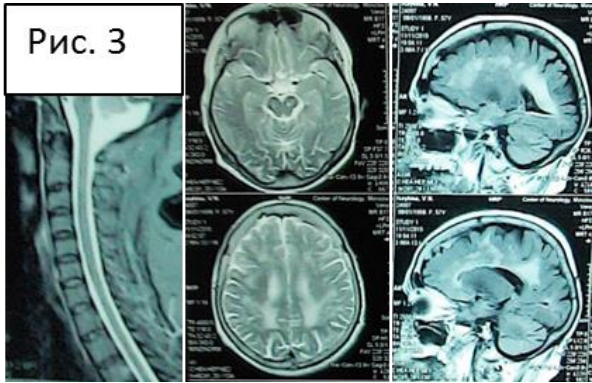
Окончательный диагноз пробанда позволил диагностировать ДМ1 у матери В., 58 лет (II:7), и нескольких членов родословной (I:1, II:3, II:5, II:11) (рис. 2). Заштрихованные фигуры – предположительно больные ДМ1, «+» клинически осмотренные и генотипированные члены родословной. Мать больного в течение 10 лет состояла на учете у невролога по месту жительства с диагнозом «Рассеянный энцефаломиелит».

Первый признак заболевания – носовой оттенок голоса, скованность в дистальных мышцах рук и ног, неловкость при ходьбе – отметила в 45 лет. При обследовании у



невролога после проведения МРТ головного мозга установлено демиелинизирующее заболевание. Несмотря на диссоциацию МРТ и клинических проявлений больная получала безуспешное лечение высокими дозами кортикостероидов более 6 лет.

В клинической картине слабость и гипотрофия мышц сгибателей шеи (3 балла), вялый дистальный тетрапарез (до 3,5-4 баллов), сухожильная гипорефлексия. Умеренная активная миотония с преобладанием в дистальных мышцах рук.



МРТ головного и шейного отдела спинного мозга (рис. 3) – обширные очаги повышения интенсивности МРТ сигнала на T2-взвешанных изображениях от перивентрикулярных зон полушарий и ствола головного мозга.

При проведении ЭМГ (см. ниже) игольчатым электродом в правой большеберцовой мышце установлен миогенный паттерн, СД-ЗМР 4458 мс и странные разряды высокой частоты, а также декремент М-волны (36,9%) только при РС 50 Гц и паттерн II при КТН. Клинические, ЭМГ и МРТ данные строго соответствовали ДМ1, что нашло свое подтверждение после проведения ДНК анализа с выявлением мутации в виде  $n(CTG) > 50$  в гене DMPK.

**Протокол ЭНМГ исследования пробанда Ис. (37 лет) и его матери В. (58 лет) обозначены (а) и (б) на рисунках ниже.**

**иЭМГ ПДЕ**

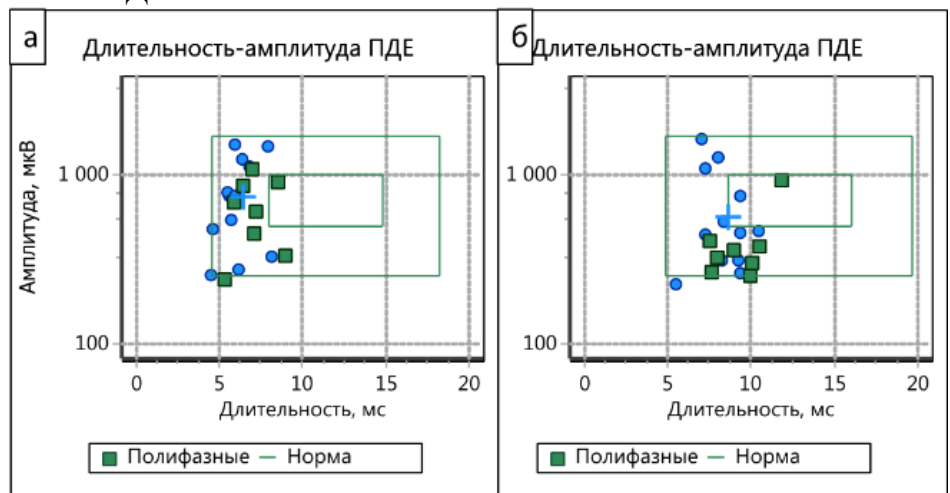


Рис.	Мин. длит., мс	Макс. длит., мс	Средн. длит., мс	Норма длит., мс	Мин. ампл., мкВ	Макс. ампл., мкВ	Средн. ампл., мкВ	Ампл. >1 мВ, %	Поли-фазн., %	Сила баллы	Кол-во ПДЕ
<b>пр., Tibialis anterior</b>											
(а)	4,5	8,9	6,4	11,4	245	1535	748	25	40,0	3	20
(б)	5,4	11,8	8,6	12,3	228	1646	558	15,0	40,0	4	20

**Спонтанная активность (множественные МР, для двух обозначена длительность)**

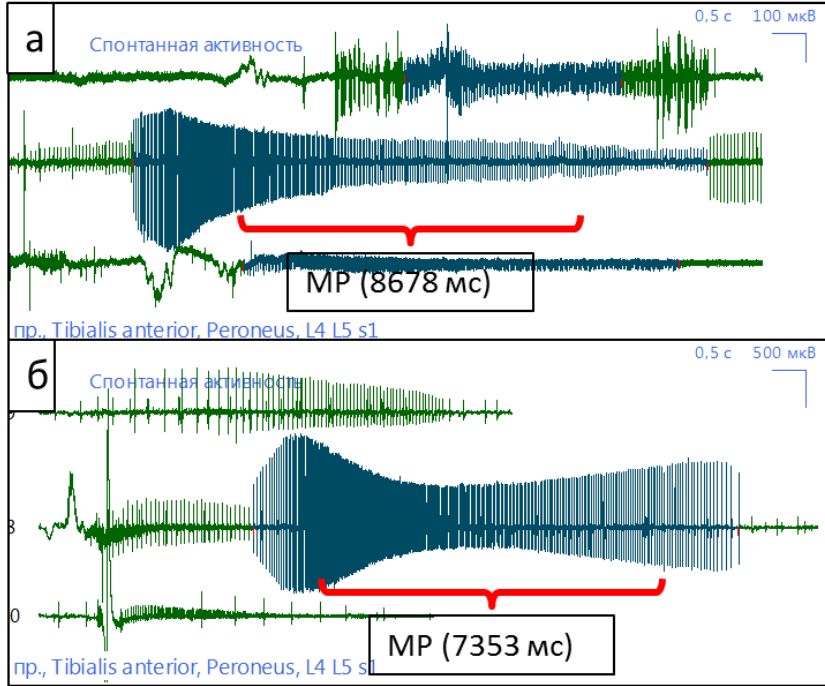
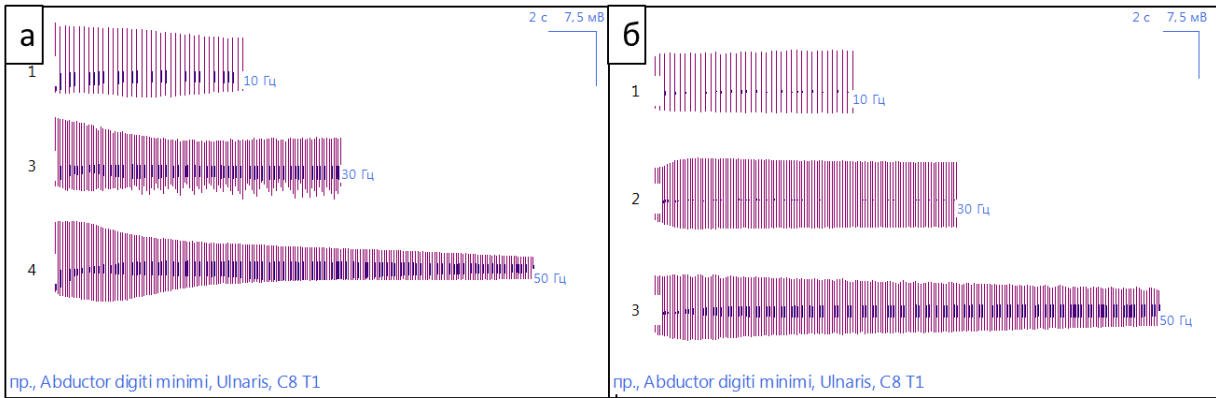


Рис.	Феномен	Проявления	Кол-во взятых в анализ	Ср.длит мс
<b>лев., Tibialis anterior</b>				
(а)	Миотонические разряды	Множ.	3	6584
(б)	Миотонические разряды	Множ.	3	4458

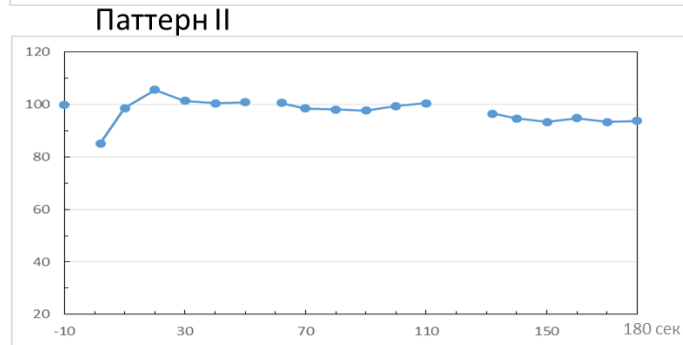
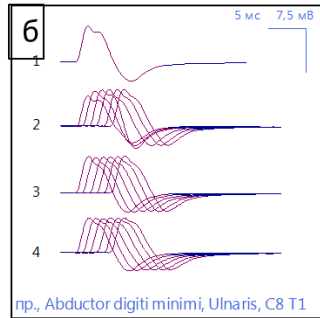
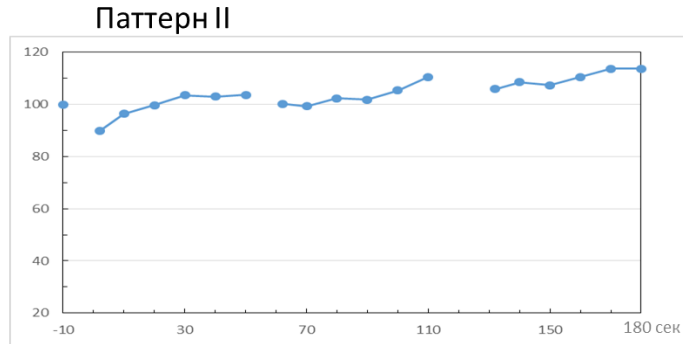
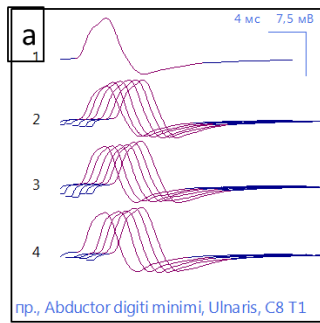
**сЭМГ (РС)**



N серии	Частота, Гц	Кол-во ст.	Декремент	Ампл. базы, мВ	Декр. ампл., % (1-5)	Декр. ампл., % (1-посл.)	Декр. площ., % (1-посл.)	Стим., мА	Стим., мс
<b>пр., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1</b>									
<b>Рис. а</b>									
1	10,0	40		9,38	4,6	23,6	43,0	35	0,2
3	30,0	120		8,49	+5,3	33,7	21,2	35	0,2
4	50,0	200		9,43	+8,9	68,6	57,1	40	0,2
<b>Рис. б</b>									
1	10,0	40		8,16	+11,9	+20,6	21,9	35	0,2
2	30,0	120		8,09	+14,6	+24,9	37,3	35	0,2
3	50,0	200		8,83	+6,1	36,9	48,5	35	0,2



## КТН



N	Час- се- рии	Час- тота, Гц	Кол- во ст.	Декре- мент	Ампл. базы, мВ	Декр. ампл., % (1-3)	Декр. ампл., % (1-посл.)	Декр. площ., % (1-посл.)	Стим., мА	Стим., мс
<b>пр., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1</b>										
<b>Рис. а</b>										
1		1,0	1		9,41		0	0	40	0,2
2		0,1	6		8,45	+11,2	+15,5	+25,5	40	0,2
3		0,1	6		9,43	+2,1	+10,6	+30,5	40	0,2
4		0,1	6		9,97	+1,5	+6,9	+23,9	40	0,2
<b>Рис. б</b>										
1		1,0	1		9,29		0	0	35	0,2
2		0,1	6		7,92	+24,0	+18,4	+21,8	35	0,2
3		0,1	6		9,35	2,5	0,2	+10,4	35	0,2
4		0,1	6		8,97	3,4	3,0	+10,9	35	0,2

**Резюме сЭМГ и иЭМГ:** При ЭМГ игольчатым электродом у пробанда выявлен миогенный паттерн, что ставит на второй план диагноз при направлении – поражение корешков п/кр сегментов. Выявленная бурная спонтанная активностью в виде МР большой длительности (>1500 мс) характерна для ДМ1, а паттерн II при КТН и декремент М-волны при РС 50 Гц более 60% типичен для ВМ, что не позволило после ЭМГ разграничить ВМ и ДМ1. Однако миогенный паттерн при нормальной силе в исследованной мышце у матери в комплексе со СД-3МР большой длительностью (>1500 мс) и декрементом М-волны при РС 50 менее 60% позволили предположить диагноз ДМ1 с последующим подтверждением с помощью ДНК-диагностики.

человек, 30 Гц - у 22 и 50 Гц у 28 человек; КТН проведен у 19 испытуемых (табл. 14).

Таблица 14. Изменение амплитуды М-волны в ответ на разночастотную РС у здоровых испытуемых.

Использованная частота при РС					
50 Гц, n=28		30 Гц, n=22		10 Гц, n=18	
n (%)	M±m%	n (%)	M±m%	n (%)	M±m%
Декремент					
14 (50,0)	27,1±15,4	5 (22,7)	17,8±15,6	6 (33,3)	4,1±3,3
Инкремент					
14 (50,0)	+28,1±18,3	17 (77,3)	+30,9±13,6	12 (66,7)	+17,7±12,6
Границы референсных значений *					
(-46,5%) – (+50,4%)		(-41,1%) – (+49,0%)		(-9,2%) – (+40,4%)	

\*Референсные интервалы рассчитаны по формуле 5–95 перцентиль.

В группе контроля при РС 50 Гц максимальный декремент и инкремент составили, соответственно, 49,7% и +60,1%; в ответ на РС 30 Гц - 45,0% и +49,1% и на РС 10 Гц 9,2% и +40,4%, соответственно. При проведении КТН у всех обследуемых выявлен нормальный паттерн III тип. В референсные интервалы РС взяты 5-95 перцентиль значений контрольной группы (табл. 14).

В группе ВМ декремент М-волн в ответ на РС 50 Гц выявлен у 32 (97,0%) пациентов; на 30 Гц - 28 (100%) пациентов; на 10 Гц - у 22 (81,5%) больных. Однако вне зоны установленных референсных интервалов, декремент выявлен у меньшего числа больных (табл. 15).

Таблица 15. Изменение амплитуды М-волны (инкремент, декремент) в ответ на разночастотную РС у пациентов с ВМ.

Используемая частота при РС					
50 Гц, n=33		30 Гц, n=28		10 Гц, n=29	
n (%)	M±m%	n (%)	M±m%	n (%)	M±m%
Декремент					
32 (97,0)	78,8±16,8	28 (100)	58,4±26,3	22 (81,5)	35,9±25,9
Инкремент					
1 (3,0)	+7,3	-	-	7 (17,5)	+21,5±15,4
В границах референсных значений					
3 (9,1)	-	6 (21,4)	-	11 (37,9)	-
Декремент за границами референсных значений					
30 (90,9)	81,2±14,0	22 (78,6)	70,4±13,0	18 (62,1)	42,8±23,5

В группе пациентов с ДМ1 декремент в ответ на РС разными частотами выявлялся реже и менее выражен чем в группе ВМ: при 50 Гц он выявлен у 26 (89,7%) пациентов; при 30 Гц - у 23 (69,7%) и при 10 Гц - у 11 (33,3%) больных. Однако, вне зоны установленных референсных интервалов, декремент установлен у меньшего числа больных (табл. 16).

Таблица 16. Изменение амплитуды М-волны (инкремент, декремент) в ответ на разночастотную РС у пациентов с ДМ1

Используемая частота при РС					
50 Гц, n=30		30 Гц, n=33		10 Гц, n=33	
n (%)	M±m%	n (%)	M±m%	n (%)	M±m%
Декремент					
28 (93,3)	47,4±16,6	23 (69,7)	58,4±26,3	11 (33,3)	35,9±25,9
Инкремент					
2 (6,7)	+1,3±1,7	10 (30,3)	+17,0±15,9	22 (66,7)	+10,5±8,8
В границах референсных значений					
19 (63,4)	-	27 (81,8)	-	24 (72,7)	-
Декремент за границами референсных значений					
11 (36,6)	63,8±11,8	6 (18,2)	60,2±6,6	9 (27,3)	17,4±7,1

При анализе декремента амплитуды М-волны, выходящих за референсные интервалы у больных, не выявлено значимых отличий между ВМТ и ВМБ, как и между ЮДМ1 и КДМ1. У больного с ВДМ и больных с ПДМ1 результаты РС находились в референсных границах. (табл. 17).

Таблица 17. Представленность декремента амплитуды М-волны вне зоны референсных интервалов относительно группы контроля при разночастотной РС у пациентов с разными формами ВМ и ДМ1.

Декремент М-волны при РС разными частотами						
Форма миотонии	50 Гц		30 Гц		10 Гц	
	n (%)*	M±m%	n (%)*	M±m%	n (%)*	M±m%
ВМТ	5 (83,3)	76,6±10,9	3 (75,0)	70,5±16,6	3 (60,0)	47,0±36,6
ВМБ	25 (92,6)	81,7±14,6	19 (79,2)	70,3±12,9	15 (62,5)	42,0±21,8
ВДМ1	1 (0)	-	1 (0)	-	1 (0)	-
ЮДМ1	4 (57,1)	68,7±10,0	3 (33,3)	62,6±4,1	2 (22,2)	17,3±1,5
КДМ1	5 (27,8)	66,2±10,8	3 (16,7)	57,7±8,7	6 (33,3)	15,5±5,5
ПДМ1	1 (33,3)	49,0	(0) из 5	-	1 (20,0)	-29,6

\*n – всего обследованных,(%) от обследованных с декрементом М-волны вне референсных значений.

