

Миотоническая дистрофия: генетика и полиморфизм клинических проявлений

Е.О. Иванова¹, А.Н. Москаленко¹, Е.Ю. Федотова¹, С.А. Курбатов², С.Н. Иллариошкин¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», Воронеж, Россия

Миотоническая дистрофия – наиболее частая наследственная форма мышечной дистрофии у взрослых. Заболевание характеризуется прогрессирующим типом течения, аутосомно-доминантным наследованием и мультисистемным поражением (скелетные мышцы, миокард, эндокринная система, орган зрения и др.). В статье рассматриваются клинические проявления миотонической дистрофии 1-го и 2-го типов, а также анализируются генетические аспекты и современные подходы к диагностике миотонической дистрофии. Представлено собственное клиническое наблюдение заболевания в семье, демонстрирующее редкое сочетание миотонической дистрофии 1-го типа, сирингомиелии и проксимальной мышечной слабости, а также наглядный пример феномена антиципации.

Ключевые слова: миотоническая дистрофия, миопатия, мультисистемное поражение, экспансия микросателлитных повторов, антиципация, сирингомиелия.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: kate-fileo@mail.ru. Иванова Е.О.

Для цитирования: Иванова Е.О., Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю., Курбатов С.А., Иллариошкин С.Н. Миотоническая дистрофия: генетика и полиморфизм клинических проявлений. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 15–25.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.2

Myotonic dystrophy: genetics and clinical polymorphism

Ekaterina O. Ivanova¹, Anna N. Moskalenko¹, Ekaterina Yu. Fedotova¹, Sergey A. Kurbatov², Sergey N. Illarioshkin¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia; ²Voronezh Regional Clinical Diagnostic Center, Voronezh, Russia

Myotonic dystrophy is the most common form of hereditary progressive muscular dystrophy in adults. The disorder is characterized by progressive course, autosomal dominant inheritance and multisystem involvement (skeletal muscles, myocardium, endocrine system, eyes, etc.). The paper highlights a huge heterogeneity of clinical manifestations of myotonic type 1 and type 2, and reviews genetic aspects and current approaches to the diagnosis of myotonic dystrophy. We present our own clinical observation of myotonic dystrophy in a family, which demonstrates a rare combination of a classical form of myotonic dystrophy type 1, syringomyelia and proximal muscle weakness, and provides an classical example of the phenomenon of anticipation.

Keywords: myotonic dystrophy, myopathy, multisystem involvement, microsatellite expansion, anticipation, syringomyelia.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: kate-fileo@mail.ru. Ekaterina O. Ivanova

For citation: Ivanova E.O., Moskalenko A.N., Fedotova E.Yu., Kurbatov S.A., Illarioshkin S.N., Myotonic dystrophy: genetics and clinical polymorphism. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 15–25. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.2

Введение

Миотоническая дистрофия (далее ДМ, что соответствует принятому в англоязычной литературе сокращению DM – Dystrophia myotonica), традиционно рассматриваемая в спектре прогрессирующих мышечных дистрофий, представляет собой клинически гетерогенное мультисистемное заболевание, основные клинические проявления которого включают не только миотонию и прогрессирующую мышечную дистрофию, но и патологию со стороны других органов

и систем – наиболее часто нарушение сердечной проводимости и ритма, раннюю катаракту и эндокринные нарушения [1]. Это самая частая генетическая форма мышечной дистрофии у взрослых, с которой приходится сталкиваться в клинической практике каждому неврологу на рутинном приеме. Вместе с тем выраженная клиническая гетерогенность и фенотипическое перекрытие с широким спектром наследственных и приобретенных заболеваний нередко служит причиной отсрочки в установлении верного диагноза и назначении адекватного обследования и лечения.

ДМ имеет разную частоту представленности в разных популяциях с наибольшей частотой в северной Швеции, Квебеке (Канада) и Басконии (Испания). Средняя частота встречаемости составляет 1:8000 человек [1]. Выделяют ДМ 1-го типа и ДМ 2-го типа (ДМ1 и ДМ2 соответственно). ДМ1 (ОМ1М#160900), или болезнь Россолимо–Штейнберта–Баттена, впервые была описана Г.И. Россолимо в 1901 г. В 1909 г. Н. Steinert и F.F. Batten дали более подробное описание клинической картины заболевания. Лежащий в основе развития ДМ1 генетический дефект был открыт в 1992 г. Двумя годами позднее было описано аналогичное мультисистемное заболевание, характеризующееся мышечной слабостью, преобладающей в проксимальных отделах конечностей, и катарактой, но без дефекта гена, отвечающего за развитие ДМ1. Данное заболевание получило название проксимальной миотонической миопатии (PROMM, proximal myotonic myopathy), или миотонической дистрофии 2 типа (ДМ2) (ОМ1М#602668) [2].

Генетика и молекулярный патогенез дистрофической миотонии

Оба заболевания характеризуются наличием динамической мутации – нестабильной экспансии микросателлитных нуклеотидных повторов, и аутомно-доминантным типом наследования.

ДМ1 обусловлена динамической мутацией в гене миотонинпротеинкиназы *DMPK*, локализованном на длинном плече 19-й хромосомы (19q13.3). Мутация представляет собой экспансию СТГ-тринуклеотидного повтора в 3'-нетранслируемой, но транскрибируемой области гена [3].

Выделяют 4 формы ДМ1: врожденную, ювенильную, ДМ взрослых (классическую ДМ1) и ДМ с поздним дебютом (позднюю ДМ1). Как и при многих других заболеваниях, связанных с нестабильной экспансией повторов, в случае ДМ1 существует взаимосвязь между генотипом и фенотипом, заключающаяся в том, что наиболее длинные экспансии ассоциированы с наиболее ранним дебютом и более тяжелым течением болезни.

У здорового человека количество СТГ-повторов варьирует от 5 до 37. *DMPK*-аллель, содержащий от 38 до 50 СТГ-повторов, получил название премутантного аллеля. При таком малом размере экспансии заболевание не развивается, однако возрастает нестабильность с тенденцией к образованию полной мутации в следующем поколении, особенно при отцовской передаче. Экспансии размером 51–100 СТГ-повторов называются протомутациями и обнаруживаются у пациентов с поздней формой ДМ1 либо при бессимптомном течении болезни [4]. Для пациентов с классической формой ДМ1 характерен широкий диапазон количества СТГ-повторов – примерно от 100 до 1000 (в среднем 650 повторов), тогда как пациенты с врожденной и ювенильной формами ДМ1 имеют более 1000 повторов (в среднем 1200 повторов) [5]. Для ДМ1 характерен феномен антиципации – утяжеление фенотипа заболевания и более ранний возраст дебюта в каждом следующем поколении, зависящий от пола родителя, передающего мутацию, и от размера экспансии. Премутация и протомутация *DMPK* наследуются стабильно или с небольшим увеличением числа СТГ-повторов в течение нескольких поколений, если передача происходит по материнской линии. При передаче премутации *DMPK* по мужской линии наблюдается повышенная нестабильность СТГ-повторов в сторону расширения, зачастую вплоть до

возникновения полной мутации (число СТГ-повторов >80), в то время как протомутация почти всегда приводит к большому увеличению числа тринуклеотидных повторов. Полные мутации характеризуются высокой нестабильностью при наследовании от обоих полов с тенденцией к большему увеличению размера экспансии при наследовании от матери. Случаи тяжелой врожденной ДМ1 практически всегда наблюдаются при наследовании болезни от матери и лишь крайне редко – от отца [5].

ДМ2 обусловлена экспансией нестабильного ССТГ-повтора в 1 интроне гена, локализованного на коротком плече 3 хромосомы (3q21) и кодирующего белок, связывающий нуклеиновую кислоту – nucleic acid-binding protein, CNBP (ранее известный как белок zinc finger 9, ZNF9) [2]. У здорового человека количество ССТГ-повторов не превышает 26, полной мутации соответствует от 75 до 11 000 повторов (в среднем ~5000), а так называемой «серой зоне» – 27–74 повторов [4,6]. Особенностью ДМ2 является отсутствие зависимости между тяжестью проявлений и возрастом начала заболевания и длиной экспансии, а также отсутствие врожденной формы болезни. Антиципация при ДМ2 не выражена и, напротив, часто наблюдается феномен «обратной антиципации» – уменьшение числа повторов при передаче мутации следующему поколению [7].

