

## Случай миотонии Беккера с псевдоминантным типом наследования: современные подходы к дифференциальной диагностике миотоний Томсена и Беккера

С.А. Курбатов<sup>1</sup>, С.С. Никитин<sup>2</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>3</sup>, П. Гундорова<sup>4</sup>, А.В. Поляков<sup>4</sup>

<sup>1</sup>АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»; Россия, 394018, Воронеж, пл. Ленина, 5А;

<sup>2</sup>Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117218, Москва, ул. Кржижановского, 17, корп. 2;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115487, Москва, ул. Москворечье, 1

**Контакты:** Сергей Александрович Курбатов [kurbatov80@gmail.com](mailto:kurbatov80@gmail.com)

Врожденная миотония (ВМ) — самая частая форма из группы наследственных недистрофических миотоний, развивающаяся в результате мутации гена *CLCN1* и нарушения работы ионных каналов хлора мембраны мышечных волокон. ВМ включает 2 аллельные формы: болезнь Томсена с аутосомно-доминантным типом наследования и болезнь Беккера с аутосомно-рецессивным типом наследования. Обе формы имеют одинаковые клинические проявления в виде гипертрофии скелетных мышц, транзиторной слабости, генерализованных миотонических феноменов, дебюта в раннем возрасте и стационарного течения, а также схожих изменений при нейрофизиологическом обследовании мышц. В отягощенных семьях часто диагностируется 1 больной ВМ. В ряде случаев при горизонтальной сегрегации заболевания описывают больше 1 мутации в гене *CLCN1*. Это затрудняет не только установление нозологического диагноза миотонии, но и последующее медико-генетическое консультирование в отягощенных семьях даже после определения генотипа больного. Представлен подтвержденный случай миотонии Беккера с псевдоминантным типом наследования и ограниченными клиническими проявлениями с учетом современных подходов дифференциальной диагностики 2 заболеваний.

**Ключевые слова:** врожденная миотония, миотония Томсена, миотония Беккера, ген *CLCN1*, псевдоминантный тип наследования, недистрофическая миотония, миотонические разряды, короткий тест с нагрузкой, декремент М-волны

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-74-81

### A case of Becker myotonia with pseudodominant inheritance: current approaches to the differential diagnosis of Thomsen's and Becker's myotonia congenita

S.A. Kurbatov<sup>1</sup>, S.S. Nikitin<sup>2</sup>, S.N. Illarioshkin<sup>3</sup>, P. Gundorova<sup>4</sup>, A.V. Polyakov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Voronezh Medical Genetic Consulting and Diagnostic Center; 5A square Lenina, Voronezh, 394018, Russia;

<sup>2</sup>Medical Center "Practical Neurology", Society of Neuromuscular Disease Specialists; Build. 2, 17 Krzhizhanovsky St., Moscow, 117218, Russia;

<sup>3</sup>Neurology Research Center; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia;

<sup>4</sup>Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115522, Russia

Myotonia congenital (MC) is the most common form of the hereditary nondystrophic myotonias caused by mutations in the skeletal muscle chloride channel gene (*CLCN1*) which change the functional features of muscle fibers membrane. MC is represented by two allelic forms with different types of inheritance: Thomsen's myotonia congenita (TMC) with an autosomal dominant and Becker's myotonia congenita (BMC) with an autosomal recessive inheritance. Both forms, TMC and BMC have the same clinical manifestation: skeletal muscle hypertrophy, transient weakness, generalized myotonia, debut in early childhood and a stationary development. Diseases are characterized by equal neurophysiological changes. In the family usually only one patient is detected. In some cases with the horizontal segregation diseases, more than one mutation in *CLCN1* gene is found. These factors complicate the diagnosis of TMC and BMC, further medical and genetic counseling of the family members even after the patient's genotype is detected. The confirmed BMC case with pseudo dominant type of inheritance and limited clinical manifestation is discussed in the light of differential diagnosis of the two discussed diseases.

**Key words:** inherited myotonia, Thomsen's disease, Becker's disease, *CLCN1* gene, pseudodominant type of inheritance, nondystrophic myotonia, myotonic discharges, short exercise test, M-wave decrement

#### Введение

Врожденная миотония (ВМ) — самая распространенная форма недистрофических миотоний (НДМ)

с частотой от 1 до 9,4 на 100 тыс. населения, что зависит от страны и этнической принадлежности [1, 2]. На сегодня выделяют 2 формы ВМ. Первой описана

миотония Томсена (МТ) с аутосомно-доминантным типом наследования [3] и лишь 100 лет спустя — миотония Беккера (МБ) с аутосомно-рецессивным типом наследования [4]. При дебюте в раннем возрасте пациенты с МТ и МБ имеют гипертрофию скелетных мышц, слабость, задержку мышечного расслабления, а также относительно стационарное течение и благоприятный прогноз [5–7]. Развитие ВМ обусловлено мутациями гена хлорного канала *CLCN1* (локус 7q35). Анализ гена *CLCN1* выявляет разные типы мутаций (миссенс-замены, нонсенс-мутации, делеции, инсерции и др.), которые у больных МТ представлены в гетерозиготном состоянии (аутосомно-доминантный тип наследования), а у больных с МБ — в гетерозиготном или в гомозиготном (аутосомно-рецессивный тип наследования) [8, 9]. Описано более 160 разных мутаций, многие из которых не соответствуют строго доминантному или рецессивному типу наследования [9]. Электродиагностические исследования с использованием стандартных методов стимуляционной электромиографии (ЭМГ) и игольчатой ЭМГ (иЭМГ) не позволяют дифференцировать МТ и МБ [10]. Сходные клинические проявления и случаи с выявленными мутациями, характерными для обеих форм ВМ, крайне затрудняют верификацию нозологической принадлежности и расчета генетического риска в семье даже после установления генотипа больного [11].