В группе ВМ изменения в ответ на РС 50 Гц оказались наиболее выраженными: в 30 (90,9%) из 33 случаев оцениваемые параметры М-волны находились за пределами 5-95 перцентиля референсных значений. Параметры М-волны в ответ на серию стимулов при РС имели качественные различия в виде линейного или двухфазного падения амплитуды М-волны при РС 50 Гц, которые воспроизводились при повторных исследованиях (рис.17 и 19).

В группе ВМ качественные особенности М-волн в ответ на РС не отличаются у одного и того же больного не зависимо от выраженности миотонии и возраста проведения обследования.

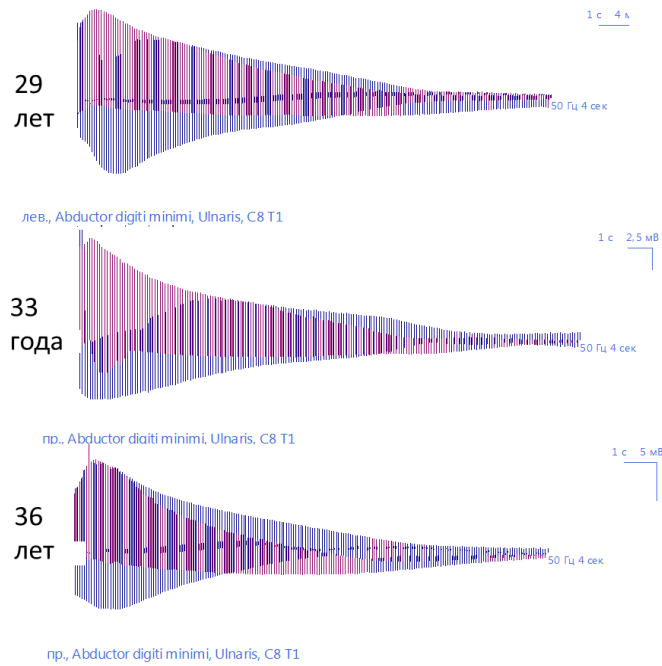


Рисунок 18. Отсутствие достоверного изменения декремента амплитуды М-волны в ответ на РС 50 Гц продолжительностью 4 сек у пациента К. с ВМБ с мутациями [Arg894Stop];[Arg894Stop]. Дебют с 14 лет. На момент проведения исследований миотония с легкими проявлениями (+) по классификации Беккера.

Сверху вниз: декремент амплитуды М-волны в 29, 33 и 36 лет - 89,8 %, 93,4% и 90,6%, соответственно.

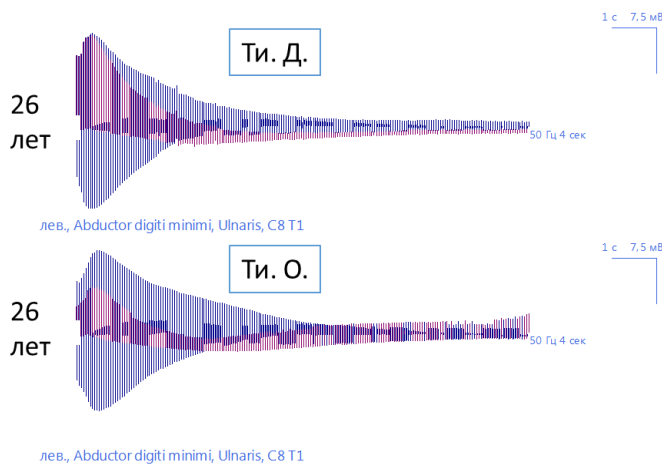


Рисунок 19. Примеры декремента М-волн РС на 50 Гц 4 сек у монозиготных близнецов Ти.Д. и Ти.О. в 26 лет с ВМБ, генотипом p.[Arg894Stop];[Arg894Stop]. Дебют с 14 лет. На момент проведения исследований миотония с легкими проявлениями (+) по классификации Беккера у обоих пациентов.

Сверху вниз: больной Т.Д.-декремент 90,9 %; больной Т.О.-декремент 91,1%.

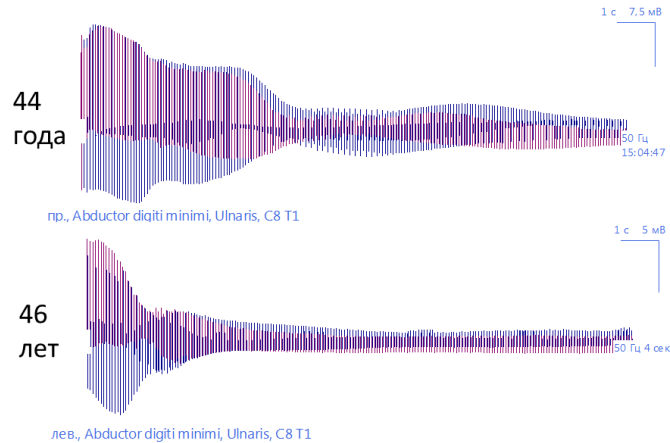


Рисунок 20. Примеры декремента М-волны в разном возрасте в ответ на РС 50 Гц длительностью 4 сек у пациента А. с ВМБ, генотип с.[1437\_1450del14];[2680C>T]. Дебют с 8 лет. На момент обследования умеренные (++) клинические проявления миотонии по классификации Беккера.

Сверху вниз: в 29 лет - декремент 84,5%; в 33 года - декремент 84,7%, падение М-волны имеет двухфазный характер.

У 26 (61,9%) из 42 больных в группе ВМ и у 31 (86,1%) из 36 больных в группе ДМ1 проведен КТН с выделением I-III паттернов в ответ на РС. Паттерн I типа не выявлен у обследованных больных.

Паттерн II типа (рис. 21 - а) установлен у 8 (30,8%) пациентов с ВМ и у 5 (16,1%) больных с ДМ1; нормальный паттерн III тип (рис. 21 - б) констатирован у 18 (69,2%) пациентов с ВМ и у 26 (83,9%) больных с ДМ1 (табл. 18).

Таблица 18. Результаты КТН у пациентов с ВМ и ДМ1

КТН в группах НМС		
Форма миотонии, (n)	паттерн II, n (%)	Паттерн III, n (%)
<b>ВМТ (4)</b>	1 (25,0)	3 (75,0)
<b>ВМБ (22)</b>	7 (30,8)	15 (68,2)
<b>ВДМ1 (1)</b>	0	1 (100)
<b>ЮДМ1 (8)</b>	1 (12,5)	7 (87,5)
<b>КДМ1 (18)</b>	4 (22,2)	14 (77,8)
<b>ПДМ1 (4)</b>	0	4 (100)
<b>Всего (57)</b>	<b>13 (22,8)</b>	<b>44 (77,2)</b>

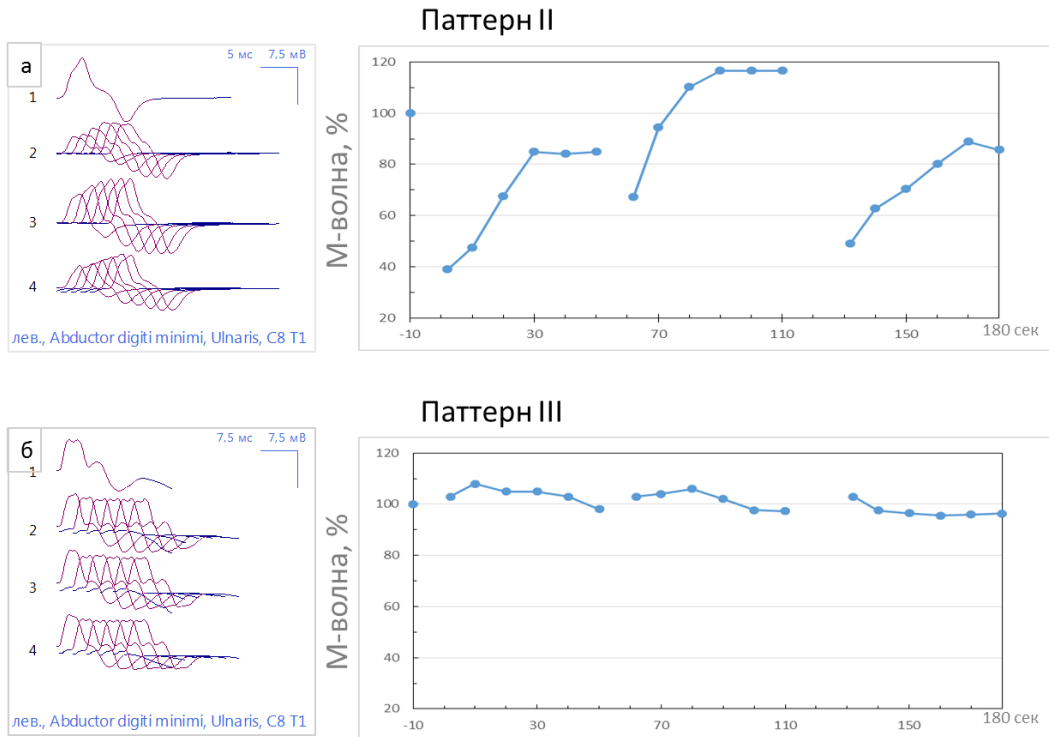


Рисунок 21. Пример КТН у пациентки (а) П. 26 лет и пациента (б) Ме. 17 лет с ВМБ, генотипом  $p.[Gln879Stop];[Phe167Leu]$  и  $p.[Ala493Glu];[Tyr686Stop]$  соответственно. В клинической картине с однотипными умеренными проявления миотонии.

а) В каждой из 3 серий выявлено падение амплитуды первой М-волны более чем на 10% от базовой М-волны с последующим нарастанием амплитуды более чем на 20%, что характерно для паттерна II типа.

б) В каждой из 3 серий выявлено падение амплитуды первой М-волны не меньше -10% и не больше +20% от базовой М-волны, что характерно для паттерна III типа.

### 3.4. Разработка дифференциально-диагностического протокола ЭМГ

Для определения достаточного объема ЭМГ методов был разработана бальная шкала: (-1) для ЭМГ признаков регистрирующих с преобладанием у пациентов с ВМ, и (+1) с преобладанием признаков у пациентов с ДМ1. Из представленных данных по ЭМГ в дифференциальной диагностике ВМ и ДМ1

заслуживают внимания оценка ср. длительности, амплитуды ПДЕ и полифазии ПДЕ, а так же СД-ЗМР при иЭМГ (табл. 19), декремент М-волны при РС 50 Гц и моно/полинейропатия (табл. 21), которые встречались в большей степени в одной из групп и имели статистически значимые различия между ВМ и ДМ1.

Таблица 19. ЭМГ-признаки в группе ВМ и ДМ1.

Группы	ВМ	ДМ1
Длительность срДПЕ, M±m (%)	-7,7±8,8	-26,9±11,5
Амплитуда срПДЕ, M±m (мкВ)	613,6±235,0	669,0±303,4
Полифазия ПДЕ, M±m (%)	10,0±10,2	10,0±10,2
СД-ЗМР, M±m (мс)	937,2±436,3	3239,4±1539,5
Моно/полинейропатия, M±m (лет)	38,3±4,5	40,2±11,3

Включение в статистический анализ группы контроля с оценкой РС 10, 30, 50 Гц и КТН подтвердило отсутствие различий между пациентами с ВМ, ДМ1 и группой контроля на РС 10 Гц и КТН (табл. 18, 22).

У больных с ВМ и ДМ1 достоверных ( $p < 0,05$  внутри группы ВМ и ДМ1) статистически значимых различий между СД-ЗМР, выраженностью клинических проявлений миотонии и длительностью болезни после дебюта миотонии не выявлено. В нашем исследовании оценка СД-ЗМР со значениями выше и ниже 1500 мс показала высокую (более 88%) чувствительность и специфичность (рис. 22) для больных ВМ и ДМ1, что позволяет рекомендовать оценивать показатель СД-ЗМР для оптимизации ДНК-анализа даже в сложных случаях. Эта закономерность прослеживается на представленных клинических случаях 2-4.



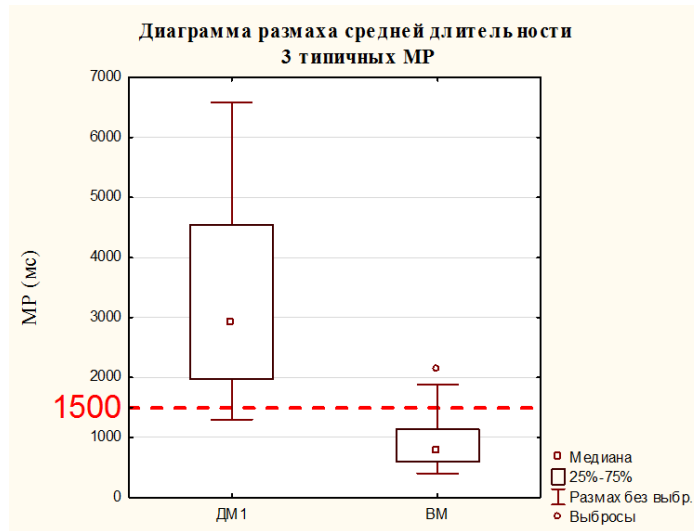


Рисунок 22. Диаграмма размаха средней длительности СД-3МР (мс) в группах пациентов с ДМ1 и ВМ.

Тест на РС 50 Гц. Декремент со значением больше 60% выявлен у 29 из 34 (85,3%) пациентов с ВМ и лишь у 6 из 30 (20,0%) пациентов с ДМ1. В нашем исследовании, независимо от длительности заболевания, оценка декремента М-волны при РС 50 Гц с границей 60% (рис. 23) позволяет предположить ВМ или ДМ1 у 81,3% из обследованных.

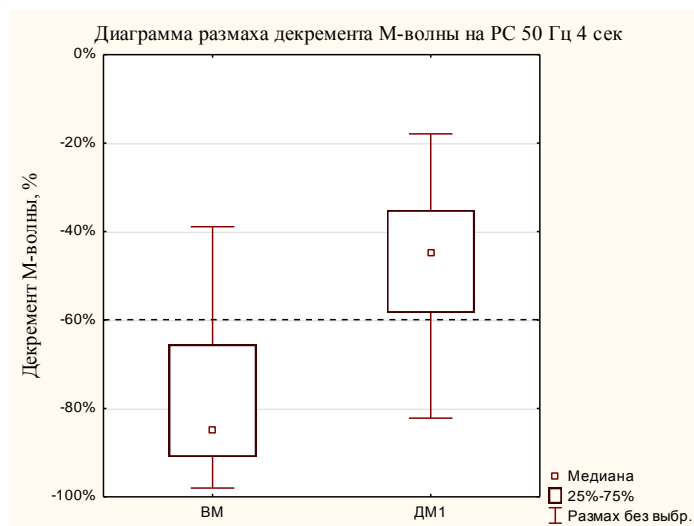


Рисунок 23. Диаграмма размаха декремента М-волны между ДМ1 и ВМ.

При анализе ЭМГ признаков: паттерна иЭМГ, СД-3МР ( $>1500 \text{ мс} \leq$ ), моно/полинейропатии и РС 50 Гц ( $>60\% \leq$ ), для пациентов с ВМ балл составил  $(-3,0) \pm 2,0$  и ДМ1  $(+3,0) \pm 2,1$ , однако из обследованных у 6 (18,2%) пациентов с ВМ и 6 (20,7%) пациентов с ДМ1 значения перекрывались.

В группах ВМ и ДМ1 распределения паттерна при иЭМГ, СД-3МР и декремент М-волны при РС 50 Гц, имели значимые различия (рис. 22-23, табл. 19), в то время как представленность моно/полиневропатии в группе ВМ и ДМ1 имело значительное перекрытие  $38,3 \pm 4,5$  лет и  $40,2 \pm 11,3$  лет соответственно, что позволило исключить этот параметр как наименее значимый для дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1.

При исключении параметра моно/полиневропатий из протокола суммарный балл составил для пациентов с ВМ  $(-2,2) \pm 1,1$  и с ДМ1  $(+2,1) \pm 1,1$ , только с перекрытием значений по одному в каждой группе. Следует отметить, что не выявлено различий по набранным баллам между ВМТ и ВМБ (табл. 20).

Таблица 20. Результаты применения клинического протокола 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, $M \pm m$ (баллы)	$(-2,0) \pm 1,7^*$	$(-2,3) \pm 1,7$	(+1)	$(+1,9) \pm 1,6^*$	$(+2,2) \pm 1,0$	$(+2,0) \pm 1,0$
Общий балл, $M \pm m$	$(-2,2) \pm 1,1$		$(+2,1) \pm 1,1$			
Диапазон значений, (баллы)	От (-3) до (-1)* *одно значение (-1)		От (+1)* до (+3) *одно значение (+1)			

\*\*2 пациента без клинических признаков миотонии

Для дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1, согласно проведенному анализу сформирован протокол для нейрофизиолога (табл. 21):

1) Определение игольчатый электродом типа поражения с большеберцовой мышцы (миогенный/норма/неврогенный);

2) Оценку средней длительности 3 МР с большеберцовой мышцы (СД-3МР>1500мс или СД-3МР≤1500 мс);

3) Определение декремента М-волны при РС 50 Гц 4 сек (декремент >60% или декремент ≤60%).

Таблица 21. Протокол ЭМГ для исследования ВМ и ДМ1

ЭМГ паттерн ВМ	ЭМГ параметр	ЭМГ паттерн ДМ1
Баллы; интерпретация		Баллы; интерпретация
<b>-1; «норма»*</b>	<b>*1. Уровень поражения</b>	<b>1; «миогенный»*</b>
<b>-1; ≤1500 мс</b>	<b>2. Длительность СД-3МР</b>	<b>1; &gt;1500 мс</b>
<b>-1; &gt;60%</b>	<b>3. Декремент М-волны на 50 Гц</b>	<b>1; ≤60%</b>
<b>-3</b>	<b>Максимально возможный балл</b>	<b>3</b>

\*ни в одном случае не выявлен неврогенный и нейрогенный ЭМГ паттерн

В нашей группе у 33 (97,1%) из 34 пациентов с ВМ и у 28 (96,6%) из 29 пациентов с ДМ1 значения набранных баллов не перекрывались.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В 1971 г. в г. Воронеже был организован кабинет по медико-генетическому консультированию (руководитель Ю.В. Юров), что позволило впервые выявить груз наследственных болезней у жителей Воронежской области. В опубликованных в 1976 г. данных распространенности наследственных болезней нервной системы в Воронежской области были представлены 7 случаев ДМ1 [Юров и др., 1976]. Эти результаты сегодня по-прежнему являются единственным эпидемиологическим исследованием в Воронежской области, в котором упоминается о заболеваемости НМС.