При обоих типах ДМ динамическая мутация демонстрирует нестабильность не только в гаметогенезе, но и при делении соматических клеток, что лежит в основе соматического мозаицизма, нарастающего на протяжении всей жизни индивидуума. Мозаицизм имеет место как в различных тканях, так и в клетках одной ткани. Например, у взрослого пациента с ДМ1 в клетках скелетных и сердечной мышц размер экспансии превышает таковой в клетках крови в 2–13 раз, а наименьшие экспансии обнаруживаются во фронтальной коре и таламусе [5].

Несмотря на вышеописанные генетические различия, молекулярный патогенез обеих форм ДМ во многом общий и состоит в приобретении мутантной РНК токсических свойств. Патологический транскрипт имеет измененную структуру и образует агрегаты в ядре клетки – так называемые рибонуклеарные включения. Эти включения связываются с белками-регуляторами сплайсинга – белками семейства MBNL и другими РНК-связывающими факторами, что приводит к нарушению функции этих белков [8]. В свою очередь изменение сплайсинга пре-МРК множества различных генов лежит в основе полисистемного поражения при ДМ [9]. Схожие механизмы повреждения РНК могут обуславливать сходство мультисистемной клинической симптоматики ДМ1 и ДМ2.

Клинические проявления

Клинические проявления ДМ представлены мышечными (миопатия, миотония, миалгия) и внемышечными симптомами, среди которых преобладают нарушения со стороны органа зрения (катаракта), кардиальные и эндокринные расстройства, а также нарушения со стороны ЦНС. Более детально мышечные и внемышечные проявления дистрофических миотоний будут рассмотрены ниже. У пациентов с ДМ1 наблюдается уменьшение продолжительности жизни – средняя продолжительность жизни составляет 53 года, а смертность примерно в 7,3 раза выше, чем в соответствующей возрастной группе. При ДМ2 продолжительность жизни практически не страдает. В целом ДМ2

характеризуется более мягкими проявлениями и более поздним возрастом дебюта, частой встречаемостью и нередким доминированием болевого синдрома (в виде миалгии или напоминающего фибромиалгию), нередким отсутствием миотонии при клиническом осмотре и нейрофизиологическом исследовании. В связи с этим ДМ2 часто остается недиагностированной.

Основные клинические особенности ДМ1 и ДМ2 представлены в табл. 1.

При ДМ1 каждая из форм – от врожденной до поздней – имеет свои особенности, представленные в табл. 2 [10–13]. Общая закономерность состоит в том, что формы с более длинными экспансиями и ранним дебютом протекают в целом тяжелее, чем поздние формы. Вместе с тем

прямой корреляции между генотипом и фенотипом нет, и внутри классической формы ДМ1 у отдельно взятого пациента невозможно предсказать фенотип заболевания по количеству повторов. Именно поэтому при ДМ1 не рекомендован подсчет числа СТG-повторов с прогностической целью.

Мышечные симптомы

Мышечная слабость является одним из наиболее часто встречающихся симптомов при ДМ [14, 15]. Для пациентов с ДМ1 характерны преимущественно дистальная мышечная слабость и атрофии с первоочередным вовлечением в патологический процесс сгибателей пальцев, сгибателей запястья и разгибателей стопы. Поражение последней группы мышц приводит к повисанию стопы

Таблица 1. Клинические особенности ДМ

Table 1. Clinical manifestations of DM

Клинические признаки / Clinical features	ДМ1 / DM1	ДМ2 / DM2
Ключевые признаки / Core symptoms		
Клинически выраженная миотония / Clinical myotonia	Очевидна при развитии заболевания у взрослых / Apparent in adult-onset cases	Присутствует менее чем в 50% случаев / Present in less than 50% of cases
ЭМГ-признаки миотонии / Electrical myotonia	+	+/-
Мышечная слабость / Muscle weakness	Приводит к инвалидизации до 30–50 лет / Leads to disability before the age of 30–50 years	Клинически выражена после 50–70 лет / Clinically apparent after the age of 50–70 years
Катаракта / Cataract	+	+/-
Мышечные проявления / Muscle symptoms		
Слабость мимических и жевательных мышц / Weakness of facial and masticatory muscles	Всегда присутствует / Always present	Обычно отсутствует / Usually absent
Слабость бульбарной группы мышц / Bulbar muscles weakness	Позднее развитие / Late onset	Отсутствует / Absent
Слабость дыхательных мышц / Respiratory muscles weakness	Позднее развитие / Late onset	Крайне редко / Hardly ever
Слабость в дистальных отделах конечностей / Distal muscles weakness	Преобладает / Predominates	Редко (в глубоких сгибателях пальцев) / Rare (in deep flexors of fingers)
Слабость в проксимальных отделах конечностей / Proximal muscles weakness	Может отсутствовать/легкая степень выраженности (развивается на поздней стадии) / May be absent or mild (develops late)	Основная причина инвалидизации пациентов (развивается на ранней стадии) / The main cause of disability (develops early)
Слабость грудино-ключично-сосцевидной мышцы / Weakness of sternocleidomastoid muscle	+	+/-
Миалгия / Muscle pain	-/+	Более чем у 50% пациентов / More than 50% of patients
Внемышечные проявления / Associated manifestations		
Поведенческие изменения / Behavioral changes	У большинства пациентов / In majority of cases	Отсутствуют или легко выражены / Absent or mild
Когнитивные нарушения / Cognitive impairment	От легкой до выраженной степени / Mild to severe	Отсутствуют или легко выражены / Absent or mild
Кардиальные проявления / Cardiac manifestations	+	+/-
Эндокринные нарушения / Endocrine dysfunction	+	+/-

Таблица 2. Клинические особенности различных форм ДМ1

Table 2. Clinical findings in different forms of DM1

Форма / Clinical form	Число СТГ-повторов / CTG-repeat size	Дебют / Age of onset	Клинические признаки, особенности течения заболевания / Clinical features
Врожденная / Congenital	>1000	Аntenatalный период / Antenatal period	<ul style="list-style-type: none"> • снижение двигательной активности плода, вентрикуломегалия, многоводие, преждевременные роды / decreased fetal motor activity, ventriculomegaly, polyhydramnios, preterm labor; • дыхательная недостаточность / respiratory failure; • затруднение при кормлении / difficulty feeding; • краниофациальные аномалии: конический подбородок, готическое небо, инверсия и V-образная форма верхней губы; часто артрогрипоз и/или косолапость / craniofacial abnormalities: conical chin, Gothic palate, inversion and V-shaped upper lip; often arthrogyripos and/or clubfoot; • задержка психического развития, СДВГ, аутистическое поведение / intellectual disability, ADHD, autistic behavior; • «двухфазное» течение заболевания: регресс неонатальных симптомов у выживших новорожденных до появления симптомов, характерных для взрослой формы ДМ1 по мере взросления / "biphasic" course of the disease: regression of neonatal symptoms in surviving newborns before the onset of symptoms characteristic of the adult form of DM1
Ювенильная / Juvenile	>1000	1–10 лет / 1–10 years	<ul style="list-style-type: none"> • когнитивные и поведенческие нарушения / cognitive and behavioral impairment; • присоединение миотонии на более поздних сроках (на 2-м десятилетии) с быстрым прогрессированием мышечной и немышечной патологии, характерных для пациентов с классической формой ДМ1 / development of myotonia in the later stages (in the 2nd decade) with the rapid progression of muscular and non-muscular manifestations typical for classical form of DM1
Классическая / Classic	100–1000	20–40 лет / 20–40 years	<ul style="list-style-type: none"> • мышечные симптомы (прогрессирующая мышечная слабость и атрофии, миотония) / muscle symptoms (progressive muscle weakness and atrophy, myotonia); • немышечные симптомы (катаракта, нарушение сердечной проводимости и ритма, эндокринные заболевания и др.) / non-muscle symptoms (cataract, impaired cardiac conduction and rhythm, endocrine disorders, etc.)
Поздняя / Late-onset	50–100	20–70 лет (наиболее часто после 50 лет) / 20–70 years (most often after 50 years)	<ul style="list-style-type: none"> • мышечные симптомы слабо/умеренно выражены либо отсутствуют / muscle symptoms mild/moderate or absent; • немышечные симптомы (чаще всего, катаракта, фронтальное облысение) / non-muscle symptoms (most commonly, cataracts, frontal baldness)