Представлено клинко-нейрофизиологическое наблюдение семьи с доказанной МБ с псевдоминантным типом наследования и симптомами МТ. Обследование проведено в Воронежском областном клиническом консультативно-диагностическом центре. ЭМГ-исследование выполнено 2 больным на электронейромиографе «МВП-микро» («Нейрософт», Россия) по утвержденным стандартам с применением встроенных в протокол нормативных таблиц и формул. С использованием программного обеспечения «Нейрософт»

создан автоматический алгоритм специализированной пробы — короткий тест с нагрузкой (КТН) — в соответствии со стандартным протоколом с последующей оценкой получаемых ЭМГ-паттернов (I, II и III типов) по Фурнье [12]. Молекулярно-генетическое исследование членов семьи (рис. 1) проведено в лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра. Выявление мутаций в гене *CLCN1* выполняли методом аллель-специфичной MLPA с использованием системы детекции 6 частей мутаций: с.568G>T+569G>C (p.Gly190Ser), с.1437\_1450del14 (p.Ile479Ilefs\*25), с.1478C>A (p.Ala493Glu), с.1649C>T (p.Thr550Met), с.2058C>A (p.Tyr686\*), с.2680C>T (p.Arg894\*) в соответствии с транскриптом ENST00000343257 [13].

### Клиническое наблюдение

**Пробанд А. (III:5), 23 лет, был направлен неврологом для определения генетического риска с диагнозом МТ и выявленными мутациями 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 (рис. 2). Рост и развивался в соответствии с возрастом. Первые признаки заболевания были обнаружены в 6 лет, когда родители заметили кратковременную скованность в ногах при начале движений, практически одновременно появились аналогичные изменения в руках. В последующем скованность возникла и усилилась во всей скелетной мускулатуре (мышцах спины, шеи, кистях, жевательных мышцах), 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.**

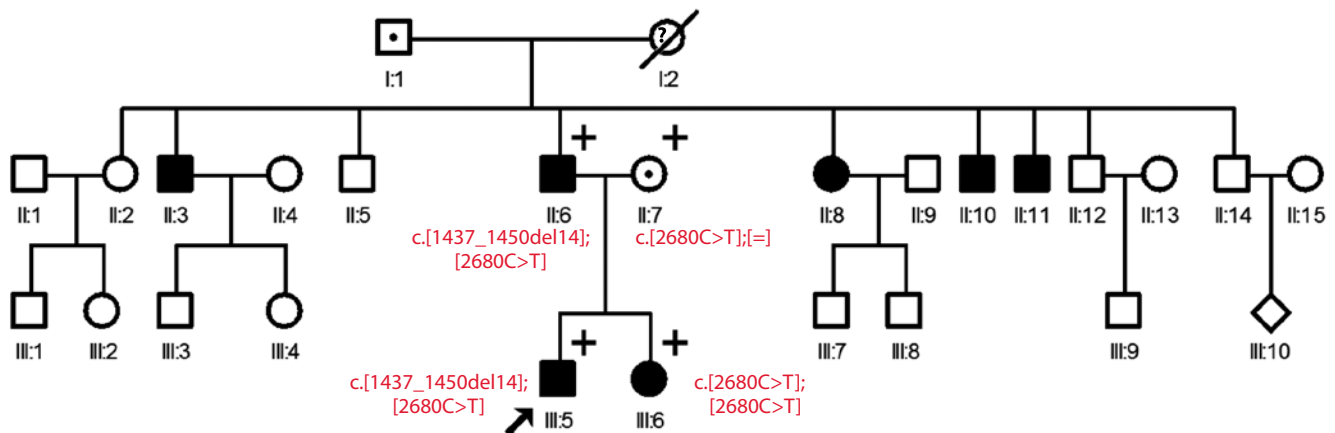


Рис. 1. Обозначения родословной: «+» — клинически осмотренные и генотипированные члены семьи (мутации в гене *CLCN1* выделены красным цветом); заштрихованные фигуры — больные члены родословной; незаштрихованные — здоровые члены родословной; фигуры с точкой внутри — клинически здоровые носители; фигура со знаком «?» — вероятно больной член родословной; перечеркнутые фигуры — умершие члены семьи



**Рис 2.** Пробанд А. (III:5) с равномерной, умеренно выраженной рельефной скелетной мускулатурой: а – вид спереди; б – вид сзади

**Неврологический статус:** контактен, эмоционально сохранен. Черепные нервы: в жевательных, грудино-ключично-сосцевидных мышцах и мышцах верхнего века – отчетливый миотонический феномен; в круговых мышцах глаз он отсутствует. Умеренно выраженная генерализованная гипертрофия скелетной мускулатуры, слабо развиты большие грудные мышцы (рис. 2а). Транзиторная слабость после 2–3 форсированных сокращений мышцы. Сухожильные рефлексы с бицепсов сохранены,  $D = S$ , с выраженным миотоническим компонентом длительностью до 7 с; карпорадиальные, коленные и ахилловы рефлексы живые,  $D = S$ . Активная и механическая миотония умеренно выражена во всех скелетных мышцах. Выраженный феномен «вратывания» (миотонический феномен в кистях полностью проходит после 5–6 форсированных сокращений мышцы). Миотоническая ямка на дельтовидной и четырехглавой мышцах бедра до 6 с. Чувствительных, координаторных, автономных нарушений не выявлено.