Следует отметить, что распространенность ДМ1 в России колеблется в широких пределах и в значительной степени зависит от рассматриваемого региона. Так, даже в соседних областях встречаемость ДМ1 может отличаться на порядок, как это наблюдается для Владимирской и Ярославской областей, в которых данная патология обнаруживается в 0,5 и 2,5 случаях на 100 000 населения соответственно [Ключиков, 1983; Барышникова и др., 2002]. В Саратовском и Воронежском регионах встречаемость ДМ1 составляет 0,3 и 0,35 на 100 000 населения [Дубинская, 1993; Юров и др., 1976]. Неоднородность эпидемиологических данных трудно объяснить этническими различиями рассматриваемых регионов и, скорее всего различия в показателях связана с отсутствием репрезентативных исследований по распространенности НМС.

Проведенное исследование не имело целью исследования эпидемиологии ДМ1, но подтвердила значительно большую распространенность рассматриваемой патологии в Воронежской области, превышающую опубликованные ранее данные в 11 раз. По результатам исследования распространенность ДМ1 составила 3,3 на 100 000 населения. Кроме того, оказалось, что спектр нозологических форм НМС

в регионе оказался значительно шире - была диагностирована большая когорта пациентов с нозологиями, ранее не описанными в Воронежской области (табл. 8). Данный факт в первую очередь свидетельствует о возросшей информированности врачей о наследственной патологии, а также использовании ДНК диагностики НМС в качестве рутинного метода подтверждения диагноза. Накопление новых данных диктует необходимость пересмотра распространенности НМС в Воронежской области с публикацией и обсуждением актуальных данных.

За последнее десятилетие прогрессивное развитие и совершенствование методов молекулярной диагностики способствовало выявлению ранее не описанных мутаций в гене *CLCN1* [Raheem et al., 2012]. Снижение стоимости исследования привело к возможности широкого использования ДНК диагностики в рутинной практике. Все это позволило выявить новые факты относящихся к ВМ, которые нашли подтверждение в представленной работе. Исследования последних лет показали, что клинические проявления ВМТ и ВМБ однотипны [Trip et al., 2008; Trivedi et al., 2013], а большинство спорадических и доминантных случаев с фенотипами ВМТ оказались истинными случаями ВМБ [Sun et al., 2001; Trip et al., 2008]. При этом, необходимо отметить, что часть доминантных мутаций не нашли своего подтверждения в свете современных данных [Sun et al., 2001; Peter et al., 2011, Raheem et al., 2012]. Распространенность ВМБ в десятки раз превышает ВМТ [Иванова, Поляков, 2013; Raheem et al., 2012]. Все это является основанием для использования общего термина «врожденная миотония» или «хлорные каналопатии» при обсуждении фенотипа ВМТ и ВМБ, с уточнением форм только при обсуждении молекулярно-генетических особенностей или медико-генетическом консультировании [Timothy, 2008; Trip et al., 2008; Matthews et al., 2016; Imbrici et al., 2016]. В представленной работе не выявлено клинико-генеалогических и ЭМГ признаков, позволяющих дифференцировать ВМТ и ВМБ. Более того, в двух семьях с вертикальной сегрегацией заболевания (рис. 13), типичной для ВМТ, установить верный диагноз стало возможным только при проведении исследования генотипов пробанда и родителей после полного анализа

*CLCN1* гена. В этих семьях установлен псевдоминантный тип наследования ВМБ и рассчитан корректный генетический риск вместо первоначального значения в 50% (высокого) риска, как для ВМТ (клинический случай 1). Основываясь на представленных литературных данных и результатах, полученных в данном исследовании, можно сделать вывод о том, что ВМТ с 50% (высоким) генетическим риском является исключительно редкой формой ВМ и может быть выставлена в качестве диагноза только после полного анализа гена *CLCN1*.

Основная задача исследования состояла в разработке простых клинических и ЭМГ алгоритмов для дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1 на любой стадии болезни, оптимизации выбора ДНК методов и последовательности тестирования генов. В первую очередь это относилось к пациентам с ДМ1 при дебюте заболевания с симптомов миотонии, когда клинические проявления перекрываются и порой неотличимы от ВМ. На протяжении всей истории изучения миотоний все авторы отмечают проблемы дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1 при дебюте заболевания с симптома миотонии [Steinert, 1909; Maas and Paterson, 1939; Гаусманова-Петрусевич, 1971; Koch et al., 1992]. В фундаментальной работе А.П. Зинченко и др. (1979) отмечено, что у 7 (36,8%) из 19 наблюдавшихся пациентов с ВМТ только через 10-15 лет диагноз ДМ1 не вызывал сомнения. Это ставит вопрос об общности ВМ и ДМ1, который был снят после открытия причинных генов НМС. По мере совершенствования молекулярных и нейрофизиологических методов диагностики НМС примерно каждые 3 года пересматриваются и оптимизируются алгоритмы диагностики ВМ и ДМ1 [Colding-Jorgensen et al., 2005; Miller et al., 2008; Trip et al., 2009; Matthews et al., 2010; Nehir and Logigian, 2013]. В нашем исследовании у 8 (22,2%) из 36 пациентов с ДМ1 при направлении выставлен ошибочный диагноз ВМТ, так как жалобы и клинические проявления были неотличимы от ВМ (табл. 10). ДМ1 имеет широкий спектр мышечных и внемышечных клинических проявлений. Это приводит к тому, что пациент с ДМ1 чаще всего обращается за помощью к

специалистам разного профиля, но только не к неврологу или, тем более, нейрогенетику.

Анализ диагнозов у пациентов с ДМ1 до консультации нейрогенетика в 33 (91,7%) из 36 случаев был ошибочным. Основной причиной задержки постановки диагноза оказалась низкая информированность врачей относительно симптомов миотонии. Жалобы больных на скованность в большинстве случаев не учитываются или рассматриваются как симптомы, не связанные с неврологическими проявлениями патологического состояния. У пациентов, которым не был поставлен диагноз ДМ1 скованность мышц в списке жалоб, оказалась на первом месте у 16 (48,5%), а у 16 (48,5%) пациентов появлялась через несколько лет после дебюта заболевания (табл. 10). Это свидетельствует о том, что миотония, является основной жалобой при ВМ и ДМ1, но сложным симптомом для клинической оценки. Субъективно: больные не могут точно определить возраст появления первых признаков миотонии и других симптомов болезни. При уточнении анамнеза у пациентов с ВМ первым симптомом болезни всегда были мышечные проявления в виде миотонических задержек. Однако, обычно пациенты не рассматривали проявления миотонии как патологический симптом, связывая свое состояние с недостаточной тренированностью мышц, в действительности же все проблемы со стандартными физическими нагрузками и попытками занятия спортом были связаны именно с миотонией. Неадекватная оценка собственного состояния и моторных возможностей в совокупности с критической оценкой симптомов со стороны медицинских работников и родственников, заставляли больных скрывать проявления болезни. Причиной повторного обращения к врачу чаще всего было то, что при желании субъекта сменить род деятельности на профессию, требующую большей моторной нагрузки или ловкости, сделать это было невозможно из-за миотонии при выполнении требуемых движений.

Оценка отдельных симптомов миотонии зависит от множества факторов, которые определяют значительную вариабельность, что связано с объективными и субъективными причинами [Зинченко и др., 1979; Шнайдер и др., 2005; Lacomis et

al., 1999; Colding-Jorgensen et al., 2005]. Так, 65 (80,8%) наших больных отметили изменения выраженности миотонии хотя бы на один из внешних факторов: охлаждение/согревание, алкоголь, стресс. У всех больных можно отметить субъективную и неосознанную способность влиять (изменять) выраженность миотонии с помощью неконтролируемой, часто входящей в привычку, вариабельной изотонической разминки мышц, которая меняет выраженность активной миотонии от осмотра к осмотру. Данное обстоятельство приводит к тому, что даже в заключениях, приводимых одним и тем же автором может наблюдаться неоднородность результатов [Зинченко и др., 1979; Lacomis et al., 1999]. Оценка механической миотонии также имеет ряд ограничений и затруднительна в интерпретации. В первую очередь это связано с невозможностью с одинаковой (стандартизованной) силой проводить механическое раздражение мышцы, не всегда возможно точно определить двигательную точку мышцы для нанесения раздражения и, тем более, трудно провести тестирование мышцы при избыточно развитой подкожно-жировой клетчаткой [Зинченко и др., 1979].

При ВМ в течение нескольких лет после дебюта миотония приобретает генерализованный характер с нарастанием скованности при нарастании объема скелетной мускулатуры в период пубертата. В последующие годы жизни выраженность миотонии может даже иметь незначительный регресс, вероятно, связанный с обучением в двигательной сфере за счет разминки перед выполнением движений.

У больных с ДМ1 дебют возможен с дистальной слабости, миотонии и/или внемышечной симптоматики, с прогрессированием заболевания и объединением признаков с формированием типичного фенотипа ДМ1 (табл. 14). В нашей группе пациентов с ДМ1 точный возраст дебюта слабости мышц и внемышечной симптоматики не удавалось уточнить, при повторных визитах больные меняли свои показания в пределах десяти лет, каждый раз определяя новый возраст дебюта. Это свидетельствует о крайне медленном развитии симптомов, которые чаще всего оцениваются пациентом неадекватно в рамках своей натренированности и



возраста.

Список симптомов миотонии при ВМ и ДМ1 может насчитывать несколько десятков, однако в нашей выборке очевидные различия между пациентами с ВМ и ДМ1 были выявлены: 1) в возрасте дебюта симптома миотонии, 2) наличия активной миотонии в круговых мышцах глаз у 22 (52,4%) пациентов с ВМ и не выявлено у пациентов с ДМ1, 3) механической миотонии в проксимальных мышцах конечностей у 39 (92,7%) пациентов с ВМ и только у 4 (12,5%) из 32 с ДМ1 с клиническими признаками миотонии (табл. 11).

Проведенный анализ клинических симптомов в группе ВМ позволил сформировать отличный от распространенного, по данным литературы, фенотипа с *однотипными клиническими проявлениями* у пациентов с ВМТ и ВМБ, характеризующихся дебютом с умеренно выраженной и генерализованной миотонии до 16 лет, «+/-» гипертрофией скелетной мускулатуры со стационарным течением болезни [Зинченко и др., 1979; Шнайдер и др., 2005, Becker, 1977, Colding-Jorgensen et al., 2005]. Оказалось, что фенотип ДМ1 представлен выраженным полиморфизмом с перекрытием симптомов в дебюте заболевания с ВМ, но отличающимся от ВМ возрастом начала появления миотонии после 16 лет с нарастанием выраженности миотонии в дистальных мышцах, постепенным присоединением слабости и атрофий преимущественно дистальных мышц конечностей, мышц сгибателей шеи и наличием внемышечных проявлений с прогрессирующим течением болезни (табл. 13). Необходимо отметить, что в группе ДМ1 у 4 пациентов без объективных признаков мышечных нарушений и клинически миотонии, симптомы не позволяли установить правильный диагноз, и их состояние было расценено как доманифестное носительство болезни. Таким образом, выявить таких пациентов можно только при скрининге в семьях где есть манифестный случай ДМ1.

На основании проведенного исследования определены 12стораживающих клинических признаков. Выделение информативных признаков не требует специальных навыков или дополнительных клинических знаний, а также

дополнительного времени при сборе анамнеза и стандартном осмотре больного: 1) определение возраста дебюта миотонии ( $>$  или  $\leq$  16 лет). Условная возрастная граница в 16 лет выделена на основании исследования, показавшего, что только один больной с ВМ и два больных с ДМ1 не соответствовали установленной границе; 2) наличие миотонии при произвольном зажмуривании глаз; 3) наличие миотонического валика в проксимальных мышцах при поколачивании молоточком; 4) птоз (симметричный/асимметричный); 5) слабость круговых мышц глаз; 6) угнетение сухожильных рефлексов; 7) атрофия/гипотрофия и слабость мышц дистальных мышц конечностей, мышц сгибателей шеи; 8) гнусавый оттенок голоса; 9) катаракта; 10) тип наследования. Как показали результаты, эти признаки позволяют любому врачу не только заподозрить ВМ и ДМ1, но и достоверно разграничить эти два заболевания.

Известно, что ЭМГ по-прежнему остается одним из основных методов нейрофизиологического обследования пациентов с подозрением на наличие патологии мышц. Для дифференциальной диагностики НМС в основном используются такие методы как иЭМГ, сЭМГ и тесты разностотной РС [Ricker, 1973; Aminoff, 1977; Streib, 1982; Deymeer et al., 1998; Colding-Jorgensen et al., 2003; Fournier et al., 2004; Chrestian et al., 2006; Logigian et al., 2007; Michel et al., 2007; Miller, 2008; Dupré et al., 2009; Timothy, 2008, Hanisch et al, 2013; Nehir and Logigian, 2013, Trivedi et al., 2013]. При поставленной задаче перед нейрофизиологом провести дифференциальную диагностику ВМ и ДМ1 с проведением всех проб, описанных в научной литературе, минимальное затраченное время на одного больного составляет не менее 3 часа 20 минут, при расчете времени согласно приказу РФ от 30.11.93 № 283.

Патологическая мембранная возбудимость мышечных волокон в виде МР, характерная для миотонии, является одним из самых частых нейрофизиологических феноменов, регистрируемых с помощью игольчатых концентрических электродов. В соответствии с данными литературы [Kimura, 2013; Preston and Shapiro, 2013] у всех взятых в настоящее исследование пациентов

с ВМ и ДМ1, имеющих клинически определяемую миотонию, выявлены спонтанные МР разной степени выраженности. При визуальном анализе выраженности спонтанной активности, определяемой по числу МР на одно перемещение иглы, у обследованных пациентов соотносилось с тяжестью миотонии в клинической картине, что согласуется с литературными данными [Kimura, 2013; Preston and Shapiro, 2013]. Только у 4 пациентов с ДМ1, у которых клинически отсутствовала миотония, в двух случаях при тестировании не менее 4 мышц (дельтовидной, первой межкостной мышце кисти, латеральной мышце бедра и большеберцовой мышц с одной из сторон) по стандартному протоколу МР выявлялись только в большеберцовой мышце. При этом, обнаружение МР представляет в подобных случаях определенные трудности, а выявленные МР не всегда соответствовали стандартным разрядам (рис. 16). Известно, что клинически миотония при ВМ является генерализованным феноменом, а при ДМ1 миотония выраженной в дистальных мышцах [Шнайдер и др., 2005, Harper, 2004; Udd, Krahe, 2012]. Все это позволило при проведении ЭМГ игольчатыми электродами включить в тестирование только переднюю большеберцовую мышцу, так как у исследованных пациентов МР разряды выявлялись в большеберцовой мышце даже при отсутствии последних в других мышцах, что заметно оптимизировало и сократило время нейрофизиологического обследования. При анализе спонтанной активности в виде МР было показано, что средняя длительность СД-3МР в зависимости от нозологической формы оказалась разной у пациентов с ВМ составив  $937,2 \pm 436,3$  и с ДМ1  $3239,4 \pm 1539,4$  мс. Это позволило эмпирически определить информативную границу длительности СД-3МР, которая оказалась равной 1500 мс. Таким образом, пациенты с ВМ имели СД-3МР меньше 1500 мс в 37 (88,1%) случаев, а пациенты с ДМ1 больше 1500 мс в 28 (87,5%) случаев. При этом значения больные равномерно не входили в установленные границы, 5 (11,9%) из 42 пациентов с ВМ и 4 (12,5%) из 32 пациентов с ДМ1.

Миогенный паттерн при иЭМГ показал свою эффективность в дифференциальной диагностике не только ВМ и ДМ1, но и при разграничении

ДМ1 с другими заболеваниями, заподозренными при направлении (табл. 10). В ряде случаев такие клинические проявления при ДМ1 как слабость дистальных отделов ног, ступажная походка, атрофия и арефлексия (иногда с асимметрией), перекрывались с клиническими проявлениями НМСН 2 типа и радикулопатиями, вводя в заблуждения врачей. Косегрегации этих заболеваний не упоминаются в литературе после картирования и клонирования причинных генов [Davis et al., 1997; Sun et al., 2001]. В подобных случаях у всех наших больных в большеберцовой мышце всегда выявлялись МР и миогенный паттерн со снижением амплитуды и уменьшением длительности потенциалов двигательных единиц. Это позволило дифференцировать данные состояния и избежать диагностической ошибки. В группе ВМ и ДМ1, включая нетипичные случаи, иЭМГ с выявлением миогенного паттерна и оценкой длительности СД-3МР (при их наличии) позволило не только дифференцировать ВМ от ДМ1, подтвердив диагноз методом ДНК, но и поставить под сомнение приобретенный характер поражения периферических нервов.

Следует отметить, что при проведении сЭМГ у 17 (21,8%) больных выявлены признаки аксональных моно/полинейропатий без наличия неврогенных изменений при иЭМГ, у 14 из них подтвержден диагноз ДМ1 и у 3-х – ВМ. Из 17 пациентов выраженное снижения амплитуды М-волны или/и СРВ менее чем на 20% от возрастной нормы по одному или нескольким нервам без атрофий мышц в соответствующих сегментах выявлено у трех пациентов с ВМ 34, 38 и 43 лет и у двух пациентов с ДМ1 30 и 35 лет, остальные больные были старше 60 лет и имели атрофии дистальных мышц ног или/и рук. Отсутствие неврогенного ЭМГ паттерна в соответствующих сегментах с наличием признаков аксонопатии при сЭМГ ранее не описаны при ВМ и ДМ1, и требуют дальнейшего изучения с исследованием этиологии и возможной связи с функцией генов в первую очередь *DMPK*. В данной работе включение признака неврогенных нарушений в алгоритм дифференциальной диагностики не применим, по причине отсутствия неврогенного ЭМГ паттерна и, во-вторых, попытки включения его в алгоритм не

привели к оптимизации диагностики, но способствовали большему перекрытию результатов между ВМ и ДМ1.