и частым падениям и, как следствие, получению травм [15, 16]. Кроме того, поражаются практически все краниальные мышцы. Слабость и атрофия мимических мышц и птоз век придают лицу выражение усталости, грусти или безэмоциональности («миопатическое лицо»). При выраженной слабости круговой мышцы глаза может отмечаться лагофтальм, что повышает риск развития рецидивирующего конъюнктивита. Слабость и атрофия височной, жевательной и орофарингеальных мышц обуславливают развитие нечеткости речи, назолалии, проблем с жеванием и глотанием. Слабость дыхательных мышц развивается у значительного количества пациентов с ДМ1 на ранней стадии заболевания и может стать причиной хронической дыхательной недостаточности. Распространенность дыхательной недостаточности при ДМ1 точно неизвестна, поскольку симптомы ночной гиповентиляции перекрываются типичными нейропсихологическими симптомами, такими как усталость, дневная сонливость и нарушение концентрации внимания [17]. Дыхательная недостаточность наряду с кардиальной патологией является основной причиной снижения выживаемости пациентов с ДМ, поэтому необходима ранняя диагностика этих состояний.

При ДМ2 мышечные атрофии менее выражены, слабость отмечается преимущественно в мышцах проксимальных отделов конечностей и туловища, однако в патологический процесс могут рано вовлекаться и мышцы кисти (глубокий сгибатель пальцев и мышцы I пальца) [14, 15]. Преимущественное поражение проксимальных мышц подтверждают данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) мышц, выявляющей раннюю дистрофию мышц, выпрямляющей позвоночник, и большой ягодичной мышцы [18]. Лицевая и дыхательная мускулатура если и вовлекается в патологический процесс, то страдает в минимальной степени, что может помочь при дифференциальной диагностике с ДМ1 [15].

Миотония клинически проявляется невозможностью немедленного расслабления мышцы после ее сокращения. При повторных однотипных мышечных сокращениях наблюдается уменьшение выраженности миотонии – феномен вработывания [1]. В основе патогенеза миотонии лежит нарушение синхронной работы хлорных каналов вследствие нарушения сплайсинга РНК гена CLCN1 (ген белка мышечных хлорных каналов), что приводит к устойчивой

деполяризации мембраны миофибрилл [19]. При осмотре пациента наиболее часто миотонический феномен выявляется в мышцах дистальных отделов рук, жевательных мышцах и языке – как при выполнении пациентом движений, так и при перкуссии мышц.

Миалгия наиболее характерна для ДМ2, но может присутствовать и в клинической картине ДМ1. Жалобы на диффузную боль в мышцах предъявляет около 60% больных ДМ2. Интенсивность боли в большинстве случаев имеет умеренный характер. Провоцирующими факторами нередко служат физические нагрузки и холод. Для некоторых пациентов болевой синдром является основной причиной снижения качества жизни, особенно при неэффективности принимаемых анальгетических препаратов. Патологический механизм, лежащий в основе миалгии при ДМ2, окончательно не ясен [15, 20].

Внемышечные проявления

Сердце. Характерные для ДМ изменения со стороны сердца можно условно разделить на 3 группы: нарушения проводимости, нарушения ритма сердца и другие нарушения. При ДМ1 выявлена взаимосвязь между числом копий СТГ-повторов и риском развития тяжелой кардиальной патологии, а также сроками ее возникновения [21]. Незначительно выраженные, по данным ЭКГ, нарушения проводимости в виде удлинения интервалов *PR* и *QRS* зачастую присутствуют уже в дебюте ДМ1, а также при асимптомных формах заболевания. В дальнейшем они могут прогрессировать, клинически проявляясь одышкой, головокружением, синкопальными состояниями и даже развитием внезапной сердечной смерти [21, 22]. Наиболее распространенными нарушениями ритма при ДМ1 являются наджелудочковые тахикардии, в особенности фибрилляция и трепетание предсердий. Желудочковые аритмии встречаются реже [21]. Фибрилляция предсердий и нарушение проводимости миокарда, по данным ЭКГ, служат прогностическими факторами риска внезапной смерти при ДМ [23]. Сердечно-сосудистые нарушения у пациентов с ДМ2 возникают реже, чем у пациентов с ДМ1, хотя точные частота и степень вовлечения сердца в патологический процесс при ДМ2 неизвестны [24]. При ДМ2 описаны случаи кардиомиопатии – как клинически выраженной, так и бессимптомной, а также дилатация камер сердца с умеренной гипертрофией левого желудочка [25].

Орган зрения. Для ДМ специфично развитие катаракты в виде заднего субкапсулярного помутнения хрусталика у пациентов моложе 50 лет [26]. Реже встречаются ретинопатия, дистрофия сетчатки и другие поражения органов зрения. По частоте и типу катаракты ДМ2 не отличается от ДМ1 [7].

Эндокринная система. У пациентов с ДМ может наблюдаться нарушение функции щитовидной железы, поджелудочной железы, гипоталамуса, половых желез и, по последним данным, паращитовидных желез. Первичный гипогонадизм распространен у мужчин с ДМ1 и, в меньшей степени, с ДМ2. Это состояние может проявляться эректильной дисфункцией, низким уровнем тестостерона, атрофией яичек, которая наряду с атрофией семенных канальцев приводит к бесплодию. Бесплодие может возникать и у пациентов с бессимптомным течением ДМ. У женщин часто встречаются привычное невынашивание беременности и нарушения менструального цикла. Сахарный диабет при ДМ встречается чаще, чем в общей популяции [27, 28]. Для

пациентов с ДМ характерно нарушение сплайсинга мРНК инсулиновых рецепторов, что обуславливает их инсулинорезистентность и приводит к вторично развивающейся гиперинсулинемии. В свою очередь ожирение вследствие гиподинамии увеличивает риск развития диабета [29]. В исследовании E. Passeri и соавт. у 18% пациентов с ДМ был обнаружен вторичный гиперпаратиреоз на фоне низкого уровня 25-гидроксивитамина D при нормальной концентрации кальция сыворотки крови [30].

Центральная нервная система (ЦНС). Вовлечение ЦНС при ДМ впервые было отмечено у пациентов с врожденной и ювенильной формами ДМ1 в силу более значительной выраженности у них когнитивной дисфункции. У детей и подростков с ДМ1 описаны умеренная или тяжелая умственная отсталость, задержка речевого развития, дефицит зрительно-конструктивных навыков, дефицит внимания и гиперактивность, расстройства аутистического спектра, проблемы с коммуникацией и социальная дезадаптация [31–34]. Необходимо отметить, что у пациентов с врожденной и ювенильной формой ДМ1 первым клиническим проявлением болезни могут быть когнитивные (зрительно-пространственные нарушения, снижение инициативности, апатия, невозможность планирования и принятия решений, трудности с обучением) или психические симптомы (нарушение социального взаимодействия со сверстниками). У пациентов с «классической» формой ДМ проявления нейропсихологического дефицита переменны. У них часто наблюдается изменение личности в виде снижения критики к своему состоянию, апатия и умеренные когнитивные нарушения [10, 21, 22]. Помимо когнитивных и поведенческих нарушений при ДМ1 часто отмечаются утомляемость, чрезмерная дневная сонливость, трудности концентрации внимания, расстройства сна (периодические движения ног, нарушения поведения в REM-фазе сна), синдром ночного апноэ. Мягкие симптомы когнитивных и поведенческих нарушений также присутствуют у пациентов с ДМ2. В частности, у этих пациентов обнаруживаются нарушения зрительно-пространственных и исполнительных функций, снижение внимания и гибкости мышления, замкнутость, необщительность и депрессия [35].