По данным ЭМГ: скорость распространения возбуждения по двигательным и сенсорным волокнам периферических нервов рук и ног не изменена. При высокочастотной ритмической стимуляции (ВРС) частотой 50 Гц длительностью 4 с выявлен выраженный декремент амплитуды М-волны – 92,8 % (рис. 3). По данным иЭМГ: в большеберцовой мышце: в покое множественные миотонические разряды (МР). Средняя продолжительность 3 типичных МР составила 926 мс (рис. 4а). Средняя амплитуда и длительность потенциалов двигатель-

ных единиц (ПДЕ) – в пределах нормальных значений. В одноименных мышцах отмечено снижение средней длительности на 17 % (норма – до 12 %), нормальная амплитуда потенциалов и допустимое число (5 %) полифазных ПДЕ (рис. 5а).

**Отец пробанда В.** (II:6), 44 лет, рос и развивался в соответствии с возрастом. 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 МТ. Жалобы и неврологический статус аналогичные пробанду, незначительно менее выражен миотонический компонент при бицепсальном рефлексе, миотоническая ямка с дельтовидной и четырехглавой мышцей бедра до 3–4 с.

По данным ЭМГ: скорость распространения возбуждения по двигательным и сенсорным волокнам периферических нервов рук и ног не изменена. При ВРС нет декремента на частоте стимулов 3 Гц, но с повышением частоты появляется декремент, достигающий максимальной выраженности на 50 Гц, с падением амплитуды М-волны до 81,0 % (см. рис. 3). По данным иЭМГ: в передней большеберцовой мышце – множественные МР, средняя продолжительность 3 типичных МР – 1869 мс (рис. 4б). Средняя амплитуда и длительность ПДЕ – в пределах нормы (рис. 5б).

КТН и КТН с холодной пробой выявили II паттерн по Фурнье [12], но характерные изменения обнаружены только при комнатной температуре в первой серии стимулов без изменений М-волны при охлаждении конечности (рис. 6).

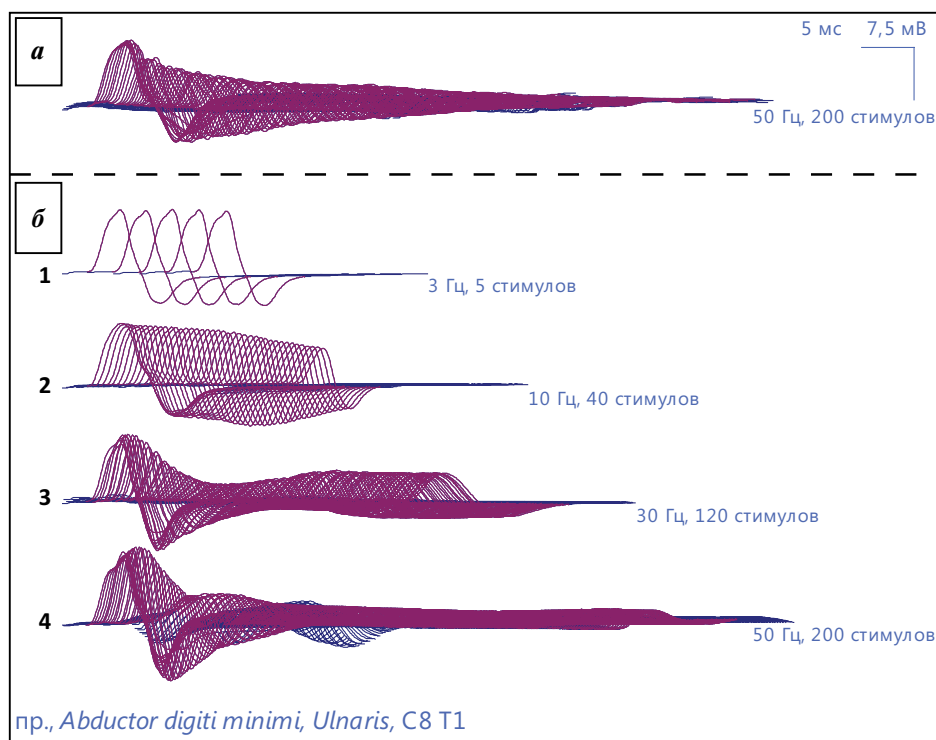
**Сестра пробанда Т.** (III:6), 24 лет, развивалась в соответствии с возрастом. Первый признак заболевания с 7 лет – скованность в ногах при начале движений. Жалобы и неврологический статус аналогичные пробанду, при этом отмечена меньшая выраженность активных и механических миотонических феноменов (активный миотонический феномен в кистях полностью проходит после 2–3 форсированных мышечных сокращений). Сомнительный миотонический компонент при бицепсальном рефлексе, нет миотонической ямки с дельтовидной и четырехглавой мышцей бедра. От проведения ЭМГ отказалась.