Метод РС с использованием разных частот (10, 30, 50 Гц) зарекомендовал себя в дифференциальной диагностике НМС. Однако, для перечисленных частот РС не проведена валидация относительно группы здоровых испытуемых. В данной работе впервые проведено сравнение РС 10, 30, 50 Гц с группой контроля. Регистрация амплитуд М-волны проводилась с мышцы отводящей мизинец при супрамаксимальной стимуляции локтевого нерва в области запястья, согласно описанным протоколам [Kimura, 2013]. В нашем исследовании наибольшие отклонения РС от референсных интервалов группы контроля, позволяющие дифференцировать ВМ от ДМ1, выявлены у больных с РС 50 Гц, чувствительность составила 0,65. На 30 Гц в группе ДМ1 значения декремента приближались к нормальным показателям и у 80% больных не выходили за границы референсных интервалов. Исследование на 10 Гц в обеих группах показало наименьшую чувствительность (0,43), что ставит под сомнение использование РС 10, 30 Гц в диагностике ВМ и ДМ1 (табл. 22).

Как следует из приложения 1 и приведенных примеров (рис. 18-21), качественные и количественные изменения при ВМ не зависят от выраженности клинических проявлений миотонии и гипертрофии скелетных мышц. Данный факт может свидетельствовать о функциональной особенности мутантных ионных каналов. Ранее показано, что декремент амплитуды М-волны в ответ на РС может отражать свойства мутантных ионных каналов и, таким образом, являться дополнительным фактом, помогающим не только оптимизировать ДНК диагностику ВМ, но и предположить причинную мутацию [Colding-Jørgensenetal, 2003]. В представленной работе выборка пациентов с ВМ была крайне гетерогенная по представленным генотипам (30) и мутациям (23), что не позволило провести корреляции между изменениями при РС и мутациями. Это требует дальнейших исследований с формированием групп с однотипными мутациями и генотипами, а с учетом редкости отдельных генетических изменений, проведение

подобного анализа должно строиться на международном мультицентровом принципе.

Таблица 22. Чувствительность РС 50, 30, 10 Гц и КТН в группах ВМ и ДМ1 с учетом группы контроля.

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

При проведении КТН в данной работе выявлено преобладание нормального паттерна III типа у 44 (77,2%) из 57 обследованных пациентов с ВМ и ДМ1 соответственно. Полученные в настоящем исследовании данные о низкой чувствительности (0,23) КТН при обследовании генотипированных пациентов с ВМ и ДМ1, не противоречат результатам зарубежных авторов [Michel et al., 2007; Dupré et al., 2009; Trivedi et al., 2013]. КТН является неинвазивным, достаточно комфортным тестом по сравнению с РС 50 Гц, который хорошо переносится пациентами и активно применяется за рубежом, но полученные данные не позволяют использовать КТН в дифференциальной диагностике как внутри, так и между группами пациентов с ВМ и ДМ1. Полученные данные также требуют проведения дальнейших исследований и уточнения места КТН в дифференциальной диагностике НМС.

Как отмечалось ранее оценка клинических симптомов миотонии зависит от субъективной оценки врача и настроения к сотрудничеству больного при обследовании, что затрудняет объективное определение симптомов миотонии и

отслеживание их в динамике. Этот факт затрудняет оценку эффективного лечения при проведении клинических исследований для больных с ВМ. Нерешенный вопрос стандартизации клинических проявлений миотонии возвращает нас к рассмотрению работы В.М. Лукьянова и Н.А. Ильиной (1966 г.), которая в свете представленных данных получает новое актуальное звучание. В исследовании описан нейрофизиологический феномен, который, при отсутствии на тот момент подтверждающей ДНК-диагностики, позволил авторам выделить новую «третью форму» ВМ. Феномен представлял собой снижения М-волны в посттетанической серии стимулов с постепенным восстановлением амплитуды в течении 2-3 мин. В разной степени снижения М-волны выявлены у 19 (55,9%) из 34 обследованных больных с ВМ, отнесенных авторами к новой форме ВМ. Данный тип изменения отмечался у больных с тяжелыми клиническими проявлениями миотонии [Лукьянов М.В., 2013].

Протокол, предложенный М.В.Лукьяновым напоминает протокол «пробы с тетанизацией», встроенного в программное обеспечение «Нейрософт». Проба с тетанизацией по стандартному протоколу в нашем исследовании проведена 11 больным с ВМБ, двум с тяжелыми и 9 больным с средними или легкими клиническими проявлениями миотонии. У 2 больных с тяжелыми и у 5 со средними клиническими проявлениями миотонии выявлены снижения М-волны в посттетанической серии, у двух с легкими проявлениями миотонии изменений амплитуды М-волны в посттетанических сериях выявлены не были. При визуальном анализе феномена прослеживалась связь тяжести клинических проявлений миотонии с выраженностью снижения амплитуды М-волны в посттетанических сериях. Ниже приведен пример двух больных с противоположными по выраженности клиническими проявлениями миотонии, с однотипным декрементом на РС 50 Гц и значительным различием в падении амплитуды М-волны в посттетанических сериях. Пример отражает результаты 9 исследований и подчеркивает отсутствие связи клинических проявлений миотонии

с декрементом при РС 50 Гц и возможной связи тяжести клинических проявлений миотонии с декрементом М-волны в посттетанических сериях (рис. 24).

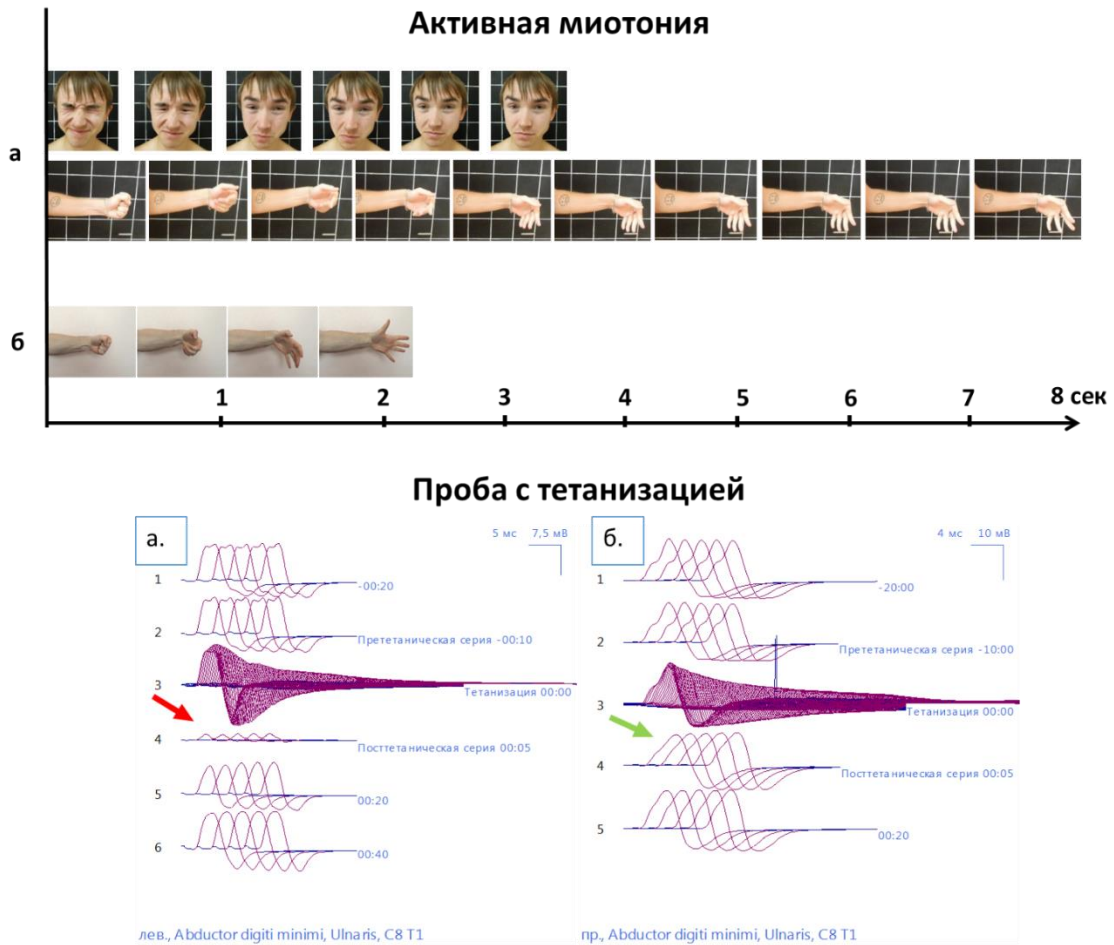


Рисунок 24. Пример активной миотонии и «проба с тетанизацией» при ВМБ. (а) у пациента Се. 22 лет, с генотипом p.[Thr550Met]+[Arg626Stop+Pro813Thr] и (б) пациента К. 35 лет, с генотипом p.[Arg894Stop];[Arg894Stop].

Активная миотония:

а) Выраженные клинические признаки миотонии с дыхательными нарушениями. Активная миотония в кистях >8 сек после первого изотонического сокращения с ограничением полного разгибания пальцев кистей.

б) Легкие клинические проявления миотонии. Нет миотонии в круговых мышцах глаз. Активная миотонии в кистях <2 сек после первого изотонического сокращения.

Проба с тетанизацией:

а) В 1 и 2 серии (РС 3 Гц 5 стимулов) параметры М-волны без изменения. Тетанизация (РС 50 Гц 200 стимулов) с выраженным декрементом (95,0%) и в посттетанической серии (РС 3



Гц 5 стимулов) резкое снижение (-87,1%) М-волны (красная стрелка) с последующим медленным восстановлением амплитуды через 1 мин после тетанизации.

б) В 1 и 2 серии параметры М-волны без изменения. Тетанизация с выраженным декрементом (93,4%), а в посттетанической серии незначительное угнетение (-12,4%) М-волны (зеленая стрелка) с последующим медленным восстановлением через 20 сек после тетанизации.

Если предполагаемая связь найдет подтверждения, то использование пробы М.В. Лукьянова позволит объективизировать тяжесть клинических проявлений миотонии, исключить субъективную оценку врача и влияние больного на клинические симптомы миотонии, и позволит проводить оценку эффективности лечения при проведении клинических исследований для больных с ВМ.

В итоге необходимо подчеркнуть, что только у 12 (28,6%) пациентов с ВМ и 9 (28,1%) с ДМ1 диагноз поставлен с задержкой до 6 лет от момента манифестации симптомов миотонии, у остальных 53 (71,6%) пациентов диагноз выставлен с задержкой  $17,0 \pm 8,9$  лет, несмотря на ежегодные медицинские профилактические осмотры. Все это свидетельствует о важности информированности врачей о симптомах миотонии, что при наличии настороженности, в нашей группе позволило бы заподозрить ВМ или ДМ1 у 74 (94,9%) больных, а проведение семейного скрининга – у остальных 4 пациентов.

Разработанные алгоритмы для врачей клинического профиля с оценкой 12 высокоинформативных признаков, и для нейрофизиологов достаточного по объему ЭМГ протокола с проведением иЭМГ с большеберцовой мышцы, оценкой длительности СД-ЗМР и декремента амплитуды М-волны при РС 50 Гц, позволяют достоверно дифференцировать пациентов с ВМ и ДМ1. Необходимо отметить, что при постановке или появления задачи перед нейрофизиологом дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1 разработанный ЭМГ протокол позволяет оптимизировать время ЭМГ исследования с ранее необходимых 3 часов 20 мин до ~15 мин и диагностировать ВМ или ДМ1 с 96,8% вероятностью с дальнейшей оптимизацией ДНК диагностики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расшифровка генома человека в 2000 г. и последующая модернизация техники определения нуклеотидной последовательности ДНК с внедрением технологий секвенирования нового поколения сделали рутинными подтверждающие методы ДНК-диагностики. Результаты открывшихся возможностей не заставили себя ждать: сегодня описано ~7000 наследственных нозологических единиц. Т.е., даже при редкой частоте встречаемости отдельных форм, их суммарная частота колоссальная. Все это свидетельствует о том, что встречаемость наследственной патологии оказалась значительно выше, чем это предполагалось ранее. Сегодня по данным Global Genes®, распространенность редких заболеваний составляет 350 млн. человек по всему миру, 80% из которых относятся к наследственным моногенным заболеваниям [<https://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics/>].

Полученные результаты исследования показали, что настороженность относительно наличия у пациента наследственной патологии с последующим проведением ДНК-анализа позволяют выявить разные формы НМС, скрывающиеся под «масками» других, фенотипически схожих болезней (табл. 9).

По данным единственного эпидемиологического исследования 1976 г., которое до последнего времени являлось официально признанным, в Воронеже и Воронежской области распространенность НМС составляет 0,35:100 000 [Юров и др., 1976]. В то же самое время результаты мировых исследований сообщают более высокие цифры ~ 15:100 000 [Sun et al., 2001; Harper, 2008; Matthews et al., 2010; Udd, Krahe, 2012]. Проведенное исследование показало, что на самом деле распространенность НМС в выбранном регионе оказалась значительно выше и составила 2,6:100 000 для ВМ, что сопоставимо по частоте с зарубежными

исследованиями [Sun et al., 2001; Trip et al., 2008]. Распространенность ДМ1 составила 3,3:100 000, что в 3,8 раза меньше, чем средняя распространенность в Европе – 12,5:100 000 [Harper, 2008; Udd, Krahe, 2012]. Одной из причин столь существенных различий следует считать то, что диагностика даже таких хорошо известных форм НМС, как ВМ и ДМ1, по-прежнему представляет определенные трудности. В первую очередь это связано с выраженной вариабельностью клинических признаков и их частым перекрытием при обсуждаемых формах НМС, отсутствием ЭМГ-алгоритмов, а также отсутствием патогномоничных и специфичных нейрофизиологических феноменов, и изменений при обследовании пациента на стадии постановки задачи ДНК-исследования. До последнего времени в России не проводилось ретроспективных исследований с анализом особенностей клинико-нейрофизиологических результатов у генотипированных пациентов с ВМ и ДМ1.

В настоящей работе использовался комплексный анализ результатов клинико-ЭМГ данных у пациентов с ВМ и ДМ1 с патологическими мутациями, доказанными при ДНК-исследовании. На основании ретроспективного анализа выявлены достоверные клинические и ЭМГ признаки, позволяющие провести дифференциальную диагностику и оптимизировать ДНК-исследование в каузативных генах при подозрении на наличие у пациента ВМ или ДМ1.

Сформирован необходимый и достаточный протокол клинического осмотра, основанный на обнаружении 12 симптомов, позволяющих с большой вероятностью разграничить ДМ1 и ВМ. Данное разграничение возможно вне зависимости от длительности течения болезни, тяжести обнаруженных симптомов и пола.

После генотипирования больных с ВМ стало очевидным, что преобладают пациенты с ВМБ даже в группе больных с незначительными проявлениями миотонии, что по литературным данным характерно для ВМТ [Becker, 1977; Colding-Jorgensen, 2005]. В исследуемой группе оказалось только 6 (14,3%) больных с ВМТ, в то время как выявленных пациентов с ВМБ оказалось в 6 раз больше - 36 (85,7%) больных. ВМТ хорошо известна врачам и является первым

диагнозом в перечне состояний, клинически сопровождающихся миотонией, с представлением неоправданно высокого (50%) генетического риска в семьях больного.

Однако подтверждение ВМ молекулярно-генетическим методом не всегда позволяет провести корректное медико-генетическое консультирование даже в семьях с накоплением заболевания в ряду поколений [Курбатов и др., 2016]. В двух (5,4%) из 37 семей с ВМ с вертикальной сегрегацией заболевания преобладали клинико-ЭМГ признаки в пользу ВМТ, однако проведение пробандам ДНК-анализа не позволило уточнить форму ВМ из-за выявления двух мутаций, и только генотипирование родителей каждого пробанда позволило определить *транс*-положение мутаций и установить нозологическую форму – ВМБ. Данный факт ранее не был описан в отечественной литературе. Все это подчеркивает необходимость при вертикальной сегрегации ВМ поиска второй мутации, а при выявлении второй мутации – проведение дополнительного молекулярно-генетического исследования родителям больного с последующим расчетом корректного генетического риска для всех членов семьи в зависимости от установленной формы ВМ [Курбатов и др., 2016].

В нашем исследовании подтверждена клиническая вариабельность ВМ и ДМ1, отмеченная ранее в литературе [Магжанов, 1988; Colding-Jorgensen, 2005; Harper, 2008; Trip et al., 2008; De Antonio et al., 2016]. Комплексный клинико-нейрофизиологический анализ не позволяет выявить статистические различия в группах больных с ВМТ и ВМБ. Данный факт позволяет обсуждать фенотипы рассматриваемых форм патологии ВМ в едином ключе и доказывает, что при необходимости расчета генетических рисков только ДНК-анализ позволяет разделять пациентов на конкретные нозологические единицы.

Группа больных с ДМ1 отличалась по возрасту дебюта заболевания и из 36 пациентов была представлена классическими формами ЮДМ1 и КДМ1 (юношеской и взрослой) у 29 (80,6%) больных, одним (2,8%) больным с ВДМ и 6 (16,7%) больными с ПДМ, все с широкими вариациями клинико-ЭМГ признаков.