Периферическая нервная система. Существуют некоторые разногласия относительно того, является ли полинейропатия отдельным симптомом ДМ или носит вторичный характер и вызвана метаболическими и эндокринными нарушениями, характерными для данного заболевания (сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперпаратиреоз). Согласно исследованию S. Peric и соавт., наиболее распространенным типом периферической полинейропатии у пациентов с ДМ1 (57% пациентов) является демиелинизирующая полинейропатия с преимущественно моторными проявлениями [36]. В исследовании L. Leonardis у больных с ДМ2 преобладал аксональный тип полинейропатии с моторными и сенсорными проявлениями (29% пациентов) [37].

Желудочно-кишечный тракт. Наиболее распространенными симптомами дисфункции желудочно-кишечного тракта у пациентов с ДМ1 являются боль в животе (55% пациентов), дисфагия (45%), рвота (35%), хроническая или эпизодическая диарея (33%) и недержание кала (30%). Нередко отмечается повышение уровня биохимических показателей функции печени: аланин- и аспаратаминотрансфераз, γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы. Повышена частота развития холелитиаза, что, вероятно, является

следствием вовлечения в патологический процесс гладких мышц желчного пузыря [38, 39].

Кожа и ее придатки. Вовлечение в патологический процесс кожи и ее придатков у пациентов с ДМ1 описано немногими авторами и включает в себя в основном андрогенную алопецию и пиломатриксому. Недавнее исследование А. Самранати и соавт. показало, что по сравнению с группой контроля у пациентов с ДМ1 чаще наблюдались фолликулярный гиперкератоз, фибромы, локальный гипергидроз, ранняя андрогенная алопеция, точечные углубления на ногтевых пластинах, себорейный дерматит, трихокинез и локальная гиперпигментация [40, 41].

Другие системные проявления. Согласно данным эпидемиологических исследований, ДМ1 ассоциирована с увеличением риска развития опухолей щитовидной железы, яичников, толстой кишки, эндометрия, ЦНС и глаз (хориоидальная меланома) [42, 43]. Помимо этого ДМ1 связана с метаболическими нарушениями, включающими повышенный уровень холестерина и гипертриглицеридемию. У пациентов с ДМ1 уровень сывороточной креатинкиназы может быть слегка повышенным, но часто бывает нормальным при бессимптомном течении заболевания. Также у части пациентов выявлено снижение уровня иммуноглобулина G [28].

По данным недавнего исследования, у 60% обследованных пациентов с ДМ2 наблюдалось слабое или умеренное нарушение слуха. У большинства из этих пациентов была диагностирована нейросенсорная тугоухость, которая может быть расценена как ранний пресбиакузис (возрастная потеря слуха) [44]. Аналогичные особенности нарушения слуха также описаны в некоторых исследованиях пациентов с ДМ1.

Инструментальная и лабораторная диагностика ДМ

Окончательно диагноз ДМ устанавливается на основании результатов генетического анализа. К дополнительным методам диагностики относятся электромиография (ЭМГ), МРТ головного мозга и мышц, мышечная биопсия и лабораторные методы исследования крови.

Генетическая диагностика. Для подтверждения мутации используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и Саузерн-блот. Трехпраймерная ПЦР позволяет выявить нормальное количество повторов, экспансию в гетеро- и гомозиготном состоянии. Данный метод является качественным. Для определения точного числа повторов применяется Саузерн-блот.

Лабораторные показатели. Уровень сывороточной креатинкиназы может быть слегка повышенным более чем у 70% пациентов с ДМ1.

ЭМГ является основным методом, позволяющим выявить электрическую нестабильность мышечных волокон даже при отсутствии явных клинических проявлений миотонии. Игольчатая ЭМГ позволяет зафиксировать патологическую возбудимость мембраны мышечных волокон в виде характерных миотонических разрядов (МР) высокой частоты (20–150 Гц) с падением амплитуды и частоты составляющих разряд потенциалов [45]. При прослушивании МР выявляется характерный звук «пикирующего бомбардировщика». МР являются облигатным диагностическим признаком ДМ и обнаруживаются даже у клинически ин-

тактных носителей причинной мутации. При ДМ2 МР удается обнаружить в 50% (а иногда и меньше) исследованных мышц [46].

МРТ головного мозга. Описанные в литературе данные, полученные при МРТ головного мозга пациентов с ДМ, включают широкий спектр аномалий, начиная от гиперинтенсивных очагов в белом веществе больших полушарий и заканчивая генерализованной церебральной атрофией. При ДМ1 изменения МР-сигнала от белого вещества головного мозга представлены субкортикальными и, в меньшей степени, перивентрикулярно расположенными очагами гиперинтенсивного сигнала в режимах T2 и FLAIR. Очаги локализуются преимущественно в лобной, височной и теменной долях. Гиперинтенсивность белого вещества переднего отдела (полуса) височной доли является относительно специфичным признаком ДМ1 и присутствует приблизительно у одной трети пациентов. Помимо гиперинтенсивных очагов в белом веществе отмечаются генерализованная церебральная атрофия от умеренной до тяжелой степени, расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робина, дилатация желудочков головного мозга и лобный гиперостоз [47, 48]. При вокселориентированной морфометрии у пациентов с ДМ выявлено уменьшение объема серого вещества лобной, височной, теменной и затылочной долей, а также мозжечка [47].

МРТ мышц. В исследовании С. Kornblum и соавт. у пациентов с ДМ1 наблюдалась частая и ранняя дегенерация медиальных головок икроножных мышц, камбаловидных мышц, медиальных широких мышц бедра. При ДМ2 чаще поражались мышца, выпрямляющая позвоночник, и большая ягодичная мышца [18, 49].

Мышечная биопсия является вспомогательным методом диагностики ДМ. В пораженных мышцах наблюдаются неспецифические миопатические изменения, такие как изменение размера мышечных волокон, увеличенные центральные расположенные ядра, фиброз, жировое замещение. Для ДМ характерно наличие ядерных глыбок, не типичных для других мышечных дистрофий. У пациентов с ДМ1 обычно наблюдается преимущественная атрофия волокон 1-го типа (медленно сокращающиеся красные волокна), в то время как у пациентов с ДМ2 преобладает атрофия волокон 2-го типа (быстро сокращающиеся белые волокна) [50].

Клинический случай

В качестве иллюстрации к рассмотренным выше клинико-генетическим особенностям ДМ приводим собственное наблюдение клинического случая ДМ1 в семье (у матери и дочери).

Пациентка Д., 28 лет, поступила в 5-е неврологическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» с направительным диагнозом: «Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия». Предъявляла жалобы на слабость в руках и ногах, быструю утомляемость, периодические головные боли стреляющего характера в левой височной области, снижение памяти на текущие и отдаленные события, снижение остроты зрения.

Из анамнеза настоящего заболевания известно, что пациентка с детского возраста наблюдается у невролога по поводу органического поражения ЦНС (последствия родовой травмы, перинатальная энцефалопатия). Со слов мате-

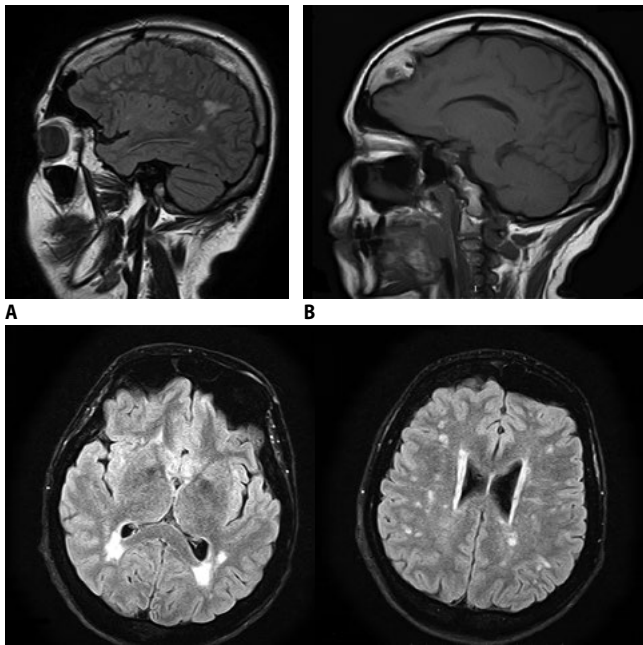


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Д. (А – режим T2; В – режим T1; С – режим FLAIR).