**Мать пробанда М.** (II:5), 42 лет, и ее родители считают себя здоровыми, проходят диспансеризацию по месту жительства. У матери клинических признаков миотонии не выявлено. От проведения ЭМГ отказалась.

**Мать отца пробанда В.** (I:2) умерла в возрасте 59 лет. У невролога не наблюдалась, миотония не установлена, однако отец пробанда замечал у нее периодическую скованность движений.

### Обсуждение

Дифференциальная диагностика отдельных форм наследственных миотонических синдромов (НМС) – непростая задача, и дискуссии о выборе алгоритма



Пациент	Номер серии	Частота, Гц	Количество стимулов	Декремент	Амплитуда базы, мВ	Декремент амплитуды (1–5), %	Декремент амплитуды (1–последн.), %	Декремент площади (1–последн.), %	Температура, °С
пр., <i>Abductor digiti minimi</i> , <i>Ulnaris</i> , C8 T1									
Пробанд А.		50	200		12,7	+8,3	92,8	84,7	
Отец пробанда В.	1	3	5		13,4	+0,8	+0,8	1,3	32,3
	2	10	40		12,7	+2,8	32,0	59,6	32,3
	3	30	120		13,3	+21,7	53,4	29,7	32,4
	4	50	200		14,0	+9,0	81,0	68,0	32,3

Рис. 3. Графики и таблица параметров декремента М-волны при ритмической стимуляции на частоте 50 Гц у пробанда А., 23 лет (а) и 3, 10, 30 и 50 Гц у его отца В., 44 лет (б)

верификации ведутся до настоящего времени. Миотония является основным клиническим проявлением НМС и зачастую единственным для группы НДМ. В развернутой стадии заболевания разделение на дистрофическую миотонию (ДМ) и НДМ не вызывает затруднений. В группе ДМ экономически целесообразно проводить верификацию нозологических форм молекулярно-генетическими методами [8, 14]. В группе НДМ цена на ДНК-диагностику высока и требует таргетного выбора гена. Оптимизировать выбор ДНК-исследования при НДМ позволяет клинико-ЭМГ-подход. ЭМГ помогает дифференцировать

НДМ, стертые формы ДМ или ДМ в дебюте заболевания, когда клиническая картина ограничивается только наличием миотонических задержек, а нозологическая диагностика вызывает определенные затруднения [15].

В представленном клиническом наблюдении у пробанда А. и его отца В. показана эффективность предложенного ранее алгоритма дифференциальной диагностики НМС [10] с характерными для ВМ выраженным декрементом М-волны (> 60 %) при ВРС и отсутствием изменений ПДЕ при иЭМГ. У пробанда А. имелись типичные непродолжительные (< 1 с) МР [15],



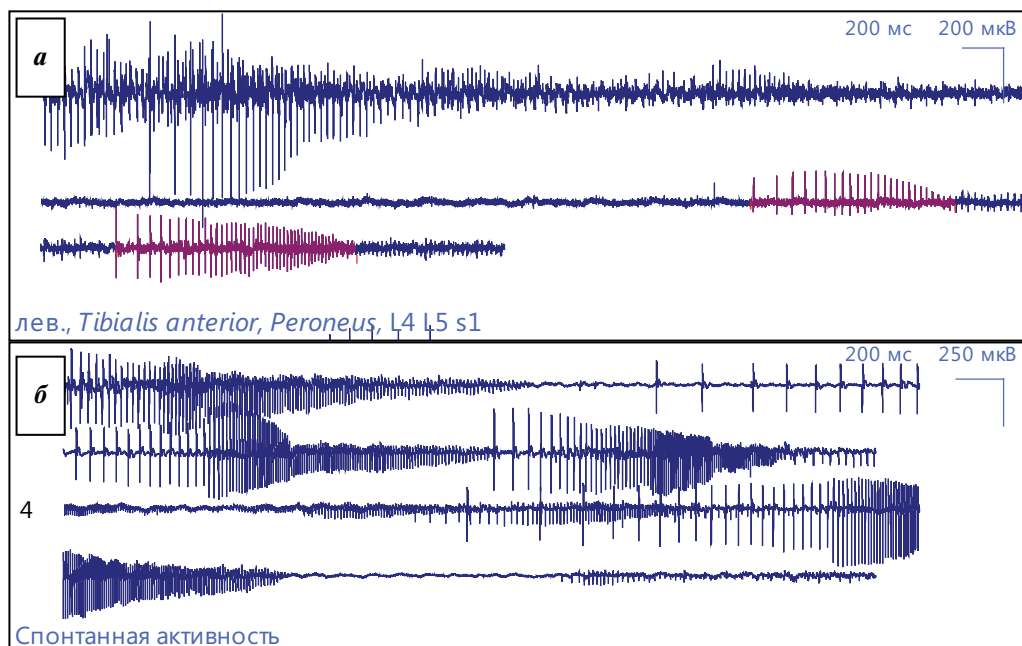


Рис. 4. Графики МР при исследовании спонтанной активности: а – множественные МР длительностью  $\leq 1$  с у пробанда А.; б – множественные МР длительностью 1–2 с у отца пробанда