В представленной работе проведен анализ всех общепринятых нейрофизиологических тестов, используемых для дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1. Проведенное исследование показало, что при ЭМГ-исследовании пациентов с ВМ и ДМ1 имеются достоверные различия по следующим показателям: 1) ЭМГ-паттерну при анализе ПДЕ скелетных мышц игольчатыми электродами; 2) по длительности 3-х МР; 3) изменению амплитуды М-волны в ответ на РС 50 Гц, продолжительностью 4 сек. По данным литературы наиболее распространенными ЭМГ-тестами в диагностике НМС являются КТН и РС 10 Гц. Однако, в репрезентативных исследованиях, представленных в литературе, были получены неоднозначные результаты, не позволяющие рекомендовать предложенные тесты в качестве рутинного исследования для дифференцировки пациентов с ВМ и ДМ1 [Aminoff et al., 1977; Rossi et al., 1984; Streib, 1987; Deumeer et al., 1998; Colding-Jorgensen et al., 2003; Dupré et al., 2009]. Более того, в нашем исследовании не выявлено достоверных различий результатов, полученных у пациентов с ВМ и ДМ1, по сравнению со здоровыми испытуемыми. Это ставит под сомнение применение нейрофизиологического тестирования с использованием КТН-тестов и РС 10 Гц при ВМ и ДМ1. Несмотря на очевидность полученных в нашем исследовании результатов использования КТН, данный факт требует дальнейшего сравнительного анализа применения КТН у пациентов со всеми доступными формами миотонии. Для оптимизации клинического использования КТН и значимости получаемых результатов в детализации патофизиологических механизмов у пациентов с разными формами миотонии (не- и генотипированных) разработан и внедрен в практику автоматизированный протокол на базе программного обеспечения фирмы «Нейрософт». Протокол отличается простотой проведения и его продолжительность составляет 3 минуты.

В результате исследования не выявлено корреляции декремента амплитуды М-волны в серии в ответ на ВРС 50 Гц и клиническими проявлениями миотонии. Это наводит на размышления о возможной взаимосвязи декремента не с клиническими проявлениями миотонии, а с функциональной активностью

мутантного ионного канала. Данное предположение требуют уточнения и при положительном результате может быть полезным в клинических исследованиях по лечению миотонии для оценки изменения функциональной активности канала.

Предложен алгоритм нейрофизиологического обследования пациентов с НМС, позволяющий достоверно выделить ВМ и ДМ1. Алгоритм включает последовательное проведение следующих исследований: 1) ЭМГ игольчатыми электродами скелетных мышц для определения паттерна изменений, с обязательным обнаружением и анализом длительности СД-ЗМР; 2) анализ декремента М-волны в ответ на ВСП 50 Гц. Все пробы не требуют дополнительных настроек прибора и встроены в открытое программное обеспечение стандартного электромиографа, что позволяет оптимизировать продолжительность протокола обследования до 10-15 мин при постановке задачи дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1 перед нейрофизиологом.

Применение в диагностике ВМ и ДМ1 предложенного нами простого, не занимающего много времени клинического и нейрофизиологического протокола позволяет любому специалисту, независимо от квалификации, статистически достоверно разграничить ВМ и ДМ1 с последующей оптимизацией ДНК анализа.

Все это снизит материальные затраты обследуемых на генетическое тестирование, позволит с большой вероятностью выбрать ген для ДНК тестирования, сократив время и путь пациента до верного диагноза. Снижение времени установления диагноза позволяет прогнозировать появление возможных осложнений болезни, оптимизировать выбор трудовой деятельности, социализировать больных, провести скрининг в отягощенных семьях и, самое главное, корректно провести медико-генетическое консультирование пробанда и членов его семьи.

## 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 в дифференциальном диагнозе этих состояний.

5. Сложности генеалогического анализа в семьях с 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 сокращающих 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-электрофизиологический анализ не позволяет достоверно различать 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-электрофизиологическим однообразием пациентов с ВМТ и ВМБ, а также преобладанием в 6 раз ВМБ над ВМТ.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – аутосомно-доминантный

АР – аутосомно-рецессивный

ВДМ1 – врожденная форма дистрофической миотонии 1 типа

ВМ – врожденная миотония

ВМБ – врожденная миотония Беккера/Болезнь Беккера

ВМТ – врожденная миотония Томсена/Болезнь Томсена

ВП – врожденная парамиотония

ДМ – дистрофическая миотония

ДМ1 – дистрофическая миотония 1 типа

ДМ2 – дистрофическая миотония 2 типа

иЭМГ – игольчатая электромиография

КДМ1 – взрослая (классическая) форма дистрофической миотонии 1 типа

КЗМ – калий зависимые миотонии

КТН – короткий тест с нагрузкой

МР – миотонический разряд

МсНК – миотонии, связанные с патологией натриевых каналов

МсХК – миотонии, связанные с патологией хлорных каналов

НДМ – недистрофическая миотония

НЗ – наследственные заболевания

НМС – наследственные миотонические синдромы

ОДМ1 – поздняя (олигосимптомная) форма дистрофической миотонии 1 типа

ПДЕ – потенциал двигательной единицы

ПП – пароксизмальная миоплегия или пароксизмальный периодический паралич

РС – ритмическая стимуляция

СРВ – скорость распространения возбуждения

СД-3МР – средняя длительность трех миотонических разрядов

СС – спорадический случай

сЭМГ – стимуляционная электромиография

ЭМГ – электронейромиография

ЮДМ1 – ювенильная форма дистрофической миотонии 1 типа

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

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

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man

*SCN4A* – (*skeletal muscle sodium channel*) ген натриевого канала скелетной мускулатуры

*ZNF9* – (*zinc-finger protein 9*) ген белка цинковых пальцев

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Гаусманова-Петрусевич, И. Мышечные заболевания / И. Гаусманова-Петрусевич. - Варшава: Польское мед. изд., 1971. – 442 с.
2. Барышникова, Н.В. Наследственные болезни нервной системы в популяции Владимирской области / Н.В. Барышникова, Е.Л. Дадали, Е.Г. Окунева [и др.] // Генетика. – 2002. - Т. 38, № 3. - С. 400-406.
3. Галеева, Н.М. ДНК-диагностика миотонической дистрофии 2-го типа / Н.М. Галеева, В.В. Забненкова, Г.Е. Руденская и соавт. // Медицинская генетика / Тезисы VII-го съезда Российского общества медицинских генетиков. – 2015. - №2. – С. 41.
4. Гехт, Б.М. Нервно-мышечные болезни / Б.М. Гехт, Н.А. Ильина. - М.: Медицина, 1982. - 352 с.
5. Горькова, Н.Б. Кардиогемодинамическая характеристика миотонической дистрофии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14:00:06 / Горькова Наталия Борисовна. - Самара, 1992. – 18 с.
6. Зинченко, А.П. Миотонии / А.П. Зинченко. - Ленинград: Медгиз. Ленингр. отд-ние, 1960. – 159 с.
7. Зинченко, А.П. Наследственные формы миотонии и миотонические синдромы / А.П. Зинченко, В.С. Лобзин, И.С. Бузиновский. - Киев: Здоров'я, 1979. – 149 с.
8. Иванова, Е.А. Популяционная частота и причины распространенности у населения России мутации p.Arg894\* в гене *CLCN1*, контролирующем развитие миотонии Томсена и Беккера / Е.А. Иванова, А.В. Поляков // Генетика. – 2013. – Т. 49, № 9. - С. 1–9.

9. Иванова-Смоленская, И.А. Моногенные наследственные болезни центральной нервной системы / И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова, С.Н. Иллариошкин, Н.Н. Никольская // Наследственные болезни нервной системы. – М., Медицина, 1998. – С. 9–104.
10. Иллариошкин, С.Н. Молекулярные основы прогрессирующих мышечных дистрофий / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1998. – Т. 98, № 10. – С. 55-62.
11. Иллариошкин, С.Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование / С.Н. Иллариошкин. - М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 207 с.
12. Иллариошкин, С.Н. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов (обзор) / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова // Генетика. – 1995. – Т. 31. – С. 1478–1489.
13. Ильина, Н.А. К вопросу о состоянии нервно-мышечной передачи при миотонической болезни / Н.А. Ильина, М.В. Лукьянов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1966. – Т. 66, № 11. – С. 1631-1637.
14. Касаткина, Л.Ф. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний / Л.Ф. Касаткина, О.В. Гильванова. - М.: Научно-медицинская фирма «МБН», 2010. – 416 с.
15. Касаткина, Л.Ф. Клинико-электромиографический анализ больных с врожденной миотонией Томсена и дистрофической миотонией 1 типа / Л.Ф. Касаткина, О.В. Гильванова, Д.В. Сиднев // Клиническая неврология. – 2008. - № 3. – С. 15–18.
16. Ключиков, В.Н. Генетическая гетерогенность миотонической дистрофии / В.Н. Ключиков, И.З. Копшицер // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1983. - Т. 11, № 6. – С. 1641-1645.
17. Кузин, М.И. Миастения /М.И. Кузин, Б.М. Гехт. – М.: Медицина, 1996. – 224 с.

18. Лукьянов, М.В. Клиническая электромиография. История и перспективы / М.В. Лукьянов // Неврологический журнал. – 2013. –Т. 18, № 2. – С. 59-64.
19. Никитин, С.С. Электромиографические стадии денервационно-реиннервационного процесса при нервно-мышечных болезнях: необходимость ревизии / С.С. Никитин // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 16–24.
20. Николаев, С.Г. Атлас по электромиографии / С.Г. Николаев. - Иваново: «Нейрософт», 2015. – 448 с.
21. Россолимо, Г.И. Атрофическая миотония (к теории миопатий) / Г.И. Россолимо // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1901. - №5. – С. 956-970.
22. Руденская, Г.Е. Наследственные болезни нервной системы в российских и среднеазиатских популяциях: клинико-генетико-эпидемиологическое исследование: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.02.07 / Руденская Галина Евгеньевна. - М., 1998. – 35 с.
23. Руденская, Г.Е. Миотоническая дистрофия 2-го типа / Г.Е. Руденская, А.В. Поляков // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т. 6, № 2, С. 55-60.
24. Туник, В.Ф. Вегетативно-висцеральные нарушения у больных миотонической дистрофией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Туник Валерий Федорович. - Пермь, 2000. - 25 с.
25. Шнайдер, Н.А., Миотония: руководство для врачей / Н.А. Шнайдер, В.В. Шпраха, С.Ю. Никулина. - М.: НМФ МБН, 2005. – 256 с.
26. Юров, Б.В. Наследственные заболевания нервной системы в Воронежской области / Б.В. Юров, П.С. Бабкин, И.К. Кунакова // Тр. 2-го МОЛГМИ «Фенотипический полиморфизм и диагностика наследственных болезней человека». М., 1976. – Т. 71, № 4. – С. 20-21.
27. AAEM Glossary of Terms in Electrodiagnostic Medicine (Supplement) // Muscle Nerve. – 2001. – Vol. 24, Issue S10. – P. S1–S50.

28. Aminoff, M.J. The declining electrical response of muscle to repetitive nerve stimulation in myotonia / M.J. Aminoff, R.B. Layzer, S. Satya-Murti, A.I. Faden // *Neurology*. – 1977. – Vol. 27. - P. 812-16.
29. Angeard, N. Cognitive profile in childhood myotonic dystrophy type 1: is there a global impairment? / N. Angeard, M. Gargiulo, A. Jacquette [et al.] // *Neuromuscular Disorder*. – 2007. – Vol. 17, № 6. – P. 451-58.
30. Angeard, N. A new window on neurocognitive dysfunction in the childhood form of myotonic dystrophy type 1 (DM1) / N. Angeard, A. Jacquette, M. Gargiulo [et al.] // *Neuromuscular Disorder*. – 2011. – Vol. 21. – P. 468–76.
31. Aring, E. Ocular motor function in relation to gross motor function in congenital and childhood myotonic dystrophy type1 /E. Aring, A.B. Ekström, M. Tulinius, A. Sjöström // *Acta Ophthalmologica*. – 2012. - Vol. 90, № 4. – P. 369-74.
32. Arsenault, M.E. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions / M. E. Arsenault, C. Prevost, A. Lescault [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. – P. 1248-50.
33. Ashizawa, T. Characteristics of intergenerational contractions of the CTG repeat in myotonic dystrophy / T. Ashizawa, M. Anvret, M. Baiget [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 1994. – Vol. 54. – P. 414-23.
34. Ashizawa, T. Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy / T. Ashizawa, J.R. Dubel, Y. Harati // *Neurology*. – 1993. – Vol. 43. – P. 2674–678.
35. Ashizawa, T. Effects of the sex of myotonic dystrophy patients on the unstable triplet repeat in their affected off spring / T. Ashizawa, P.W. Dunne, P.A. Ward [et al.] // *Neurology*. – 1994. – Vol. 44. – P. 120-22.
36. Ashizawa, T. Myotonic dystrophy types 1 and 2 / T. Ashizawa, P.S. Sarkar // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2011. - Vol. 101. – P. 193-237.
37. Barchi, R.L. Phenotype and genotype in the myotonic disorders / R.L. Barchi // *Muscle Nerve*. – 1998. – Vol. 21. – P. 1119-1121.

38. Barchi, R.L. The pathophysiology of excitation in skeletal muscle / R.L. Barchi; In: G. Karpati, D. Hilton-Jones, R.C. Griggs editors // Disorders of voluntary muscle. - 7th ed. - Cambridge: Cambridge University Press, 2001. – P. 168-186.
39. Barkhaus, P.E. "Slow" myotonic discharges / P.E. Barkhaus, S.D. Nandedkar // Muscle Nerve. – 2006. – Vol. 34, № 6. – P. 799-800.
40. Bassez, G. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1 / G. Bassez, A. Lazarus, I. Desguerre [et al.] // Neurology. - 2004. – Vol. 63. – P. 1939-1941.
41. Basu, P. Haplotype analysis of genomic polymorphisms in and around the myotonic dystrophy locus in diverse populations of India / P. Basu, P.P. Majumder, S. Roychoudhury [et al.] // Hum. Genet. – 2001/ - Vol. 108. – P. 310–17.
42. Batten, F.E. Myotonia atrophica / F.E. Batten, H.P. Gibb // Brain. - 1909. – Vol. 32, № 2. – P. 187-205.
43. Becker, P.E. Paramyotonia congenita (Eulenburg). Fortschritte der Allgemeinen und Klinischen. Humangenetik, III / P.E. Becker. - Stuttgart: Thieme, 1970. – 134 p.
44. Becker, P.E. Myotonia congenita and syndromes associated with myotonia / P.E. Becker. - Stuttgart: Georg ThiemeVerlag, 1977. – 181 p.
45. Birnberger, K.L. Clinical and electrophysiological observations in patients with myotonic muscle disease and the therapeutic effect of N-propyl-ajmalin / K.L. Birnberger, R. Rudel, A. Struppler // J. Neurol. - 1975. – Vol. 210. – P. 99–110.
46. Bischoff, R. Enhancement of skeletal muscle regeneration / R. Bischoff, C. Heintz // Dev. Dyn. – 1994. – Vol. 201, №1. – P. 41-54.
47. Bogaard, J.M. Pulmonary function and resting breathing pattern in myotonic dystrophy / J. M. Bogaard, F.G. van der Meche', I. Hendriks, C. Ververs // Lung. – 1992. – Vol. 170. – P. 143-153.
48. Brook, J.D. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3-prime end of a transcript encoding a protein kinase family



- member / J.D. Brook, M.E. McCurrach, H.G. Harley [et al.] // *Cell*. – 1992. – Vol. 68. – P. 799-808.
49. Brown, J.C. Muscle weakness after rest in myotonic disorders: an electrophysiological study / J.C. Brown // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1974. – Vol. 37. – P. 1336-1342.
50. Brown, S.C. Biochemical and molecular basis of muscle disease / S.C. Brown, C. Jimenez-Mallebera; In: G. Karpati, D. Hilton-Jones, K. Bushby, R.C. Griggs editors // *Disorders of voluntary muscle*. - 8th ed. - Cambridge: Cambridge University Press, 2009. – P. 37-81.
51. Brugnani, R. A large cohort of myotonia congenital probands: novel mutations and a high-frequency mutation region in exons 4 and 5 of the CLCN1 gene / R. Brugnani, D. Kapetis, P. Imbrici [et al.] // *J. Hum. Genet.* – 2013. – Vol. 58, № 9, P. 581-7.
52. Brunner, H.G. Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele size on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM) / H.G. Brunner, H.T. Bruggenwirth, W. Nillesen [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 1993. – Vol. 53. – P. 1016-1023.
53. Bryant, S.H. Cable properties of external intercostal muscle fibres from myotonic and nonmyotonic goats / S.N. Bryant // *J. Physiol.* - 1969. – Vol. 204. – P. 539-550.
54. Bryant, S.H. Chloride conductance in normal and myotonic muscle fibres and the action of monocarboxylic aromatic acids / S.N. Bryant, A. Morales-Aguilera // *J. Physiol.* – 1971. – Vol. 219. – P. 367-383.
55. Burge, J.A. Novel insights into the pathomechanisms of skeletal muscle channelopathies / J.A. Burge, M. G. Hanna // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 62-9.
56. Burke, D. An analysis of myotonia in paramyotonia congenital / D. Burke, N.F. Skuse, A.K. Lethlean // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*/ - 1974. – Vol. 37. – P. 900-906.

57. Buxton, J. Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy / J. Buxton, P. Shelbourne, J. Davies [et al.] // *Nature*. – 1992. – Vol. 355. – P. 547-548.
58. Campbell, C. Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation duration and outcome / C. Campbell, R. Sherlock, P. Jacob, M. Blayney // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 113. – P. 811-816.
59. Carrell, S.T. Dmpk gene deletion or antisense knockdown does not compromise cardiac or skeletal muscle function in mice / S.T. Carrell, E.M. Carrell, D. Auerbach [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2016. – Vol. 25, № 19. – P. 4328–4338.
60. Ceccarelli, M. Clinical and electrophysiological reports in a case of early onset myotonia congenita (Thomsen's disease) successfully treated with mexiletine / M. Ceccarelli, B. Rossi, G. Siciliano [et al.] // *Acta Paediatr.* -1992. – Vol. 81, № 5. – P. 453-5.
61. Cerghet, M. Homozygous myotonic dystrophy with craniosynostosis / M. Cerghet, D. Tapos, F.J. Serajee, A.H. Mahbubul Huq // *J Child Neurol.* – 2008. – Vol. 23, № 8. – P. 930-3.
62. Chebel, S. Cardiac involvement in Steinert's myotonic dystrophy / S. Chebel, K. Ben Hamda, A. Boughammoura [et al.] // *Rev. Neurol (Paris)*. - 2005. – Vol. 161. – P. 932-939.
63. Chen, M.F. Chloride conductance in mouse muscle is subject to post-transcriptional compensation of functional Cl<sup>-</sup>-channel 1 gene dosage / M.F. Chen, R. Niggeweg, P.A. Laizzo [et al.] // *J. Physiol.* – 1997. – Vol. 504. – P. 75-81.
64. Chinnery, P.F. Normokalemic periodic paralysis revisited: does it exist? / P.F. Chinnery, T.J. Walls, M.G. Hanna [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2002. – Vol. 52. – P. 251-252.
65. Choudhary, P. Structural and electrical cardiac abnormalities are prevalent in asymptomatic adults with myotonic dystrophy / P. Choudhary, R. Nandakumar, H. Greig [et al.] // *Heart*. – 2016. – Vol. 102, № 18. – P. 1472-8.