Снимки демонстрируют очаговые изменения белого вещества больших полушарий, а также гиперостоз лобных и теменных костей

Fig. 1. Brain MRI of patient D. (A – T2-weighted image; B – T1-weighted image; C – FLAIR).
The images demonstrate hyperintense foci in the white matter of both hemispheres, as well as hyperostosis of the frontal and parietal bones

ри, беременность осложнилась многоводием, роды проходили в срок, однако были стремительными (менее 2 ч); ходить начала с 1 года, разговаривать – примерно с 2 лет. В детском саду отмечалось нарушение социализации – не играла с другими детьми. В 7 лет пошла в школу, обучалась со сверстниками, обучение давалось очень тяжело: позже остальных научилась читать и писать, не выполняла простые арифметические действия. Уроки физической культуры посещала регулярно, жалоб на слабость, быструю утомляемость не предъявляла. С 18 лет начала отмечать появление прогрессирующей слабости в ногах, изменение походки. При МРТ головного мозга (март 2018 г.) выявлены множественные склонные к слиянию очаги гиперинтенсивного сигнала в режимах T2 и FLAIR в белом веществе лобных, теменных и височных долей, субкортикально и перивентрикулярно, а также гиперостоз лобной и теменных костей (рис. 1).

При осмотре обращало на себя внимание дизрафическое телосложение пациентки: конический подбородок, готическое небо, инверсия и V-образная форма верхней губы, воронкообразная грудь, брахидактилия, непропорциональность телосложения. Также отмечались гипертрихоз, гирсутизм.

В неврологическом статусе отмечалось снижение критики к своему состоянию, когнитивные нарушения (20 баллов по шкале MoCA; акалькулия, апраксия, мнестические нарушения). Выраженная слабость мимической мускулатуры. Умеренная дизартрия. Сила мышц-сгибателей шеи умеренно снижена. Легкий парез в дистальных отделах рук и ног до 4 баллов. Паратонии в конечностях. Легкая гипо-

трофия тенара, гипотенара с 2 сторон. Сухожильные и периостальные рефлексы значительно снижены, без четкой асимметрии сторон. Кистевой миотонический феномен (противопоставление I пальца кисти после короткого удара неврологическим молоточком по *m. thenari*). В пробе Ромберга устойчива; в усложненной – неустойчива. Легкая болевая гипестезия в дистальных отделах левой ноги. Четких нарушений глубокой чувствительности не выявлено. Ходьба самостоятельная, с элементами ступажа.

При дообследовании пациентки при ЭМГ получены признаки первично-мышечного поражения с умеренной текущей активностью мышечных волокон в виде миотонических разрядов разной длительности. По данным ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 76; вертикальное положение электрической оси сердца. Снижен вольтаж; диффузные изменения миокарда. В биохимическом анализе крови отмечалось слабое повышение уровня общей креатинфосфокиназы до 255 Ед/л.

Учитывая клиническую картину (ранний дебют заболевания, прогрессирующая мышечная слабость, миотонический синдром, отставание в психическом развитии и нарушения в когнитивной сфере, эндокринные расстройства и начальные признаки поражения сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ, характерная картина МРТ головного мозга), была клинически диагностирована ДМ1, предположительно ювенильная форма.

Пациентка Е., 64 лет, поступила в 5-е неврологическое отделение ФГБНУ НЦН по уходу за дочерью. Ввиду снижения критики к своему состоянию жалоб не предъявляла. При активном расспросе отметила наличие общей слабости, быструю утомляемость, снижение мышечной силы в руках и ногах (более выраженное справа), шаткость при ходьбе, снижение памяти на текущие события.

Из анамнеза настоящего заболевания известно, что раннее развитие проходило согласно возрастным нормам. В возрасте 55 лет пациентка стала отмечать быструю утомляемость при выполнении привычной физической нагрузки. С 60 лет появились умеренное снижение мышечной силы в руках и ногах, общая слабость, снижение памяти на текущие события. При МРТ головного мозга (декабрь 2015 г.) получены данные за очаговые изменения в белом веществе обоих полушарий головного мозга. Наблюдалась с диагнозом «Сосудистая лейкоэнцефалопатия». Также в конце 2015 г. появились онемение в 1, 2 пальцах правой руки, боль в области шеи и в руках, прогрессивно нарастающая слабость в правой руке и ноге, возникли трудности при вставании из положений с корточек и со стула, при подъеме по лестнице, изменилась походка. Выполнено МРТ-исследование шейного отдела позвоночника (февраль 2016 г.), где выявлены признаки кистозных полостей в спинном мозге на уровне C2–C4 и Th1 позвонков – наиболее вероятно, полости сирингомиелии. Выполнено оперативное лечение – ламинэктомия C4–C5, дренирование сирингомиелической кисты C3–C4. В послеоперационном периоде отмечала регресс болевого синдрома, однако сохранялась слабость в конечностях, больше справа. При повторном МРТ-исследовании (сентябрь 2016 г.): позвоночный канал без выраженных сужений, МР-картина сирингомиелии на уровне C3–C4 и Th1 позвонков (рис. 2).

Также из анамнеза известно, что в возрасте 49 лет перенесла оперативное вмешательство по поводу двусторонней ка-

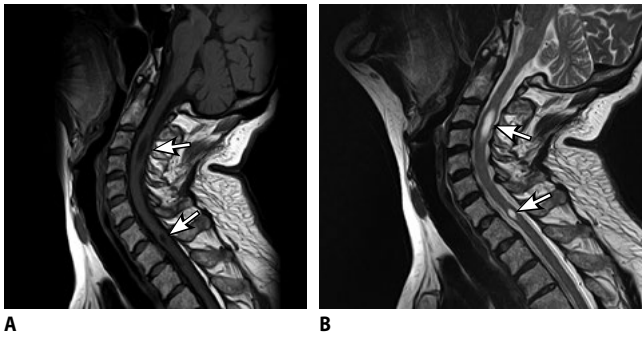
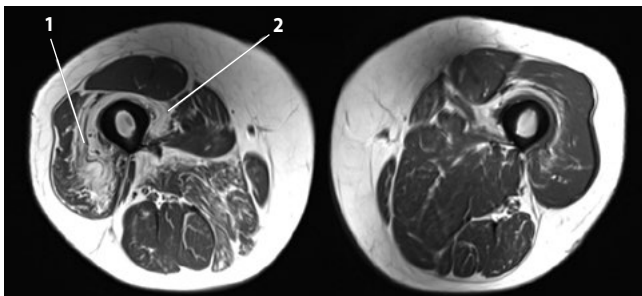


Рис. 2. МРТ шейного отдела позвоночника пациентки Е. (А – режим T1; В – режим T2).

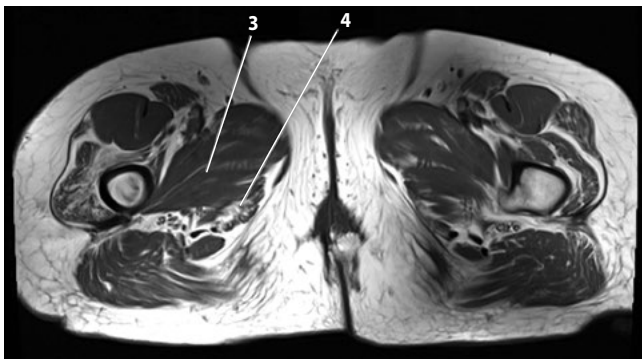
На снимках видны кистозные полости в спинном мозге на уровне C2-C4 и Th1 позвонков

Fig. 2. MRI of the cervical spine of patient E. (A – T1-weighted image; B – T2-weighted image).

The pictures show cystic cavities in the spinal cord at the level of C2-C4 and Th1 vertebrae



A



B

Рис. 3. МРТ мышц бедра пациентки Е., T1-режим.

Мышечная масса всех групп мышц обоих бедер снижена. В правом бедре определяется жировое замещение промежуточной (2) и медиальной (1) широкой мышц, большой приводящей (3) и полуперепончатой (4) мышц. В левом бедре отмечается жировая перестройка промежуточной широкой мышцы бедра

Fig. 3. MRI of thigh muscles of patient E., T1-WI.