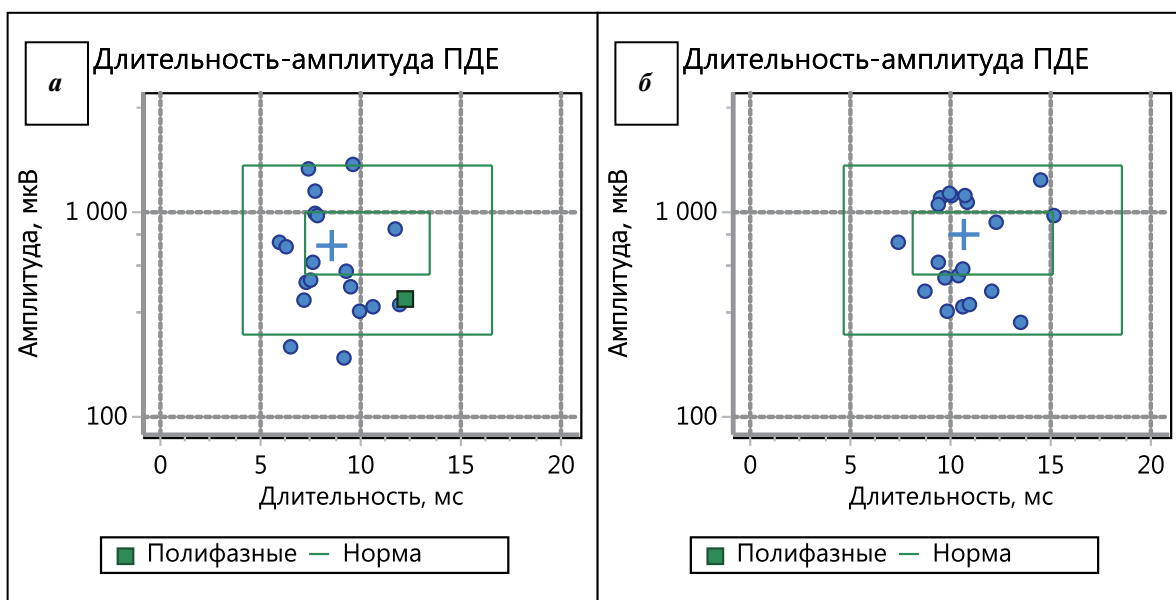
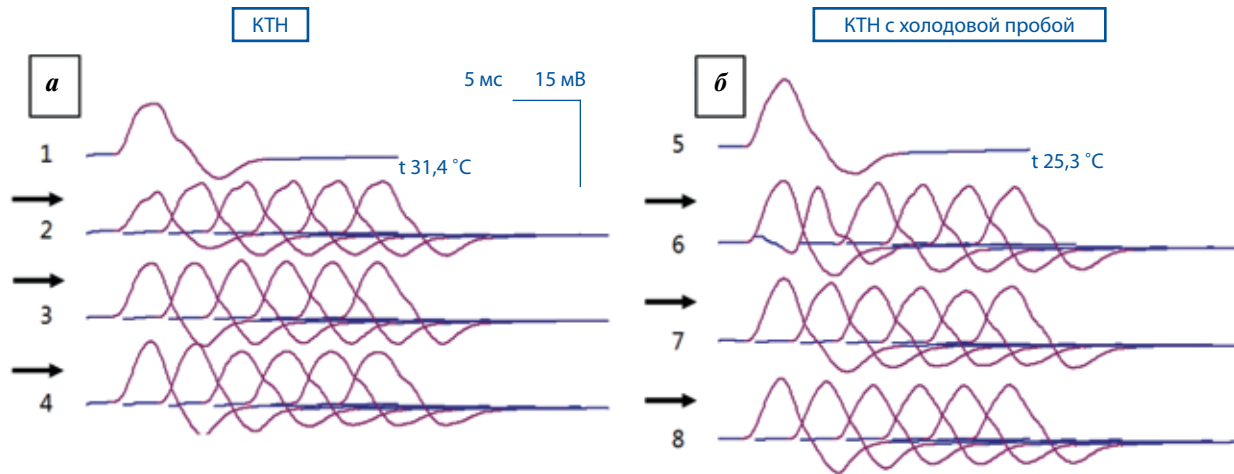


Рис. 5. Гистограммы распределения длительности и амплитуды ПДЕ при иЭМГ с правой большеберцовой мышцы: а – у пробанда А. нормальная средняя длительность ПДЕ с тенденцией к смещению ее облака распределения влево, с единичными ПДЕ низкой амплитуды; б – у отца пробанда В. нормальные средняя длительность и амплитуда ПДЕ

однако у его отца зарегистрированы МР длительностью 1–2 с, редко встречающиеся при ВМ.

Пациент А. был направлен для уточнения генетического риска уже с установленными 2 мутациями в гене *CLCN1* и диагнозом МТ с вертикальной сегрегацией заболевания. Для МТ характерно наличие 1 мутации в гене *CLCN1*, что объясняет аутосомно-доминантный тип наследования и передачу заболевания в ряду поколений. Наличие 2 мутаций при МТ воз-

можно при их цис-положении (на одной хромосоме), что встречается редко [16]. У больного А. мутация с.1437\_1450del14 в литературе описана как рецессивная [17] и расположена раньше мутации с.2680C>T, встречающейся при любом аутосомном типе наследования [18], все это свидетельствовало в пользу МБ. Однако после выявления тех же мутаций у отца пробанда В. вопрос о нозологической форме ВМ остался открытым.