66. Cleland, J.C. Treatment of Neuromuscular Channelopathies: Current Concepts and Future Prospects / J.C. Cleland, R.C. Griggs // The American Society for Experimental Neuro Therapeutics. – 2008. – Vol. 5. – P. 607-612.
67. Chrestian, N. Myotonia congenital – a cause of muscle weakness and stiffness / N. Chrestian, J. Puymirat, J.P. Bouchard, N. Dupré // Nat. Clin. Pract. Neurol. – 2006. – Vol. 2, № 7. – P. 393-9.
68. Cobo, A.M. Frequency of myotonic dystrophy gene carriers in cataract patients / A.M. Cobo, J.J. Poza, A. Blanco A. [et al.] // J. Med. Genet. – 1996. – Vol. 33. – P. 221-223.
69. Colding-Jorgensen, E. Phenotypic variability in myotonia congenital / E. Colding-Jorgensen // Muscle Nerve. – 2005. – Vol. 32. – P. 19-34.
70. Colding-Jorgensen, E. Decrement of compound muscle action potential is related to mutation type in myotonia congenital / E. Colding-Jorgensen, M. Duno, M. Schwartz [et al.] // Muscle Nerve. – 2003. – Vol. 27. – P. 449–55.
71. Conravey, A. Myotonia Congenita and Myotonic Dystrophy / A. Conravey, L. Santana-Gould // Surveillance and Management Current Treatment Options in Neurology. – 2010. – Vol. 12. – P. 16-28.
72. Cudia, P. Effects of Functional Electrical Stimulation Lower Extremity Training in Myotonic Dystrophy Type I: A Pilot Controlled Study / P. Cudia, L. Weis, A. Baba [et al.] // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 2016. – Vol. 95, № 11. – P. 809–817.
73. Dai, L. Clinical and genetic features of Schwartz-Jampel syndrome in a Chinese child: case report and literature review / L. Dai L, F. Fang, Y. Huang [et al.] // Zhonghua. Er. Ke. Za. Zhi. – 2015. – Vol. 53, № 11. – P. 855-9.
74. Day, J.W. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum / J.W. Day, K. Ricker, J.F. Jacobsen [et al.] // Neurology. - 2003. – Vol. 60. – P. 657-664.
75. De Antonio, M. French Myotonic Dystrophy Clinical Network. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study

- with implications for disease classification / M. De Antonio, C. Dogan, D. Hamroun [et al.] // *Rev Neurol (Paris)*. 2016. – Vol. 172, № 10. – P. 572-580.
76. Drenthen, J. Limb temperature and nerve conduction velocity during warming with hot water blankets / J. Drenthen, J.H. Blok, E.B.M. Dudok van Heel, G.H. Visser // *J. Clin. Neurophysiol.* – 2008. – Vol. 25. – P. 104-110.
77. Dello Russo, A. Widespread electroanatomic alterations of right cardiac chambers in patients with myotonic dystrophy type 1 / A. Dello Russo, G. Pelargonio, Q. Parisi // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 34 - 40.
78. Deymeer, F. Transient Weakness and Compound Muscle Action Potential Decrement in Myotonia Congenita / F. Deymeer, S. Cakirkaya, P. Serdaroglu [et al.] // *Muscle. Nerve.* – 1998. – Vol. 21. – P. 1334-337.
79. Drost, G. Myotonic discharges discriminate chloride from sodium muscle channelopathies / G. Drost, B.C. Stunnenberg, J. Trip [et al.] // *Neuromuscular Disorders.* – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 73–80.
80. Dupré, N. Clinical, electrophysiologic, and genetic study of non-dystrophic myotonia in French-Canadians / N. Dupré, N. Chrestian, J.P. Bouchard [et al.] // *Neuromuscular Disorders.* – 2009. – Vol. 19. – P. 330-334.
81. Durelli, L. The quantification of myotonia. A problem in the evaluation of new antimyotonic drugs / L. Durelli, R. Mutani, S. Piredda [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 1983. – Vol. 59. – P. 167-173.
82. Echenne, B. Myotonic dystrophy type I in childhood. Long-term evolution in patients surviving the neonatal period / B. Echenne, A. Rideau, Roubertie [et al.] // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 210-23.
83. Ekström, A.B. Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1: a study of 55 individuals with congenital and childhood forms / A.B. Ekström, L. Hakenäs-Plate, M. Tulinius, E. Wentz // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2009. – Vol. 51, № 12. – P. 982-90.
84. Erb, W. Die Thomsen'sche Krankheit / W. Erb. – Leipzig: *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1889. – 529 p.

85. Eulenburg, A. Über einer familiare durch 6 Generationen verfolgbare Form kongenitaler Paramyotonie / A. Eulenburg // *Neurol. Zbl.* – 1886. – Vol. 5. – P. 265-272.
86. Fialho, D. Chloride channel myotonia: exon 8 hot-spot for dominant-negative interactions / D. Fialho, S. Schorge, U. Pucovska [et al.] // *Brain.* – 2007. – Vol. 130. – P. 3265-74.
87. Finsterer, J. Alopecia as a prominent feature of myotonic dystrophy type 1 / J. Finsterer, J. Fellingner // *Rev. Invest. Clin.* – 2011. – Vol. 63, № 3. – P. 322-4.
88. Finsterer, J. Myotonic dystrophies: clinical presentation, pathogenesis, diagnostics and therapy / J. Finsterer, S. Rudnik-Schöneborn // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 2015. – Vol. 83, № 1. – P. 9-17.
89. Fontaine, B. Primary periodic paralysis and muscle sodium channel / B. Fontaine // *Adv. Nephrol. Necker. Hosp.* – 1994. – Vol. 23. – P. 191-197.
90. Fontaine, B. Muscle ion channelopathies and related disorders / B. Fontaine, M.C. Hanna; In: George Karpati [et al.] editors // *Disorders of Voluntary Muscle.* – 8-th edition. – Cambridge: Cambridge University Press, 2010. – 416 p.
91. Fontaine, B. Muscle channelopathies and related diseases / B. Fontaine // *Handb. Clin. Neurol.* – 2013. – Vol. 113. – P. 1433-6.
92. Fournier, E. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies / E. Fournier, M. Arzel, D. Sternberg [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2004. – Vol. 56. – P. 650-61.
93. Fournier, E.M. Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia / E.M. Fournier, K. Viala, H. Gervais [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2006. – Vol. 60. – P. 356-65.
94. Fu, Y.-H. Decreased expression of myotonin-protein kinase messenger RNA and protein in adult form of myotonic dystrophy / Y.-H. Fu, D.L. Friedman, S. Richards [et al.] // *Science.* – 1993. – Vol. 260. – P. 235-238.

95. Fu, Y.H. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy / Y.H. Fu, A. Pizzuti, R.G. Fenwick [et al.] // *Science*. - 1992. - Vol. 255. - P. 1256-58.
96. Fusco, C. New phenotype and neonatal onset of sodium channel myotonia in a child with a novel mutation of SCN4A gene / C. Fusco, D. Frattini, G.G. Salerno [et al.] // *Brain Dev.* - 2015. - Vol. 37, № 9. - P. 891-3.
97. Garrott, H.M. Recurrent posterior capsular opacification and capsulorhexis contracture after cataract surgery in myotonic dystrophy / H.M. Garrott, M.J. Walland, J. O'Day // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* - 2004. - Vol. 32. - P. 653-55.
98. Gaul, C. Subtle cognitive dysfunction in adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2) / C. Gaul, T. Schmidt, G. Windisch [et al.] // *Neurology*. - 2006. - Vol. 67. - P. 350-352.
99. Goldman, A. Founder effect in the prevalence of myotonic dystrophy in South Africans: molecular studies / A. Goldman, A. Krause, M. Ramsay, T. Jenkins // *Am. J. Hum. Genet.* - 1996. - Vol. 59. - P. 445-452.
100. Gregor, A. and Schilder, P. // *Ztsch. ges. Neurol. Psych.* - 1913. - Vol. 17. - P. 206.
101. Groh, W.J. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1 / W.J. Groh, M.R. Groh, C. Saha [et al.] // *N Engl. J Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 2688-2697.
102. Haass, A. Clinical study of paramyotonia congenita with and without myotonia in a warm environment / A. Haass, K. Ricker, R. Rudel [et al.] // *Muscle & Nerve*. - 1981. Vol. 4. - P. 388-395.
103. Hahn, C. Myotonic disorders: A review article / C. Hahn, M.K. Salajegheh // *Iran J Neurol.* - 2016. - Vol. 15, № 1. - P. 46-53.
104. Hanostia, P. Hypersomnia associated with alveolar hypoventilation in myotonic dystrophy / P. Hanostia, D. Frenz // *Neurology*. - 1981. - Vol. 31. - P. 1336-1337.

105. Harley, H.G. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy / H.G. Harley, J.D. Brook, S.A. Rundle [et al.] // *Nature*. – 1992. – Vol. 355. – P. 545-546.
106. Harper, P.S. *Myotonic Dystrophy (The Facts Series)* / P.S. Harper. - 2nd Edition. – New York: Oxford University Press, 2009. – 128 p.
107. Harper, P.S. *Myotonic dystrophy* / P.S. Harper. - 3rd edn. - London: Saunders, 2001. – 448 p.
108. Harper, P.S. *Myotonic dystrophy: present management, future therapy* / P.S. Harper, B. Van Engelen, B. Eymard, D.E. Wilcox. - New York: Oxford University Press, 2004. – 251 p.
109. Heatwole, Ch.R. *The Nondystrophic Myotonias* / Ch. R. Heatwole, R.T. Moxley III // *Neurotherapeutics*. – 2007. – Vol. 4, № 2. – P. 238-51.
110. Hehir, M.K. *Electrodiagnosis of myotonic disorders* / M. K. Hehir, E.L. Logigian // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N Am.* - 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 209-20.
111. Heine, R. A novel SCN4A mutation causing myotonia aggravated by cold and potassium / R. Heine, U. Pika, F. Lehmann-Horn // *Hum. Mol. Genet.* – 1993. – Vol. 2. – P. 1349-1353.
112. Hilbert, J.E. 3rd. *Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy* / J.E. Hilbert, T. Ashizawa, J.W. Day [et al.] // *J Neurol.* -2013. – Vol. 260, № 10. – P. 2497-504.
113. Ho, G. *Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions* // G. Ho, M. Cardamone, M. Farrar // *World J Clin. Pediatr.* – 2015. – Vol. 4, № 4. – P. 66-80.
114. Hoffman, E. P. *Overexcited or Inactive: Ion Channels in Muscle Diseases* / E.P Hoffman, F. Lehmann-Horn, R. Rüdel // *Cell*. – 1995. – Vol. 80. – P. 681 - 686.
115. Hoffman, E.P. *Mexiletine for Treatment of Myotonia. A Trial Triumph for Rare Disease Networks* / E.P. Hoffman, H. J. Kaminski // *Editorial. JAMA*. – 2012. – Vol. 308, № 13. – P. 1377-78.

116. Hogan, K. Cloning of the human skeletal muscle alpha-1 subunit of the dihydropyridine-sensitive L-type calcium channel (CACNL1A3) / K. Hogan, P.A. Powers, R.G. Gregg // *Genomics*. – 1994. – № 24. – P. 608-609.
117. Illarioshkin, S.N. Refined genetic location of the chromosome 2p-linked progressive muscular dystrophy gene / S.N. Illarioshkin, H. Tanaka, S. Tsuji, I.A. Ivanova-Smolenskaya, V.V. Poleshchuk, E.D. Markova // *Genomics*. – 1997. – Vol. 42, №2. – P. 345-348.
118. Imbrici, P. Multidisciplinary study of a new CIC-1 mutation causing myotonia congenita: a paradigm to understand and treat ion channelopathies / P. Imbrici, C. Altamura, G.M. Camerino [et al.] // *FASEB J*. – 2016. – Vol. 30, № 10. – P. 3285-3295.
119. Imbrici, P. CIC-1 chloride channels: state-of-the-art research and future challenges / P. Imbrici, C. Altamura, M. Pessia [et al.] // *Front Cell Neurosci*. – 2015. – Vol. 9. – P. 156.
120. Jaaskelainen, S.K. Electrophysiological findings in X-linked myopathy with excessive autophagy / S.K. Jaaskelainen, V.C. Juel, B. Udd [et al.] // *Ann Neurol*. – 2002. – Vol. 51. – P. 648-652.
121. Joseph, J.T. Congenital myotonic dystrophy pathology and somatic mosaicism / J.T. Joseph, C.S. Richards, D.C. Anthony [et al.] // *Neurology*. – 1997. – Vol. 49. – P. 1457-1460.
122. Jurkat-Rott, K. Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies / K. Jurkat-Rott, F. Lehmann-Horn // *J. Clin. Invest*. – 2005. – Vol. 115. – P. 2000-2009.
123. Jurkat-Rott, K. Teaching course: ion channelopathies in neurology / K. Jurkat-Rott, H. Lerche, N. Mitrovic, F. Lehmann-Horn // *J. Neurol*. – 1999. – Vol. 246. – P. 758-763.
124. Kantola, M. Familial hypokalaemic periodic paralysis in Finland / M. Kantola, L.T. Tarssanen // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – Vol. 1992. – 55. – P. 322-324.



125. Kato, H. A case of non-dystrophic myotonia with concomitant mutations in the SCN4A and CLCN1 genes / H. Kato, Y. Kokunai, C. Dalle [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2016. – Vol. 369. – P. 254-8.
126. Kimura, J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle* / J. Kimura. - Oxford: Oxford University Press, 2013. – 1176 p.
127. Koch, M.C. The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia / M.C. Koch, K. Steinmeyer, C. Lorenz [et al.] // *Science.* – 1992. – Vol. 257. – P. 797-800.
128. Kurihara, T. New classification and treatment for myotonic disorders / T. Kurihara // *Intern. Med.* – 2005. – Vol. 44, № 10. – P. 1027-32.
129. Laberge, L. Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy / L. Laberge, P. Begin, J. Montplaisir, J.J. Mathieu // *Sleep Res.* – 2004. – Vol. 13. – P. 95-100.
130. Laberge, L. Daytime sleepiness and myotonic dystrophy // L. Laberge, C. Gagnon, Y. Dauvilliers // *Cur.r Neurol. Neurosci. Rep.* – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 340.
131. Lacomis, D. Fluctuating clinical myotonia and weakness from Thomsen's disease occurring only during pregnancies / D. Lacomis, J.T. Gonzales, M.J. Giuliani // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 1999. – Vol. 101. – P. 133-136.
132. Lambert, E.H. Stage of neuromuscular paralysis in myotonia / E.H. Lambert, C.H. Millikan, I.M. Eaton // *Am. J. Physiol.* – 1952.- Vol. 171. – P. 741.
133. Lazarus, A. Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy / A. Lazarus, J. Varin, Z. Ounnoughene [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1041-1046.
134. Lehmann-Horn, F. Myotonia levior is a chloride channel disorder / F. Lehmann-Horn, V. Mailander, R. Heine, A.L. George // *Hum. Molec. Genet.* – 1995. – Vol. 4. – P. 1397-1402.
135. Lehmann-Horn, F. Nondystrophic myotonias / F. Lehmann-Horn, R. Rüdell, K. Jurkat-Rott; In: D.L. Rimoin, R.E. Pyeritz, B.R. Korf editors // *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics.* - 6th edition / Chapter 129

- (Hereditary Muscle Channelopathies). – San Diego: Elsevier Science, 2013. – P. 4-7.
136. Lehmann-Horn, F. Nondystrophic myotonias and periodic paralyses / F. Lehmann-Horn, R. Rüdel, K. Jurkat-Rott; In: A.G. Engel, C. Franzini-Armstrong editors // *Myology*. - third edition. - New York: Mc Graw-Hill company, 2004. – P. 1257-1300.
  137. Lin, X. Failure of MBNL1-dependent postnatal splicing transitions in myotonic dystrophy / X. Lin, J.W. Miller, A. Mankodi [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2006. – Vol. 15. – P. 2087-97.
  138. Lindsley, D.B. An electromyographic study of myotonia / D.B. Lindsley, E.C. Curnen // *Arch. Neurol. Psychiatry.* – 1936. – Vol. 35, № 2. – P. 253-269.
  139. Liquori, C.L. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9 / C.L. Liquori, K. Ricker, M.L. Moseley [et al.] // *Science.* – 2001. – Vol. 293. – P. 864-67.
  140. Logigian, E.L. Severity, type and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy / E.L. Logigian, E. Ciafaloni, L.C. Quinn [et al.] // *Muscle. Nerve.* – 2007. – Vol. 35. – P. 479-485.
  141. López de Munain, A. Influence of the sex of the transmitting grandparent in congenital myotonic dystrophy / A. López de Munain, A.M. Cobo, J.J. Poza [et al.] // *J. Med. Genet.* – 1995. – Vol. 32. – P. 689-691.
  142. Lossin, C. Myotonia Congenita / C. Lossin, A.L. George // *Adv. Genet.* – 2008. – Vol. 63. – P. 25-55.
  143. Lueck, J.D. Muscle chloride channel dysfunction in two mouse models of myotonic dystrophy / J.D. Lueck, A. Mankodi, M.S. Swanson [et al.] // *J. Gen. Physiol.* – 2007. – Vol. 129. – P. 79-94.
  144. Maas, O. The identity of myotonia congenital (Thomsen's disease), dystrophia myotonica (myotonia atrophica) and paramyotonia / O. Maas, A.S. Paterson // *Brain.* – 1939. – Vol. 62. – P. 198-212.