The muscle mass of all muscle groups of both thighs is reduced. In the right thigh, the fat replacement of vastus intermedius (2), vastus medialis (1), adductor magnus (3) and semimembranosus (4) muscles is seen. In the left thigh there is a fat restructuring of vastus intermedius muscle

таракты. В 2005 г. обнаружен многоузловой эутиреоидный зоб 2–3 степени; в этом же году выполнена радикальная гистерэктомия в связи с двусторонними кистозными яичников больших размеров в постменопаузе. Более 10 лет назад пациентке поставлен диагноз сахарного диабета 2-го типа. В 2016 г. при проведении планового ЭКГ-исследования выявлена мерцательная аритмия.

В неврологическом статусе: пациентка апатична; наблюдается снижение критики к своему состоянию, дневная сонливость, умеренные когнитивные нарушения (25 баллов по шкале MoCA). Умеренная слабость мимической мускулатуры. Дизартрия легкой степени выраженности. Сила мышц шеи умеренно снижена. Умеренный тетрапарез D≥S (в руках – диффузный, в ногах – более выражен в проксимальных отделах). Диффузная мышечная гипотония. Гипотрофия четырехглавой мышцы бедра D≥S; мышцы плечевого пояса, тенара и гипотенара D=S. Выраженная слабость мышц спины, тазового пояса. Вставание с корточек – «лестничного» типа (симптом Говерса). Сухожильные и периостальные рефлексы значительно снижены, без четкой асимметрии сторон. Кистевой миотонический феномен. В пробе Ромберга пошатывается. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены. Походка самостоятельная, паретичная.

При дообследовании по данным ЭМГ выявлены признаки первично-мышечного поражения с наибольшей активностью мышечных волокон в передней большеберцовой мышце. В этой же мышце регистрируются миотонические разряды. Выполнена МРТ мышц нижних конечностей, при которой выявлено снижение массы всех групп мышц обоих бедер и, в меньшей степени, голени, а также жировое замещение промежуточной и медиальной широкой мышц, большой приводящей и полуперепончатой мышц, камбаловидной и медиальной головки икроножной мышцы (рис. 3). В биохимическом анализе крови определялась гиперхолестеринемия 7,5 ммоль/л; гипертриглицеридемия 7,22 ммоль/л, гипергликемия 7,3 ммоль/л. По данным ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 56, АВ-блокада 1 степени, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, удлинение QT 0,49 мс.

С учетом клинической картины и семейного анамнеза (предполагаемая ДМ1 у дочери) клинически был также установлен диагноз ДМ1, классическая форма.

Впоследствии у обеих пациенток в результате ДНК-анализа в одной из хромосом выявлено увеличенное число копий СТГ-повторов в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK*, ответственного за развитие ДМ1. Размер экспансии тринуклеотидных повторов не определялся. Пациентке Е. также был выполнен поиск наиболее частых мутаций в гене *ZNF9* – данных за наличие мутации не получено.

Обсуждение

Приведенные клинические случаи хорошо иллюстрирует широкую вариабельность клинических симптомов и синдромов у пациентов с ДМ1, а также демонстрирует феномен антиципации при ДМ1: более ранний дебют и более тяжелое течение заболевания у дочери. Кроме того, случай пациентки Е. представляет особый интерес ввиду нетипичности клинической картины. У пациентки отмечалось преобладание мышечной слабости в проксимальных отделах конечностей, более характерное для ДМ1. Также у нее наблюдалось редкое сочетание ДМ1 и сирингомиелии. В литературе описано лишь несколько таких случаев. В 1977 г. R.B. Levisky и соавт. опубликовали сообщение о семье, где 2 сибса страдали ДМ, а третий – сирингомиелией [51]. В 1998 г. M. Mascalcchi и соавт. также сообщили о пациенте с ДМ1 и сирингомиелией, ассоциированной с гемангиобластомой спинного мозга [52]. В 2016 г. группой китайских ученых было описано сочетание вышеуказанных патологий у 28-летнего мужчины [53]. В настоящее

время остается неясным, является ли сочетание ДМ с синрингомиелией простым совпадением или эти заболевания патогенетически взаимосвязаны.

Заключение

Согласно результатам исследований последних лет рекомендуется рассматривать ДМ как чрезвычайно гетерогенное мультисистемное заболевание с вовлечением в патологический процесс не только мышц, но и нервной

системы, а также большинства внутренних органов. Это обстоятельство влечет за собой необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике, наблюдению и симптоматической терапии таких пациентов. Можно надеяться, что дальнейшее углубление знаний о молекулярных механизмах болезни позволит в будущем разработать подходы к эффективной патогенетической терапии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Harper P.S., Karpati G., Hilton-Jones D., Griggs R.C. (eds.) *Myotonic dystrophy. Disorders of Voluntary Muscle*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001: 541–559.
2. Meola G., Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 594–606. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.05.019. PMID: 24882752.
3. Brook J.D., McCurrach M.E., Harley H.G. et al. 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. *Cell* 1992; 68: 799–808. PMID: 1568252
4. Udd B., Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11: 891–905. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70204-1. PMID: 22995693.
5. Savić Pavičević D., Miladinović J., Brkušanić M. et al. Molecular genetics and genetic testing in myotonic dystrophy type 1. *BioMed Research International* 2013; 2013: 391821. DOI: 10.1155/2013/391821. PMID: 23586035.
6. Meola G., Cardani R. Myotonic dystrophy type 2 and modifier genes: an update on clinical and pathomolecular aspects. *Neurol Sci* 2017; 38: 535–546. DOI: 10.1007/s10072-016-2805-5. PMID: 28078562.
7. Руденская Г.Е., Поляков А.В. Дистрофическая миотония 2 типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012; 2: 55–60.
8. Mankodi A., Takahashi M.P., Jiang H. et al. Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of CIC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Mol Cell* 2002; 10: 35–44. PMID: 12150905.
9. Machuca-Tzili L., Brook D., Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve* 2005; 32: 1–18. DOI: 10.1002/mus.20301. PMID: 15770660.
10. Ho G., Cardamone M., Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr* 2015; 4: 66–80. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i4.66. PMID: 26566479.
11. Echenne B., Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1387–1393. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00009-5. PMID: 23622362.
12. Douniol M., Jacquette A., Cohen D. et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 905–911. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04379.x. PMID: 22861906.
13. Ho G., Carey K.A., Cardamone M., Farrar M.A. Myotonic dystrophy type 1: clinical manifestations in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2019; 104: 48–52. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314837. PMID: 29871899.
14. Montagnese F., Mondello S., Wénninger S. et al. Assessing the influence of age and gender on the phenotype of myotonic dystrophy type 2. *J Neurol* 2017; 264: 2472–2480. DOI: 10.1007/s00415-017-8653-2. PMID: 29086017.
15. Wénninger S., Montagnese F., Schoser B. Core clinical phenotypes in myotonic dystrophies. *Front Neurol* 2018; 9: 303. DOI: 10.3389/fneur.2018.00303. PMID: 29770119
16. Jiménez-Moreno A.C., Raaphorst J., Babičić H. et al. Falls and resulting fractures in myotonic dystrophy: results from a multinational retrospective survey. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 229–235. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.12.010. PMID: 29361394.
17. Boentert M., Wénninger S., Sansone V.A. Respiratory involvement in neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 529–537. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000470. PMID: 28562381.
18. Kornblum C., Lutterbey G., Bogdanow M. et al. Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2. *J Neurol* 2006; 253: 753–761. DOI: 10.1007/s00415-006-0111-5. PMID: 16511650.
19. Colding-Jørgensen E. Electromyography and diagnosis of muscular diseases. *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 3070. PMID: 16109264.
20. Suokas K.I., Haanpää M., Kautiainen H. et al. Pain in patients with myotonic dystrophy type 2: A postal survey in Finland. *Muscle Nerve* 2011; 45: 70–74. DOI: 10.1002/mus.22249. PMID: 22190310.
21. Pelargonio G., Dello Russo A., Sanna T. et al. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart* 2002; 88: 665–670. PMID: 12433913.