пр., *Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1*

**Рис. 6.** КТН и КТН с холодной пробой с правой мышцы, отводящей мизинец, у больного В. Черные стрелки – 10-секундное изотоническое сокращение, предшествующее серии стимулов (0,1 Гц 6 стимулов): а – КТН при температуре конечности 31,4 °С (снижение амплитуды первой М-волны в первой серии стимулов на 24,6 % относительно базовой М-волны в исследовании, что соответствует II паттерну по Фурнье); б – КТН после охлаждения конечности до температуры 25,3 °С (изменений М-волны в сериях стимулов не выявлено, что соответствует III паттерну по Фурнье)

Ранее утверждалось, что дебют первых симптомов МБ – 4–12 лет, МТ – до 3 лет. У наших пациентов дебют пришелся на 6–8 лет, и заболевание началось со скованности в ногах, что считалось характерным для МБ [4]. Однако, по данным литературы последних 10 лет, возраст первых признаков МТ и МБ оказался одинаковым – 6–12 лет с преобладанием начала со скованности в ногах при обеих формах НМС [7, 19, 20]. Больные А. и В. с незначительно выраженной гипертрофией скелетной мускулатуры (см. рис. 2), без преобладания в ногах, по полуколичественной оценке тяжести миотонии (от тяжелой «+++» до мягкой «+») [4] имеют среднюю степень («++»). Все клинические проявления находились в зоне перекрытия фенотипов МТ и МБ, что не способствовало уточнению нозологии. Опираясь только на клинические признаки при дифференциальной диагностике МТ и МБ нельзя, так как в одной семье у больных с одинаковыми мутациями выраженность симптомов варьирует в широких пределах, а в последних обзорах все чаще авторы не находят статистически значимых клинических отличий между МТ и МБ [7, 19–22].

Миотония не приводит к нарушению нервно-мышечной передачи, однако пробы ритмической стимуляции широко используются, потому что позволяют обнаружить характерные изменения при различных нозологических формах НМС. Результаты ритмической стимуляции воспроизводимы и являются неотъемлемой частью алгоритмов дифференциальной диагностики НМС [23–25]. Пациенту В. проведены все пробы, применяемые в дифференциальной диагностике МТ и МБ, с описанием разнородности результатов.

При ВРС на 10 Гц выявлен декремент амплитуды М-волны – 32 % (см. рис. 3). Аналогичные изменения

встречаются более чем у 60 % пациентов с МБ [26], хотя в «догенномный период» считалось, что декремент на 10 Гц характерен только для МБ [27]. Сегодня декремент описан при обеих формах НМС и не используется при дифференцировке ВМ [24]. Высокая чувствительность этого теста показана при дифференциальной диагностике МБ, ДМ и парамииотонии [26].

С учетом того, что не только наличие декремента амплитуды, но и его выраженность в ответ на более ранние стимулы при разных формах НМС зависят от частоты стимуляции [27], исследование данного параметра проведено с предъявлением стимулов высокой частоты. Декремент амплитуды М-волны получен на частоте 30 Гц (53,4 %) и достигает максимальной выраженности в ответ на 50 Гц (81,0 %) (см. рис. 3). У пациента А. на 50 Гц выявлен аналогичный декремент М-волны (92,8 %) (см. рис. 3). Декремент при МБ возникает на более низкую частоту, чем при других формах НМС [27]. Характерные стабильные изменения декремента М-волны на 50 Гц при МБ, которые не встречаются ни при одном другом заболевании [28], и декремент на разных стадиях заболевания при ВМ и ДМ 1-го типа описаны в отечественных публикациях [10]. Таким образом, можно сделать вывод, что использование ВРС для дифференциальной диагностики МТ и МБ не нашло однозначных ответов у разных авторов, однако это не исключает их ценность в диагностике различных форм НМС, хотя может приводить к путанице в интерпретации полученных результатов. По данным литературы, неоднородные результаты связаны с небольшой выборкой, часто включающей негенотипированных больных, отсутствием группы контроля для исключения нормальных значений декремента и сопоставления частоты стимуляции при ВРС у пациентов с различны-

ми формами НМС. Все это требует пересмотра известных алгоритмов ВРС и выработки оптимального протокола для НМС, что, несомненно, поможет оптимизировать нозологическую диагностику.