145. Machuca-Tzili, L. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review / L. Machuca-Tzili, D. Brook, D. Hilton-Jones // *Muscle. Nerve.* – 2005. – Vol. 32, № 1. – P. 1-18.
146. Magana, J.J. Perspectives on gene therapy in myotonic dystrophy type 1 / J.J. Magana, B. Cisneros // *J. Neurosci. Res.* – 2011. – Vol. 89. – P. 275 - 285.
147. Mankodi, A. Myotonic disorders. Review Article / A. Mankodi // *Neurol. India.* – 2008. – Vol. 56, №3.- P. 298-304.
148. Mankodi, A. Ribonuclear inclusions in skeletal muscle in myotonic dystrophy types 1 and 2 / A. Mankodi, P. Teng-Umnuay, M. Krym [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2003. – Vol. 54, P. 760-68.
149. Marchini, C. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy / C. Marchini, R. Lonigro, L. Verriello [et al.] // *Clin. Genet.* – 2000. – Vol. 57. – P. 74–82.
150. Mankodi, A. Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of ClC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy / A. Mankodi, M.P. Takahashi, H. Jiang [et al.] // *Mol. Cell.* – 2002. – Vol. 10. - P. 35-44.
151. Martorell, L. Germline mutational dynamics in myotonic dystrophy type 1 males: allele length and age effects / L. Martorell, J. Gamez, M.L. Cayuela [et al.] // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62. – P. 269-74.
152. Mathieu, J. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy / J. Mathieu, P. Allard, G. Gobeil [et al.] // *Neurology.* – 1997. – Vol. 49. – P. 1646-1650.
153. Mathieu, J. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy / J. Mathieu, P. Allard, L. Potvin [et al.] // *Neurology.* – 1999. – Vol. 52. – P. 1658-62.
154. Matthews, E. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment / E. Matthews, D. Fialho, S.V. Tan [et al.] // *Brain.* – 2010. – Vol. 133, Pt. 1. – P. 9-22.

155. McComas, A.J. Incidence, severity, and time-course of motoneurone dysfunction in myotonic dystrophy: their significance for an understanding of anticipation / A.J. McComas, R.E. Sica, K. Toyonaga // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1978. – Vol. 41. – P. 882-893.
156. McManis, P.G. The exercise test in periodic paralysis / P.G. McManis, E.H. Lambert, J.R. Daube // *Muscle. Nerve*. – 1986. – Vol. 9. – P. 704-710.
157. Meola, G. A family with an unusual myotonic and myopathic phenotype and no CTG expansion (proximal myotonic myopathy syndrome): a challenge for future molecular studies / G. Meola, V. Sansone, S. Radice [et al.] // *Neuromuscul. Disord*. – 1996. – Vol. 6. – P. 143-150.
158. Michel, P. Comparative efficacy of repetitive nerve stimulation, exercise, and cold in differentiating myotonic disorders / P. Michel, D. Sternberg, P.Y. Jeannet [et al.] // *Muscle. Nerve*. – 2007. – Vol. 36. – P. 643-50.
159. Miller, T.M. Differential diagnosis of myotonic disorders / T.M. Miller // *Muscle. Nerve*. – 2008. – Vol. 37. – P. 293-9.
160. Miller, T.M. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses / T.M. Miller, M.R. Dias Da Silva, H.A. Miller [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63. – P. 1647-1655.
161. Minnerop, M. The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease / M. Minnerop, B. Weber, J.C. Schoene-Bake [et al.] // *Brain*. – 2011. – Vol. 134. – P. 3527-43.
162. Modoni, A. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 / A. Modoni, G. Silvestri, M.G. Pomponi [et al.] // *Arch. Neurol*. – 2004. – Vol. 61. – P. 1943-1947.
163. Modoni, A. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal follow-up study / A. Modoni, G. Silvestri, M.G. Vita [et al.] // *J. Neurol*. – 2008. – Vol. 255, № 11. – P. 1737-42.
164. Morales, F. Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity /

- F. Morales, J.M. Couto, C.F. Higham [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2012. – Vol. 21, № 16. – P. 3558–67.
165. Morales, F. A polymorphism in the MSH3 mismatch repair gene is associated with the levels of somatic instability of the expanded CTG repeat in the blood DNA of myotonic dystrophy type 1 patients / F. Morales, M. Vásquez, C. Santamaría [et al.] // *DNA Repair. (Amst).* – 2016. – Vol. 40. – P. 57-66.
166. Morgenlander, J.C. Spontaneous EMG activity in the extensor digitorum brevis and abductor hallucis muscles in normal subjects / J.C. Morgenlander, D.B. Sanders // *Muscle. Nerve.* – 1994. – Vol. 17. – P. 1346-1347.
167. Munteanu, I. Electrophysiology extends the phenotypic spectrum of X-linked myopathy with excessive autophagy / I. Munteanu, C.A. Ackerley, G.N. Mnatzakanian [et al.] // *Neurology.* – 2005. – Vol. 64. – P. 927-928.
168. Musova, Z. Highly unstable sequence interruptions of the CTG repeat in the myotonic dystrophy gene / Z. Musova, R. Mazanec, A. Krepelova [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2009. – Vol. 149A, № 7. – P. 1365-1374.
169. Nagamitsu, S. A ‘dystrophic’ variant of autosomal recessive myotonia congenita caused by novel mutations in the CLCN1 gene / S. Nagamitsu, T. Matsuura, M. Khajavi [et al.] // *Neurology.* – 2000. – Vol. 55. – P. 1697-1703.
170. Nakamori, M. Splicing biomarkers of disease severity in myotonic dystrophy / M. Nakamori, K. Sobczak, A. Puwanant [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2013. – Vol. 74. – P. 862-872.
171. Nakano, S. Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. I. Light and electron microscopy analysis of 10 cases / S. Nakano, A.G. Engel, A.J. Waclawik [et al.] // *J. Neuropath. Exp. Neurol.* – 1996. – Vol. 55. – P. 549-562.
172. Nam, T.S. An algorithm for candidate sequencing in non-dystrophic skeletal muscle channelopathies / T.S. Nam, C. Lossin, D.U. Kim [et al.] // *J. Neurol.* – 2013. – Vol. 260, № 7. – P. 1770-7
173. Nguyen, C.E. Myotonic dystrophy type 1 / C.E. Nguyen, C. Campbell // *CMAJ.* – 2016. – Vol. 188, № 14. – P. 1033.

174. Nicole, S. 102nd ENMC International Workshop on Schwartz-Jampel syndrome, 14–16 December, 2001, Naarden, The Netherlands / S. Nicole, H. Topaloglu, B. Fontaine // *Neuromuscul. Disord.* – 2003. – Vol. 13. – P. 347–351.
175. O'Brien, T.A. Course, prognosis and complications of childhood-onset myotonic dystrophy / T.A. O'Brien, P.S. Harper // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1984. – Vol. 26. – P. 62–67.
176. Ørngreen, M.C. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1 / M.C. Ørngreen, P. Arlien-Søborg, M. Duno [et al.] // *J. Neurol.* – 2012. – Vol. 259. – P. 912–920.
177. Papadimas, G.K. Phenotypic variability and molecular genetics in proximal myotonic myopathy / G.K. Papadimas, K. Kekou, C. Papadopoulos [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2015. – Vol. 51, № 5. – P. 686-91.
178. Peric, S. Hypogonadism and erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1 / S. Peric, T. Nisic, M. Milicev [et al.] // *Acta. Myol.* – 2013. – Vol. 32, № 2. – P. 106-9.
179. Peter, K. Mutations of HCLC-1 channel without functional defects cause myotonia-congenita by impaired surface membrane insertion: a new approach combining electrophysiology with single cell fluorescence measurements / K. Peter, D. Sternberg, M. Fischer, C. Fahlke // *Acta. Physiol.* – 2011. – Vol. 201, Suppl. – P. 682.
180. Platt, D. Skeletal muscle channelopathies: new insights into the periodic paralyses and nondystrophic myotonias / D. Platt, R. Griggs // *Curr. Opin. Neurol.* – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 524-31.
181. Portaro, S. Clinical, molecular, and functional characterization of CLCN1 Mutations in three families with recessive myotonia congenital / S. Portaro, C. Altamura, N. Licata [et al.] // *Neuromolecular Med.* – 2015. – Vol. 17. – P. 285–96.
182. Poussel, M. Lack of correlation between the ventilatory response to CO<sub>2</sub> and lung function impairment in myotonic dystrophy patients: evidence for a dysregulation

- at central level / M. Poussel, C. Thil, P. Kaminsky, M. Mercy [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 2015. – Vol. 25, № 5. – P. 403-8.
183. Pratte, A. Anticipation in myotonic dystrophy type 1 parents with small CTG expansions / A. Pratte, C. Prévost, J. Puymirat, J. Mathieu // *Am. J. Med. Genet.* – 2015. – Vol. 167A, № 4. – P. 708-14.
184. Preston, D.C. *Electromyography and Neuromuscular Disorders* / D.C. Preston, B.E. Shapiro. – 3-rd edition. – London: Elsevier Inc., 2013. – 664.
185. Ptáček, L.J. Sodium channel mutations in acetazolamide-responsive myotonia congenita, paramyotonia congenita, and hyperkalemic periodic paralysis / L.J. Ptáček, R. Tawil, R.C. Griggs [et al.] // *Neurology.* – 1994. – Vol. 44, № 8. – P. 1500-3.
186. Raheem, O. New immunohistochemical method for improved myotonia and chloride channel mutation diagnostics / O. Raheem, S. Penttilä, T. Suominen [et al.] // *Neurology.* – 2012. – Vol. 79, № 22. – P. 2194-200.
187. Rakocević-Stojanović, V. Intergenerational changes of CTG repeat depending on the sex of the transmitting parent in myotonic dystrophy type 1 / V. Rakocević-Stojanović, D. Savić, S. Pavlović [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2005. – Vol. 12, № 3. – P. 236-7.
188. Ranum, L.P. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus / L.P. Ranum, P.F. Rasmussen, K.A. Benzow [et al.] // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 19. – P. 196–198.
189. Reed, U.C. Autosomal recessive nondystrophic myotonia. Report of a case with unusual clinical course / U.C. Reed, S.K. Marie, M.W. Brotto [et al.] // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 1995. – Vol. 53, № 1. – P. 114-7.
190. Ricker, K. Vergleich myotoner Entladungen bei Myotonia congenital und Dystrophia myotonica / K. Ricker, H. M. Meinck // *Z. Neurol.* – 1972. – Vol. 201. – P. 62—72.

191. Ricker, K. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts / K. Ricker, M.C. Koch, F. Lehmann-Horn // *Neurology*. – 1994. – Vol. 44. – P. 1448-1452.
192. Ricker, K. Myotonia fluctuans. A third type of muscle sodium channel disease / K. Ricker, R.T. 3rd Moxley, R. Heine, F. Lehmann-Horn // *Arch. Neurol.* – 1994. – Vol. 51. – P. 1095-1102.
193. Romeo, V. Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2 / V. Romeo, E. Pegoraro, C. Ferrati [et al.] // *J. Neurol.* – 2010. – Vol. 257. – P. 1246–1255.
194. Ronnblom, A. Gastric emptying in myotonic dystrophy / A. Ronnblom, S. Andersson, P.M. Hellstrom, A. Danielsson // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32. – P. 570–574.
195. Rossi, B. Repetitive nerve stimulation in the differential diagnosis of congenital myotonia / B. Rossi, A. Rossi, F. Sartucci // *Ital. J. Neurol. Sci.* – 1984. – Vol. 5. – P. 385–390.
196. Rudel, R. Paramyotonia, potassium-aggravated myotonias and periodic paralyses. 37th ENMC International Workshop, Naarden, The Netherlands, 8–10 December 1995 / R. Rudel, F. Lehmann-Horn // *Neuromuscul. Disord.* – 1997. – Vol. 7. – P. 127–132.
197. Rüdél, R. Transient Weakness and Altered Membrane Characteristic in Recessive Generalized Myotonia (Becker) / R. Rüdél, K. Ricker, F. Lehmann-Horn // *Muscle Nerve*. – 1988. – Vol. 11. – P. 202–211.
198. Saleem, R. Phenotypic heterogeneity in skeletal muscle sodium channelopathies: A case report and literature review / R. Saleem, G. Setty, A. Khan [et al.] // *J. Pediatr. Neurosci.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 138-40.
199. Salehi, L.B. Risk prediction for clinical phenotype in myotonic dystrophy type 1: data from 2,650 patients / L.B. Salehi, E. Bonifazi, E. Di Stasio [et al.] // *Genet. Test.* – 2007. – Vol. 11. – P. 84–90.



200. Saperstein, D.S. Muscle channelopathies / D.S. Saperstein // *Semin. Neurol.* – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 260–9.
201. Sanger, F. Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA / F. Sanger, G.M. Air, B.G. Barrel [et al.] // *Nature.* – 1977. – Vol. 265, № 5596. – P. 687-695.
202. Sansone, V.A. The Dystrophic and Nondystrophic Myotonias / V.A. Sansone // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 1889-1915.
203. Savkur, R.S. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy / R.S. Savkur, A.V. Philips, T.A. Cooper // *Nat. Genet.* – 2001. – Vol. 29. – P. 40–47.
204. Schwartz, O. Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy / O. Schwartz, R.S. Jampel // *Arch. Ophthalmol.* – 1962. – Vol. 68. – P. 52-57.
205. Shaw, D.J. Genomic organization and transcriptional units at the myotonic dystrophy locus / D.J. Shaw, M. McCurrach, S.A. Rundle [et al.] // *Genomics.* – 1993. – Vol. 18. – P. 673-679.
206. Spaans, F. Schwartz–Jampel syndrome: I. Clinical, electromyographic, and histologic studies / F. Spaans, P. Theunissen, A.D. Reekers [et al.] // *Muscle Nerve.* – 1990. – Vol. 13. – P. 516–527.
207. Statland, J.M. Mexiletine for Symptoms and Signs of Myotonia in Non-Dystrophic Myotonia: A Randomized Controlled Trial / J.M. Statland, B.N. Bundy, Y. Yunxia Wang [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308, № 13. – P. 1357–1365.
208. Steinert, H. Uber das klinische und anatomische bild des muskelschwundes der myotoniker / H. Steinert // *Dtsch. Z. Nervenheilk.* – 1909. – Vol. 37. – P. 38.
209. Steinmeyer, K. Primary structure and functional expression of a developmentally regulated skeletal muscle chloride channel / K. Steinmeyer, C. Ortland, T.J. Jentsch // *Nature.* – 1991. – Vol. 354. – P. 301–304.
210. Streib, E.W. Transient paresis in myotonic syndromes: a simplified electrophysiologic approach / E.W. Streib, S.F. Sun, T. Yarkowski // *Muscle&Nerve.* – 1982. – Vol. 5. – P. 719-723.

211. Streib, E.W. AAEE minimonograph #27: Differential diagnosis of myotonic syndromes / E.W. Streib // *Muscle&Nerve*. – 1987. – Vol.10. – P. 603-615.
212. Streib, E.W. Paramyotonia congenital / E.W. Streib // *Semin. Neurol.* – 1991. – Vol. 11. – P. 249-257.
213. Sun, C. Spectrum of CLCN1 mutations in patients with myotonia congenita in northern Scandinavia / C. Sun, L. Tranebjaerg, T. Torbergesen [et al.] // *Europ. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 9. – P. 903-909.
214. Sun, C. Myotonia congenital and myotonic dystrophy in the same family: coexistence of a *CLCN1* mutation and expansion in the CNBP (*ZNF9*) gene / C. Sun, M. Van Ghelue, L. Tranebjaerg [et al.] // *Clin. Genet.* – 2011. – Vol. 80, № 6. – P. 574-80.
215. Szmids-Salkowska, E. Does quantitative EMG differ myotonic dystrophy type 2 and type 1? / E. Szmids-Salkowska, M. Gawel, A. Lusakowska [et al.] // *Journal of Electromyography and Kinesiology*. – 2014. – Vol. 24. – P. 755–761.
216. Tan, S.V. Refined exercise testing can aid DNA-based diagnosis in muscle channelopathies / S.V. Tan, E. Matthews, M. Barber [et al.] // *Ann. Neurol* – 2011. – Vol. 69. – P. 328–40.
217. The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC), New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54. – P. 1218–21.
218. Theadom, A. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review / A. Theadom, M. Rodrigues, R. Roxburgh [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2014. – Vol 43, № 3-4. – P. 259-68.
219. Thomasen, E. Myotonia: Thesis ... Aarhus: Universitetsforlaget i Aarhus: E Thomasen. – Copenhagen. 1948. – 251.
220. Thomsen, J. Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von ererbter physischer Disposition (*Ataxia muscularis?*) / J. Thomsen // *Archiv. Psychiatr. Nervenkrankheit*. – 1875–1876. – Vol. 6. – P. 702–18.

221. Thornton, C.A. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion / C.A. Thornton, R.C. Griggs, R.T., III. Moxley // *Ann. Neurol.* – 1994. – Vol. 35. – P. 269-272.
222. Trip, J. Redefining the non-dystrophic myotonic syndromes: Thesis ... of a doctoral degree medical sciences: Trip Jeroen. – Netherlands., 2010. – 178.
223. Trip, J. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes / J. Trip, G. Drost, H.B. Ginjaar [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 80, № 6. – P. 647-52.
224. Trip, J. In tandem analysis of *CLCN1* and *SCN4A* greatly enhances mutation detection in families with non-dystrophic myotonia / J. Trip, G. Drost, D.J. Verbove [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 16, № 8. – P. 921–9.
225. Trivedi, J.R. Non-dystrophic myotonia: prospective study of objective and patient reported outcomes / J.R. Trivedi, B. Bundy, J. Statland [et al.] // *Brain.* – 2013. – Vol. 136, Pt. 7. – P. 2189–200.
226. Trivedi, J. Nondystrophic myotonic disorders: assessment of myotonia and warm-up phenomenon in various subtypes (abstract) / J. Trivedi, J. Statland, S. Cannon [et al.] // *Neurology.* – 2008. – Vol. 70, Suppl. 1. – P. A110.
227. Trudell, R.G. Acetazolamide-responsive myotonia congenital / R.G. Trudell, K.K. Kaiser, R.C. Griggs // *Neurology.* – 1987. – Vol. 37. – P. 488-491.
228. Turnpenny, P. Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification / P. Turnpenny, C. Clark, K. Kelly // *J. Med. Genet.* – 1994. – Vol. 31. – P. 300–305.
229. Udd, B. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges / B. Udd, R. Krahe // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol. 11, № 10. – P. 891-905.
230. Udd, B. Proximal myotonic dystrophy – a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes? / B. Udd, R. Krahe, Wallgren-Pettersson C. [et al.] // *Neuromuscular Disorders.* – 1997. – Vol. 7, № 4. – P. 217–28.