References

1. Harper P.S., Karpati G., Hilton-Jones D., Griggs R.C. (eds.) *Myotonic dystrophy. Disorders of Voluntary Muscle*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001: 541–559.
2. Meola G., Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 594–606. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.05.019. PMID: 24882752.
3. Brook J.D., McCurrach M.E., Harley H.G. et al. 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. *Cell* 1992; 68: 799–808. PMID: 1568252
4. Udd B., Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11: 891–905. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70204-1. PMID: 22995693.
5. Savić Pavičević D., Miladinović J., Brkušanić M. et al. Molecular genetics and genetic testing in myotonic dystrophy type 1. *BioMed Research International* 2013; 2013: 391821. DOI: 10.1155/2013/391821. PMID: 23586035.
6. Meola G., Cardani R. Myotonic dystrophy type 2 and modifier genes: an update on clinical and pathomolecular aspects. *Neurol Sci* 2017; 38: 535–546. DOI: 10.1007/s10072-016-2805-5. PMID: 28078562.
7. Rudenskaya G.E., Polyakov A.V. [Myotonic dystrophy type 2]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2012; 2: 55–60. (In Russ.)
8. Mankodi A., Takahashi M.P., Jiang H. et al. Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of CIC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Mol Cell* 2002; 10: 35–44. PMID: 12150905.
9. Machuca-Tzili L., Brook D., Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve* 2005; 32: 1–18. DOI: 10.1002/mus.20301. PMID: 15770660.
10. Ho G., Cardamone M., Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr* 2015; 4: 66–80. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i4.66. PMID: 26566479.
11. Echenne B., Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1387–1393. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00009-5. PMID: 23622362.
12. Douniol M., Jacquette A., Cohen D. et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 905–911. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04379.x. PMID: 22861906.
13. Ho G., Carey K.A., Cardamone M., Farrar M.A. Myotonic dystrophy type 1: clinical manifestations in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2019; 104: 48–52. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314837. PMID: 29871899.
14. Montagnese F., Mondello S., Wénninger S. et al. Assessing the influence of age and gender on the phenotype of myotonic dystrophy type 2. *J Neurol* 2017; 264: 2472–2480. DOI: 10.1007/s00415-017-8653-2. PMID: 29086017.
15. Wénninger S., Montagnese F., Schoser B. Core clinical phenotypes in myotonic dystrophies. *Front Neurol* 2018; 9: 303. DOI: 10.3389/fneur.2018.00303. PMID: 29770119
16. Jiménez-Moreno A.C., Raaphorst J., Babičić H. et al. Falls and resulting fractures in myotonic dystrophy: results from a multinational retrospective survey. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 229–235. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.12.010. PMID: 29361394.
17. Boentert M., Wénninger S., Sansone V.A. Respiratory involvement in neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 529–537. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000470. PMID: 28562381.
18. Kornblum C., Lutterbey G., Bogdanow M. et al. Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2. *J Neurol* 2006; 253: 753–761. DOI: 10.1007/s00415-006-0111-5. PMID: 16511650.
19. Colding-Jørgensen E. Electromyography and diagnosis of muscular diseases. *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 3070. PMID: 16109264.
20. Suokas K.I., Haanpää M., Kautiainen H. et al. Pain in patients with myotonic dystrophy type 2: A postal survey in Finland. *Muscle Nerve* 2011; 45: 70–74. DOI: 10.1002/mus.22249. PMID: 22190310.
21. Pelargonio G., Dello Russo A., Sanna T. et al. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart* 2002; 88: 665–670. PMID: 12433913.

22. Groh W.J., Groh M.R., Groh W.J. et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008; 358: 2688–2697. DOI: 10.1056/NEJMoa062800. PMID: 18565861.
23. Duboc D., Wahbi K. What is the best way to detect infra-Hisian conduction abnormalities and prevent sudden cardiac death in myotonic dystrophy? *Heart* 2012; 98: 433–434. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301407. PMID: 22350028.
24. Meola G., Moxley R.T. Myotonic dystrophy type 2 and related myotonic disorders. *J Neurol* 2004; 251: 1173–1182. DOI: 10.1007/s00415-004-0590-1. PMID: 15503094.
25. Schneider-Gold C., Beer M., Kostler H. et al. Cardiac and skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 2 (DM2): a quantitative 31P-MRS and MRI study. *Muscle Nerve* 2004; 30: 636–644. DOI: 10.1002/mus.20156. PMID: 15452841.
26. Smith C. A., Gutmann L. Myotonic dystrophy type 1 management and therapeutics. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18: 52. DOI: 10.1007/s11940-016-0434-1. PMID: 27826760.
27. Orngreen M.C., Arlien-Soborg P., Duno M. et al. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 2012; 259: 912–920. DOI: 10.1007/s00415-011-6277-5. PMID: 22349862.
28. Turner C., Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 358–367. DOI: 10.1136/jnnp.2008.158261. PMID: 20176601.
29. Savkur R.S., Philips A.V., Cooper T.A. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 2001; 29: 40–47. DOI: 10.1038/ng704. PMID: 11528389.
30. Passeri E., Bugiardini E., Sansone V.A. et al. Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies. *J Neurol Sci* 2013; 331: 132–135. DOI: 10.1016/j.jns.2013.06.008. PMID: 23809192.
31. Angeard N., Jacquette A., Gargiulo M. et al. A new window on neurocognitive dysfunction in the childhood form of Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1). *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 468–476. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.04.009. PMID: 21592796.
32. Ekström A.B., Hakenäs-Plate L., Tulinus M., Wentz E. Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1: a study of 55 individuals with congenital and childhood forms. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 982–990. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03300.x. PMID: 19459914.
33. Douniol M., Jacquette A., Cohen D. et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 905–911. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04379.x. PMID: 22861906.
34. Douniol M., Jacquette A., Guilé J.M. et al. Psychiatric and cognitive phenotype in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18: 705–715. DOI: 10.1007/s00787-009-0037-4. PMID: 19543792.
35. Schneider-Gold C., Bellenberg B., Pohn C. et al. Cortical and subcortical grey and white matter atrophy in myotonic dystrophies type 1 and 2 is associated with cognitive impairment, depression and daytime sleepiness. *PLoS One* 2015; 10: e0130352. DOI: 10.1371/journal.pone.0130352. PMID: 26114298.
36. Peric S., Stojanovic V.R., Nikolic A. et al. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Res* 2013; 35: 331–335. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000144. PMID: 23336676.
37. Leonardis L. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 2. *Acta Neurol Scand* 2016; 135: 568–575. DOI: 10.1111/ane.12635. PMID: 27401721.
38. Ronnblom A., Andersson S., Hellstrom P.M., Danielsson A. Gastric emptying in myotonic dystrophy. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 570–574. PMID: 12190956.
39. Turner C., Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 599–606. DOI: 10.1097/WCO.000000000000128. PMID: 25121518.
40. Zampetti A., Silvestri G., Manco S. et al. Dysplastic nevi, cutaneous melanoma, and other skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy type 1: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 85–91. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.09.038. PMID: 25440959.
41. Campanati A., Giannoni M., Buratti L. et al. Skin features in myotonic dystrophy type 1: an observational study. *Neuromusc Disord* 2015; 25: 409–413. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.02.013. PMID: 25813338.
42. Win A.K., Perattur P.G., Pulido J.S. et al. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 130–135. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.09.005. PMID: 22237010.
43. Gadalla S.M., Lund M., Pfeiffer R.M. et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *JAMA* 2011; 306: 2480–2486. DOI: 10.1001/jama.2011.1796. PMID: 22166607.
44. Van Vliet J., Tieleman A.A., van Engelen B.G.M. et al. Hearing impairment in patients with myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2018; 90: e615–e622. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004963. PMID: 29343467.
45. Федотов В.П., Курбагов С.А., Иванова Е.А. и др. Клинико электромиографические критерии диагностики наследственных миотонических синдромов. *Нервно-мышечные болезни* 2012; (3): 55–66.
46. Logigian E.L., Ciafaloni E., Quinn L.C. et al. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 479–485. DOI: 10.1002/mus.20722. PMID: 17230537.
47. Okkersen K., Monckton D.G., Le N. et al. Brain imaging in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neurology* 2017; 89: 960–969. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004300. PMID: 28768849.
22. Groh W.J., Groh M.R., Groh W.J. et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008; 358: 2688–2697. DOI: 10.1056/NEJMoa062800. PMID: 18565861.
23. Duboc D., Wahbi K. What is the best way to detect infra-Hisian conduction abnormalities and prevent sudden cardiac death in myotonic dystrophy? *Heart* 2012; 98: 433–434. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301407. PMID: 22350028.
24. Meola G., Moxley R.T. Myotonic dystrophy type 2 and related myotonic disorders. *J Neurol* 2004; 251: 1173–1182. DOI: 10.1007/s00415-004-0590-1. PMID: 15503094.
25. Schneider-Gold C., Beer M., Kostler H. et al. Cardiac and skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 2 (DM2): a quantitative 31P-MRS and MRI study. *Muscle Nerve* 2004; 30: 636–644. DOI: 10.1002/mus.20156. PMID: 15452841.
26. Smith C. A., Gutmann L. Myotonic dystrophy type 1 management and therapeutics. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18: 52. DOI: 10.1007/s11940-016-0434-1. PMID: 27826760.
27. Orngreen M.C., Arlien-Soborg P., Duno M. et al. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 2012; 259: 912–920. DOI: 10.1007/s00415-011-6277-5. PMID: 22349862.
28. Turner C., Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 358–367. DOI: 10.1136/jnnp.2008.158261. PMID: 20176601.
29. Savkur R.S., Philips A.V., Cooper T.A. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 2001; 29: 40–47. DOI: 10.1038/ng704. PMID: 11528389.
30. Passeri E., Bugiardini E., Sansone V.A. et al. Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies. *J Neurol Sci* 2013; 331: 132–135. DOI: 10.1016/j.jns.2013.06.008. PMID: 23809192.
31. Angeard N., Jacquette A., Gargiulo M. et al. A new window on neurocognitive dysfunction in the childhood form of Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1). *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 468–476. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.04.009. PMID: 21592796.
32. Ekström A.B., Hakenäs-Plate L., Tulinus M., Wentz E. Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1: a study of 55 individuals with congenital and childhood forms. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 982–990. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03300.x. PMID: 19459914.
33. Douniol M., Jacquette A., Cohen D. et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 905–911. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04379.x. PMID: 22861906.
34. Douniol M., Jacquette A., Guilé J.M. et al. Psychiatric and cognitive phenotype in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18: 705–715. DOI: 10.1007/s00787-009-0037-4. PMID: 19543792.
35. Schneider-Gold C., Bellenberg B., Pohn C. et al. Cortical and subcortical grey and white matter atrophy in myotonic dystrophies type 1 and 2 is associated with cognitive impairment, depression and daytime sleepiness. *PLoS One* 2015; 10: e0130352. DOI: 10.1371/journal.pone.0130352. PMID: 26114298.
36. Peric S., Stojanovic V.R., Nikolic A. et al. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Res* 2013; 35: 331–335. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000144. PMID: 23336676.
37. Leonardis L. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 2. *Acta Neurol Scand* 2016; 135: 568–575. DOI: 10.1111/ane.12635. PMID: 27401721.
38. Ronnblom A., Andersson S., Hellstrom P.M., Danielsson A. Gastric emptying in myotonic dystrophy. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 570–574. PMID: 12190956.
39. Turner C., Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 599–606. DOI: 10.1097/WCO.000000000000128. PMID: 25121518.
40. Zampetti A., Silvestri G., Manco S. et al. Dysplastic nevi, cutaneous melanoma, and other skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy type 1: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 85–91. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.09.038. PMID: 25440959.
41. Campanati A., Giannoni M., Buratti L. et al. Skin features in myotonic dystrophy type 1: an observational study. *Neuromusc Disord* 2015; 25: 409–413. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.02.013. PMID: 25813338.
42. Win A.K., Perattur P.G., Pulido J.S. et al. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 130–135. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.09.005. PMID: 22237010.
43. Gadalla S.M., Lund M., Pfeiffer R.M. et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *JAMA* 2011; 306: 2480–2486. DOI: 10.1001/jama.2011.1796. PMID: 22166607.
44. Van Vliet J., Tieleman A.A., van Engelen B.G.M. et al. Hearing impairment in patients with myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2018; 90: e615–e622. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004963. PMID: 29343467.
45. Федотов В.П., Курбагов С.А., Иванова Е.А., et al. [Clinical and electromyographic criteria for the diagnosis of hereditary myotonic syndromes]. *Нервно-мышечные болезни* 2012; (3): 55–66. (In Russ.)
46. Logigian E.L., Ciafaloni E., Quinn L.C. et al. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 479–485. DOI: 10.1002/mus.20722. PMID: 17230537.
47. Okkersen K., Monckton D.G., Le N. et al. Brain imaging in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neurology* 2017; 89: 960–969. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004300. PMID: 28768849.