В диагностике всей группы НМС, в частности МТ и МБ, большое значение возлагают на КТН при комнатной температуре и охлаждении конечности с выделением 3 паттернов по Фурнье; паттерны высокоспецифичны для МТ, МБ и миотоний с мутациями в гене *SCN4A* [12, 23]. КТН представляет собой 3 серии стимулов локтевого нерва, каждому из которых предшествует 10-секундное изотоническое сокращение мышцы, отводящей мизинец. М-волны в сериях сравнивают с базовой М-волной, записанной в начале исследования: падение/нарастания амплитуды М-волны в каждой последующей серии характерно для I паттерна по Фурнье, падение амплитуды первой М-волны в серии с последующим восстановлением амплитуды — для II паттерна, отсутствие изменений М-волны в сериях — для III паттерна. II паттерн по Фурнье характерен для ВМ и ДМ, но для МБ специфично выраженное падение с последующим восстановлением амплитуды М-волны во всех сериях стимулов, а для МТ — изменения амплитуды только в первой серии стимулов, как и при ДМ. При охлаждении конечности паттерн при МБ не меняется, а при МТ становится аналогичным с МБ, что позволяет разграничить эти заболевания. У нашего пациента В. КТН не оправдал заявленных диагностических возможностей, хотя при комнатной температуре был установлен II паттерн по Фурнье, но амплитуда М-волны изменена только в первой серии стимулов при комнатной температуре без изменения параметров М-волны при охлаждении, что по Фурнье характерно для ДМ (см. рис. 6). КТН хорошо переносится больными и часто используется для диагностики НМС [20], но низкая чувствительность и выявление большого числа нормального паттерна (III типа) по Фурнье у генотипированных больных с НМС [7, 26, 29] требует дальнейшего исследования и уточнения места КТН в дифференциальной диагностике НМС.

Из-за отсутствия однозначных изменений в пользу МТ или МБ при клинико-электромиографическом обследовании у наших больных В. и А. рекомендовано проведение ДНК-диагностики у родственников пробанда. У отца пробанда выявлены те же мутации с.[1437\_1450del14];[2680C>T] в гене *CLCN1*. Транспозиция мутаций и диагноз МБ у пробанда и его отца были подтверждены при анализе сцепленных гаплотипов после дополнительного исследования ДНК матери и сестры пробанда. У матери пробанда установлен генотип с.[2680C>T];[=], т. е. она является здоровым носителем. У сестры пробанда выявлен генотип с.[2680C>T];[2680C>T], подтвержден диагноз МБ (см. рис. 1).

ДНК-диагностика матери и отца послужили основанием для постановки нозологического диагноза и расчета корректного генетического риска для всех членов родословной. Установлен диагноз МБ с ауто-сомно-рецессивным типом наследования. Для детей пробанда и членов родословной II:3, II:8, II:10, II:11 и III:6 (см. рис. 1) генетический риск низкий ( $\leq 1\%$ ). 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 (псевдоминантный тип).

МТ хорошо известна врачам и является первым диагнозом при выявлении миотонии у больного. Однако за последние десятилетия установлено, что частота встречаемости МБ выше, чем МТ в 2–3 раза, что при отсутствии семейного анамнеза практически исключает МТ [16, 30, 31].

При ВМ выявляют практически все разновидности мутаций (миссенс-замены, делеции, инсерции, комбинированные делеции с инсерциями, нонсенс-мутации и др.), некоторые сложны в интерпретации в плане патогенности. Кроме того, более чем у 30 % пациентов с ВМ не находят мутаций в гене *CLCN1*, а в случаях с единственным пораженным в семье не всегда выявляют вторую мутацию. В то же время известны случаи ВМ с наличием более 2 мутаций в гене *CLCN1*, что свидетельствует о возможности наличия их в цис-положении (на 1 хромосоме). Такие случаи могли бы быть не редкостью, если бы поиск не заканчивался после выявления 2 мутаций [2, 16, 30]. Сегодня известны не все механизмы, участвующие в полном цикле возбудимости мышечного волокна. Наличие компенсаторных механизмов других генов и их продуктов также может определять тяжесть МТ и МБ, размывая фено-генотипические границы. Все описанные особенности с наличием мутаций, не определяющих строго тип наследования при ВМ, крайне затрудняют медико-генетическое консультирование с разграничением на доминантный или рецессивный типы наследования не только в спорадических случаях, но и, порой, при очевидном типе наследования. Примером является наше клиническое наблюдение, когда клинико-электромиографическая картина не очевидна для МТ или МБ и решить диагностический поиск можно только проведением поиска мутаций у обоих родителей пробанда.

### Заключение

За последние десятилетия обсуждаются разные алгоритмы диагностики НМС, в которых ЭМГ продолжает занимать устойчивое положение [31]. Данное исследование предлагает оптимизированный алгоритм обследования, позволяющий значительно ускорить установление диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Emery A.E. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases – a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1(1):19–29.
2. Sun C., Tranebjaerg L., Torbergesen T. et al. Spectrum of CLCN-1 mutations in patients with myotonia congenita in Northern Scandinavia. *Eur J Hum Genet* 2001;9(12): 903–9.
3. Thomsen J. Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von erbter physischer Disposition (Ataxia muscularis?). *Archiv Psychiatr Nervenkrankheit* 1875–1876;6:702–18.
4. Becker R.E. Myotonia congenita and syndromes associated with myotonia. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1977.
5. Иллариошкин С.Н. Миотонические синдромы. Обзор. *Неврологический журнал* 1998;(6):42–51. [Illarioshkin S.N. Myotonic syndroms. Survey. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurologic Journal* 1998;(6):42–51. (In Russ.)].
6. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982, 352 с. [Gekht B.M., Il'ina N.A. Neuromuscular diseases. Moscow: Meditsina, 1982. 352 p. (In Russ.)].
7. Trivedi J.R., Bundy B., Statland J. et al. Non-dystrophic myotonia: prospective study of objective and patient reported outcomes. *Brain* 2013;136(Pt 7):2189–200.
8. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2002. [Illarioshkin S. N, Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. DNA-diagnosis and medical & genetic consulting in neurology. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agenstvo, 2002. (In Russ.)].
9. Brugnani R., Kapetis D., Imbrici P. et al. A large cohort of myotonia congenita probands: novel mutations and a high-frequency mutation region in exons 4 and 5 of the *CLCN1* gene. *J Hum Genet* 2013;58(9):581–7.
10. Федотов В.П., Курбатов С.А., Иванова Е.А. и др. Клинико-электромиографические критерии диагностики наследственных миотонических синдромов. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(3):55–67. [Fedotov V.P., Kurbatov S.A., Ivanova E.A. et al. Clinical & electromyographic criteria of the diagnostics of inherited myotonic syndroms. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2012;(3):55–67. (In Russ.)].
11. Fontaine B., Hanna M.H. Muscle ion channelopathies and related disorders. *Hand Clin Neurol* 2013;113:1433–6.
12. Fournier E., Viala K., Gervais H. et al. Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia. *Ann Neurol* 2006;60:356–65.
13. Иванова Е.А. Молекулярно-генетический анализ недистрофических миотоний в Российской Федерации. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. [Ivanova E.A. Molecular & genetic analysis of non-dystrophic myotonia in the Russian Federation. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2007. (In Russ.)].
14. Illarioshkin S.N., Tanaka H., Tsuji S. et al. Refined genetic location of the chromosome 2p-linked progressive muscular dystrophy gene. *Genomics* 1997;42(2):345–8.
15. <http://neuromuscular.wustl.edu/mother/activity.html#mytgen>.
16. Иванова Е.А., Дадали Е.Л., Федотов В.П. и др. Спектр мутаций в гене *CLCN1* у пациентов с недистрофическими миотониями Томсена и Беккера. *Генетика* 2012;48(9):1113–23. [Ivanova E.A., Dadali E.L., Fedotov V.P. et al. Spectrum of mutations in *CLCN1* at patients with non-dystrophic Thomsen's and Becker's myotonia. *Genetika = Genetics* 2012;48(9):1113–23. (In Russ.)].
17. Meyer-Kleine C., Ricker K., Otto M., Koch M.C. A recurrent 14 bp deletion in the *CLCN1* gene associated with generalized myotonia (Becker). *Hum Mol Genet* 1994;3(6):1015–6.
18. Dunø M., Colding-Jørgensen E., Grunnet M. et al. Difference in allelic expression of the *CLCN1* gene and the possible influence on the myotoniacongenita phenotype. *Eur J Hum Genet* 2004;12:738–43.
19. Fialho D., Schorge S., Pucovska U. et al. Chloride channel myotonia: exon 8 hot-spot for dominant-negative interactions. *Brain* 2007;130:3265–74.
20. Matthews E., Fialho D., Tan S.V. et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain* 2010;133(Pt 1):9–22.
21. Trip J., Drost G., Ginjaar H.B. et al. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(6):647–52.
22. Imbrici P., Maggi L., Mangiatordi G.F. et al. CLC-1 mutations in myotonia congenita patients: insights into molecular gating mechanisms and genotype-phenotype correlation. *J Physiol* 2015;593(18):4181–99.
23. Fournier E., Arzel M., Sternberg D. et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol* 2004;56(5):650–61.
24. Colding-Jørgensen E., Dunø M., Schwartz M., Vissing J. Decrement of compound muscle action potential is related to mutation type in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 2003;27(4):449–55.
25. Streib E.W. AAEE minimonograph 27: differential diagnosis of myotonic syndromes. *Muscle Nerve* 1987;10(7):603–15.
26. Michel P., Sternberg D., Jeannet P.Y. et al. Comparative efficacy of repetitive nerve stimulation, exercise, and cold in differentiating myotonic disorders. *Muscle Nerve* 2007;36(5):643–50.
27. Aminoff M.J., Layzer R.B., Satya-Murti S., Faden A.I. The declining electrical response of muscle to repetitive nerve stimulation in myotonia. *Neurology* 1977;27(9):812–6.
28. Ильина Н.А., Лукьянов М.В. К вопросу о состоянии нервно-мышечной передачи при миотонической болезни. *Журнал невропатологии и психиатрии* 1966;66(11):1631–7. [Il'ina N.A., Luk'anov M.V. To the issue on the status of the neuromuscular transmission at myotonic diseases. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii = Journal of Neuropathology and Psychiatry* 1966;66(11):1631–7. (In Russ.)].
29. Dupré N., Chrestian N., Bouchard J.P. et al. Clinical, electrophysiologic, and genetic study of non-dystrophic myotonia in French-Canadians. *Neuromuscul Disord* 2009;19(5):330–4.
30. Trip J., Drost G., Verbove D.J. et al. In tandem analysis of *CLCN1* and *SCN4A* greatly enhances mutation detection in families with non-dystrophic myotonia. *Eur J Hum Genet* 2008;16(8):921–9.
31. Meyer-Kleine C., Steinmeyer K., Riecker K. et al. Spectrum of mutations in the major human skeletal muscle chloride channel gene (*CLCN1*) leading to myotonia. *Am J Hum Genet* 1995;57(6):1325–34.