231. Udd, B. 140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management / B. Udd, G. Meola, R. Krahe [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2006. – Vol. 16. – P. 403–413.
232. Udd, B. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders Report of the 180th ENMC Workshop including guidelines on diagnostics and management 3–5 December 2010, Naarden, The Netherlands / B. Udd, G. Meola, R. Krahe [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2011. – Vol. 21. – P. 443–450.
233. Van Den Hende, K. Congenital myotonic dystrophy type I in a very premature neonate: ethical concerns / K. Van Den Hende, S. Durand, R. Mesnage [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2015. – Vol. 22, № 10. – P. 1042-6.
234. Van der Werf, S. The relation between daytime sleepiness, fatigue, and educed motivation in patients with adult onset myotonic dystrophy / S. Van der Werf, J. Kalkman, G. Bleijenberg [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 74. – P. 138–39.
235. Van Engelen, B.G. 123rd ENMC International Workshop: management and therapy in myotonic dystrophy, 6–8 February 2004, Naarden, The Netherlands / B.G. Van Engelen, B. Eymard, D. Wilcox // *Neuromuscul. Disord.* – 2005. – Vol. 15. – P. 389–94.
236. Veyckemans, F. Myotonic dystrophies type 1 and 2: anesthetic care / F. Veyckemans, J.L. Scholtes // *Paediatr. Anaesth.* – 2013. – Vol 23, № 9. – P. 794-803.
237. Vinereanu, D.P. Subclinical cardiac involvement in myotonic dystrophy manifesting as decreased myocardial Doppler velocities / D. Vinereanu, B.P. Bajaj, J. Fenton-May [et al.] // *Neuromuscul. Disord.* – 2004. – Vol. 14. – P. 188-194.
238. Von Eulenburg. Über eine familiäre durch 6 Generationen verfolgbare Form kongenitaler Paramyotonie / Von Eulenburg // *Neurol. Zentralbl.* – 1886. – Vol. 5. – P. 265–272.

239. Wahbi, K. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease / K. Wahbi, C. Meune, R. Porcher [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 307. – P. 1292–1301.
240. Walsh, R. CINCH study group. The nondystrophic myotonias: genotype-phenotype correlation and longitudinal study. Clinical phenotype characterization. (abstract) / R. Walsh, Y. Wang, J. Statland [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68, Suppl. 1. – P. A297.
241. Wang, J. Sequence and genomics structure of the human adult skeletal muscle sodium channel alpha subunit gene on 17q / J. Wang, C.V. Rojas, J. Zhou [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1992. – Vol. 182. – P. 794-801.
242. Wang, Y. Clinical phenotype characterization of nondystrophic myotonias. (abstract) / Y. Wang, J. Statland, R.J. Walsh [et al.] // *J. Clin. Neuromusc. Dis.* – 2008. – Vol. 9. – P. 367.
243. Weber, Y.G. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2 / Y.G. Weber, R. Roebeling, J. Kassubek [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74. – P. 1108–1117.
244. Wheeler, T.M. Targeting nuclear RNA for in vivo correction of myotonic dystrophy / T.M. Wheeler, A.J. Leger, S.K. Pandey [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 488. – P. 111–115.
245. Winblad, S. Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1) / S. Winblad, C. Lindberg, S. Hansen // *Neuromuscul Disord.* – 2005. – Vol. 15. – P. 287-92.
246. Wintle, R.F. In situ hybridization to human chromosome 1 of a cDNA probe for the gene encoding the basement membrane heparan sulfate proteoglycan (HSPG) / R.F. Wintle, R. Kisilevsky, D. Noonan, A.M.V. Duncan // *Cytogenet. Cell. Genet.* – 1990. – Vol. 54. – P. 60-61.

247. Yoshinaga, H. Phenotypic variability in childhood of skeletal muscle sodium channelopathies / H. Yoshinaga, S. Sakoda, T. Shibata [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2015. – Vol 52, № 5. – P. 504-8.
248. Yotova, V. Anatomy of a founder effect: myotonic dystrophy in Northeastern Quebec / V. Yotova, D. Labuda, E. Zietkiewicz [et al.] // *Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 117, № 2-3. – P. 177-87.
249. Zatz, M. Analysis of the CTG repeat in skeletal muscle of young and adult myotonic dystrophy patients: when does the expansion occur? / M. Zatz, M.R. Passos-Bueno, A. Cerqueira [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1995. – Vol 4, №3. – P. 401–406.
250. Zeesman, S. Paternal transmission of the congenital form of myotonic dystrophy type 1: a new case and review of the literature / S. Zeesman, N. Carson, D.T. Whelan // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 107, № 3. – P. 222-6.

#### **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

251. 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.
252. 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.
- 253. 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. (Ivanova, E.A. The spectrum of CLCN1 gene mutations in patients with nondystrophic Thomsen's and Becker's myotonias / E.A.**

- Ivanova, E.L. Dadali, V.P. Fedotov, S.A. Kurbatov et al. // Rus. J. Genetics. - 2012. - V. 49. - № 9. - P. 952-961.)**
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. 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.
258. Курбатов, С.А. Случай миотонии Беккера с псевдоминантным 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.
259. 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.

260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. 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.
264. 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
265. 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.
266. 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.



## ПРИЛОЖЕНИЯ

Ген	Мутационный ДМРК	SNCA	Депр от ср, %	Ср. Акт. ПДБ	NP, Mc	Полнота ПДБ, %	Нейро патт	50Гг декремент	30Гг декремент	10Гг декремент	КТН 1 к базовому	КТН 6 к базовому
2; C1.CN1	Ala493Gln	н/н	-9,0%	647	790	27,0%	Есть	-95,0%	-88,0%	-53,0%	-16,30%	-15,40%
2; C1.CN1	Ala493Gln	н/н	-10,0%	466	506	0,0%	Нет	-78,0%	н/н	н/н	н/н	н/н
2; C1.CN1	Ala493Gln; C.1437_1450del14	н/н	-12,0%	654	590	14,0%	Нет	-95,0%	н/н	н/н	н/н	н/н
2; C1.CN1	Ala493Gln; C.1437_1450del14	н/н	-17,0%	316	1060	0,0%	Нет	-55,0%	н/н	н/н	н/н	н/н
2; C1.CN1	Ala493Gln; Tyr686Stop	н/н	-1,0%	298	550	14,0%	Нет	н/н	-90,0%	14,0%	-61,10%	-15,0%
1; C1.CN1	Arg300Gln	н/н	0,0%	423	460	0,0%	Есть	-65,60%	н/н	н/н	-0,90%	-1,70%
2; C1.CN1	Arg421Cys; с.302-IG>A	н/н	0,0%	798	550	36,0%	Нет	н/н	-72,0%	-53,0%	-47,0%	-28,0%
2; C1.CN1	Arg626Stop; Met646Val	н/н	-17,0%	1140	810	7,0%	Нет	-55,0%	-17,0%	14,0%	-4,30%	-7,20%
3; C1.CN1	Arg626Stop; Pro811Trp; Thr530Met	н/н	-16,0%	782	860	5,0%	Нет	-90,0%	н/н	н/н	н/н	н/н
2; C1.CN1	Arg894Stop	н/н	1,0%	470	560	20,0%	Нет	н/н	-77,0%	-27,0%	8,50%	3,90%
2; C1.CN1	Arg894Stop	н/н	-14,90%	461	1880	15,0%	Нет	-97,0%	-75,0%	-18,0%	12,90%	55,30%
2; C1.CN1	Arg894Stop	н/н	-9,0%	577	1143	10,0%	Нет	-91,10%	-67,30%	-43,30%	9,60%	13,60%
2; C1.CN1	Arg894Stop	н/н	-7,0%	467	1522	0,0%	Нет	-90,90%	-64,90%	-22,0%	13,60%	13,60%
1; C1.CN1	Arg894Stop	н/н	12,0%	880	1494	15,0%	Нет	-84,40%	-72,40%	-2,40%	11,70%	7,0%
1; C1.CN1	Arg894Stop	н/н	-8,0%	531	594	17,0%	Нет	-80,0%	-79,80%	-12,0%	-4,0%	0,80%
2; C1.CN1	Arg894Stop	н/н	-4,0%	460	650	0,0%	Нет	-64,0%	н/н	н/н	н/н	н/н
2; C1.CN1	Arg894Stop	н/н	-14,0%	333	570	15,0%	Нет	-48,0%	-18,0%	10,0%	-8,60%	-4,30%

2; CLCNI	Arg894Stop	H/M	-5,0%	1165	80		7,0%		Het	15,0%	H/n	H/n	H/n	H/n
	Arg894Stop; c.1437_1450del14	H/M	9,0%	703	730		8,0%		Het	H/n	-50,40%	-3,40%	0,60%	-3,10%
2; CLCNI	Arg894Stop; c.1437_1450del14	H/M	-10,0%	655	1615		10,0%		Het	H/n	-81,70%	-17,20%	6,40%	6,40%
	Arg894Stop; c.1437_1450del14	H/M	-18,0%	679	926		5,0%		Het	-93,10%	H/n	H/n	H/n	H/n
2; CLCNI	Arg894Stop; c.1437_1450del14	H/M	3,0%	571	547		7,0%		Het	-90,0%	-79,40%	-78,60%	5,70%	14,30%
2; CLCNI	Arg894Stop; c.1437_1450del14	H/M	-8,0%	693	1869		4,0%		Het	-84,70%	-53,40%	-32,0%	-24,60%	0,0%
	Arg894Stop; c.1437_1450del14	H/M	-16,0%	328	1125		0,0%		Het	-42,0%	-27,20%	51,70%	22,80%	4,90%
2; CLCNI	Arg894Stop; Gly190Ser	H/M	-10,0%	426	825		40,0%		ECrb	-38,90%	-10,20%	18,90%	-5,90%	1,10%
	Arg894Stop; Gly233Ser	H/M	-7,0%	535	1075		0,0%		Het	-64,0%	H/n	H/n	H/n	H/n
2; CLCNI	Arg894Stop; Gly411Cys	H/M	2,0%	504	562		6,30%		Het	-90,10%	-56,40%	-21,50%	-27,90%	-0,60%
	Arg894Stop; Ivs1+3A>T	H/M	10,0%	546	70		0,0%		Het	-98,0%	H/n	H/n	H/n	H/n
2; CLCNI	Arg894Stop; Ivs13+1	H/M	-1,0%	696	1450		5,0%		Het	-71,0%	-62,70%	-46,0%	-4,80%	-0,80%
	Arg894Stop; Phe413Cys	H/M	-19,0%	310	40		19,0%		Het	H/n	-48,0%	-6,0%	H/n	H/n
2; CLCNI	Arg894Stop; Tyr686Stop	H/M	-25,0%	726	750		8,0%		Het	-86,0%	H/n	H/n	H/n	H/n
2; CLCNI; SCN9A	c.1437_1450del14	Gly69A TR	-19,0%	442	533		0,0%		Het	-85,0%	-80,30%	-44,0%	-91,60%	-5,0%

1; CLCN1	c.1437_1450del14	H/M	-2,0%	295	1460	5,0%		Her	-64,50%	-51,30%	9,60%	11,30%	1,20%
2; CLCN1	c.1437_1450del14; Thr550Met	H/M	H/n	H/n	660	H/n		Her	-90,0%	H/n	H/n	H/n	H/n
1; CLCN1	c.2662_2675del14	H/M	-20,0%	815	730	14,0%		Her	-88,0%	H/n	-85,0%	H/n	H/n
2; CLCN1	Gln879Stop; Phe167Leu	H/M	4,0%	991	2140	0,0%		Her	H/n	-4,60%	32,60%	3,0%	-2,0%
2; CLCN1	Gly190Ser; Gly411Cys	H/M	-9,0%	528	787	10,0%		Her	-89,80%	-92,0%	-79,10%	-79,80%	-31,90%
2; CLCN1	Gly190Ser; c.2555_2558delCCT T	H/M	-2,0%	909	720	25,0%		Her	-75,0%	-68,30%	-47,80%	H/n	H/n
2; CLCN1	Irs1+3AA>T	H/M	-10,0%	429	750	0,0%		Her	H/n	-75,20%	-20,60%	0,70%	3,0%
1; CLCN1	Met646Val	H/M	-19,0%	60	1440	26,0%		Her	7,30%	-9,10%	-7,10%	H/n	H/n
2; CLCN1	Pro342Ser	H/M	-5,0%	120	930	0,0%		Her	-73,0%	H/n	H/n	H/n	H/n
2; CLCN1	Thr268Met	H/M	-12,0%	710	1251	20,0%		Her	-93,80%	-62,50%	-70,70%	-19,60%	-7,70%

## КАРТА ФЕНОТИПА И ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННОЙ МИОТОНИЕЙ И ДИСТРОФИЧЕСКОЙ МИОТОНИЕЙ 1 ТИПА

Протокол № \_\_\_\_\_ Семья № \_\_\_\_\_ Дата осмотра « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

### Молекулярно-генетические данные:

Ген <i>DMPK</i> (+/-)	(CTG) <sub>n</sub> >50	Ген <i>CLCN1</i>	1. Аллель	2. Аллель
		Экзон/Домен		
		Мутация/Белок		

### Паспортная часть:

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Год рождения \_\_\_\_\_ Возраст при осмотре \_\_\_\_\_ Пол: М / Ж

Место жительства: (район, город) \_\_\_\_\_ Село \_\_\_\_\_

Этническое происхождение \_\_\_\_\_

Образование \_\_\_\_\_ Профессия \_\_\_\_\_

Семейное положение: женат/замужем                      холост/не замужем

Родственный брак: да, нет

### Генеалогический анамнез

Родословная

Родители родом из соседних мест (30-50км): да, нет

Тип наследования: АД, АР, Спородический

Больные (родство+Ф.И., год рожд.)

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

### Анамнез заболевания

**Жалобы:** \_\_\_\_\_

Начало болезни с \_\_\_\_\_ лет. Первые проявления \_\_\_\_\_

Направительный диагноз: \_\_\_\_\_

Впервые диагноз выставлен в возрасте \_\_\_\_\_  
 Инвалидность \_\_\_\_\_ группы установлена в возрасте \_\_\_\_\_

Форма заболевания:

Врожденная мио-ия		Дистрофическая миотония 1 типа			
Томсена	Беккера	Врожденная	Ювенильная	Взрослая (Классическая)	Поздняя (олигосимптомная)

### Антропометрия

Вес \_\_\_\_\_ Рост \_\_\_\_\_ Ретракция ахилловых: да, нет

Телосложение: Атлетическое, нормостеническое, астеническое

Гипо- и атрофия мышц	+(есть)/-(нет)
Жевательные, височные	
Мышцы шеи	
Грудино-ключично-сосцевидные	
Проксимальная группа в/к	
Дистальная группа в/к	
Проксимальная группа н/к	
Дистальная группа н/к	

### Миотония

1. Миотония: есть, нет дебют с \_\_\_\_\_ лет

Эффект вработывания: есть, нет

Максимальное облегчение на мышечное сокращение

Усиление миотонии при охлаждении: да, нет

После принятия алкоголя мышечные задержки: меньше, выраженной, без изменений, не применимо.

Активная миотония	+(есть)/-(нет)
Жевательных мышцах	
Круговых мышцах глаз	
Кистях	
Другие	

Механическая миотония	нет	≤ 5 сек.	> 5 сек.
Разгибателей предплечий			
4-х главных мышц			
Дельтовидных мышц			
Другие			

**Неврологический статус**

**Мышечная сила** в кистях по MRC при первой пробе (ПП) и сразу после ПП – вторая проба (ВП). В других группах оценивалась сила при ПП:

Слабость круговых мышц глаз: ...б

Слабость сгибателей шеи: ...б

Сила по сегментам (баллы по MRC)			
1 Парез правой руки	✓ нет	2 Парез левой руки	✓ нет
проксимально	.....б	.....б	проксимально
Дистально (ПП/ВП)	.../...б	.../...б	дистально
3 Парез правой ноги	✓ нет	4 Парез левой ноги	✓ нет
проксимально	.....б	.....б	проксимально
дистально	.....б	.....б	дистально

Сухожильные рефлексы	+(есть)/-(нет)
Бицепитальные	
Карпорадиальные	
Коленные	
Ахилловы	

Другие неврологические нарушения	+(есть)/-(нет)
Гнусавый, неразборчивый голос	
Птоз (симметричный/асимметричный)	
Амимия (гипомимия)	
Нарушение походки - ступаж	
<b>Внемышечные нарушения</b>	+(есть)/-(нет)
Снижение интеллекта	
Гиперсомния, Медлительность, Безинициативность	
Катаракта	
Эндокринные - диабет - бесплодие - гипогонадизм	
Лобно-височное облысение	

**Электромиография**

<b>Игольчатая ЭМГ</b>	m.Tibialis anterior
Продолжительность 3 миотонических разрядов (сек)	
ЭМГ-паттерн (миогенный/норма/неврогенный)	

Стимуляционная ЭМГ	СРВ (норма; снижена)	Амплитуда М-волны/ПД-нерва (норма; снижена)
n.Medianus		
n.Ulnaris		
n.Tibialis		
n.Peroneus		

Стимуляционная ЭМГ - Декремент М-волны (%)	Ампли- туды	Пло- щади
3 Гц, 5 стимулов		
10 Гц, 40 ст.		
30 Гц, 120 ст.		
50 Гц, 200 ст.		

Стимуляционная ЭМГ	Паттерн по Фурнье (I, II, III)
Короткий тест с нагрузкой	
Короткий тест с нагрузкой с холодной пробой	

Биохимические исследования	Дата		
КФК(40-180)			
Креатинин(70-115)			
Алт(5-41)			
Аст(5-37)			
Калий(3,3-5,2)			
Натрий(132-146)			
Хлор(96-110)			
Кальций(2,2-2,6)			
Глюкоза(3,3-6,6)			

ЭКГ: Нарушения проводимости \_\_\_\_\_,  
другие нарушения \_\_\_\_\_

КТ, МРТ-исследования: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_ Врач-нейрогенетик \_\_\_\_\_ /Курбатов С.А./