48. Kornblum C., Reul J., Kress W. et al. Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2. *J Neurol* 2004; 251: 710–714. DOI: 10.1007/s00415-004-0408-1. PMID: 15311347.
49. Wattjes M.P., Kley R.A., Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur Radiol* 2010; 20: 2447–2460. DOI: 10.1007/s00330-010-1799-2. PMID: 20422195.
50. Vihola A., Bassez G., Meola G. et al. Histopathological differences of myotonic dystrophy type 1 (DM1) and PROMM/DM2. *Neurology* 2003; 60: 1854–1857. PMID: 12796551.
51. Levisky R.B., Vianna-Morgante A.M., Frota-Pessoa O. et al. Myotonic dystrophy, syringomyelia, and 2/13 translocation in the same family. *J Med Genet* 1977; 14: 51–53. PMID: 839501.
52. Mascaldi M., Padovani R., Taiuti R., Quilici N. Syringomyelia in myotonic dystrophy due to spinal hemangioblastoma. *Surg Neurol* 1998; 50: 446–448. PMID: 9842869.
53. Yu X.L., Jia R.Z., Shan P.Y. et al. Myotonic dystrophy type 1 with syringomyelia in a young patient. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 487–489. DOI: 10.4103/0366-6999.176070. PMID: 26879026.

Поступила 26.11.2018

Принята в печать 13.12.2018

48. Kornblum C., Reul J., Kress W. et al. Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2. *J Neurol* 2004; 251: 710–714. DOI: 10.1007/s00415-004-0408-1. PMID: 15311347.
49. Wattjes M.P., Kley R.A., Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur Radiol* 2010; 20: 2447–2460. DOI: 10.1007/s00330-010-1799-2. PMID: 20422195.
50. Vihola A., Bassez G., Meola G. et al. Histopathological differences of myotonic dystrophy type 1 (DM1) and PROMM/DM2. *Neurology* 2003; 60: 1854–1857. PMID: 12796551.
51. Levisky R.B., Vianna-Morgante A.M., Frota-Pessoa O. et al. Myotonic dystrophy, syringomyelia, and 2/13 translocation in the same family. *J Med Genet* 1977; 14: 51–53. PMID: 839501.
52. Mascaldi M., Padovani R., Taiuti R., Quilici N. Syringomyelia in myotonic dystrophy due to spinal hemangioblastoma. *Surg Neurol* 1998; 50: 446–448. PMID: 9842869.
53. Yu X.L., Jia R.Z., Shan P.Y. et al. Myotonic dystrophy type 1 with syringomyelia in a young patient. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 487–489. DOI: 10.4103/0366-6999.176070. PMID: 26879026.

Received 26.11.2018

Accepted 13.12.2018

Информация об авторах: Иванова Екатерина Олеговна – к.м.н., н.с. 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
 Москаленко Анна Николаевна – клинический ординатор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
 Федотова Екатерина Юрьевна – к.м.н., рук. 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
 Курбатов Сергей Александрович – к.м.н., врач-генетик, невролог АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», Воронеж, Россия;
 Иллариошкин Сергей Николаевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Ekaterina O. Ivanova, PhD (Med.), researcher, 5th Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Anna N. Moskalenko, resident in neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Ekaterina Yu. Fedotova, PhD (Med.), Head of the 5th Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Sergey A. Kurbatov, PhD (Med.), geneticist, neurologist, Voronezh Regional Clinical Diagnostic Center, Voronezh, Russia;
 Sergey N. Illarioshkin, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of the Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia