



# Миотония и миотонические разряды при дистрофической миотонии 1-го типа с ранним дебютом: обзор литературы и описание серии случаев

С.А. Курбатов<sup>1-3</sup>, В.М. Кенис<sup>4</sup>, М.В. Савина<sup>4</sup>, И.С. Клейменова<sup>5</sup>, Н.С. Приймак<sup>5</sup>, Ю.В. Крюков<sup>5</sup>, А.А. Кокорина<sup>6</sup>, Н.В. Ряднинская<sup>7</sup>, И.А. Кузнецова<sup>7</sup>, О.А. Щагина<sup>7</sup>, А.В. Поляков<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

<sup>2</sup>ООО «Семантик Хаб»; Россия, 109012 Москва, ул. Ильинка, 4;

<sup>3</sup>ООО «Здоровый ребенок»; Россия, 394077 Воронеж, ул. Лизюкова, 24;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России; Россия, 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, 64–68;

<sup>5</sup>БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 394087 Воронеж, ул. Ломоносова, 114;

<sup>6</sup>ГАУЗ Тюменской области «Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; Россия, 625048 Тюмень, ул. Хохлаева, 80;

<sup>7</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

**Контакты:** Сергей Александрович Курбатов [kurbatov80@list.ru](mailto:kurbatov80@list.ru)

**Введение.** Дистрофическая миотония 1-го типа (ДМ1) – самая частая по распространенности среди мышечных дистрофий любого возраста. Миотония в виде задержки расслабления скелетной мускулатуры при произвольных движениях является ведущим симптомом при ДМ1. Симптомы миотонии и регистрация электрической миотонии отсрочены после дебюта у пациентов с врожденной/детской формой ДМ1, что затрудняет использование их в своевременной диагностике и проведение профилактики летальных осложнений у пациентов с ранним дебютом.

**Цель исследования** – представить клинические данные и результаты игольчатой электромиографии больных с дебютом ДМ1 на 1-м десятилетии жизни, определить первые симптомы заболевания и возраст появления миотонии и электрической миотонии для оптимизации своевременной диагностики заболевания.

**Материалы и методы.** Приведено описание 13 больных с ДМ1 в возрасте от 2 мес до 34 лет. 10 больным проведена игольчатая электромиография с анализом спонтанной активности и паттерна поражения скелетных мышц. Диагноз подтверждался на основании клинико-параклинических проявлений заболевания и увеличения СТГ-повторов >50 в гене *DMPK*.

**Результаты.** Дебют с внемышечной симптоматики в виде нарушения дыхания и/или кормления, дизартрии, нарушения обучения в школе, признаков расстройства аутистического спектра и нозологически неспецифического симптомокомплекса «вялого ребенка» отмечен как первые симптомы заболевания. У всех больных клинические симптомы миотонии и электрические проявления миотонии при игольчатой электромиографии появлялись значительно позже после дебюта. У всех матерей подтверждена классическая форма ДМ1, у одной – ювенильная, однако у 5 женщин заболевание дебютировало позже, чем появились первые симптомы при врожденной или детской форме ДМ1 у их детей.

**Выводы.** Первые симптомы при врожденной и детской форме ДМ1 неспецифичны и встречаются при широком спектре заболеваний, а дискриминирующие признаки ДМ1 в виде клинической миотонии, атрофии дистальных мышц и электрической миотонии появляются много позже дебюта. В группе больных до и после формирования фразовой речи представленные комбинации симптомов позволяют диагностировать врожденную и детскую форму ДМ1 в дебюте заболевания и проводить медико-генетическое консультирование в семьях с отягощенным анамнезом и своевременную профилактику летальных осложнений.

**Ключевые слова:** дистрофическая миотония, ген *DMPK*, миотонические разряды, миотония, игольчатая электромиография

**Для цитирования:** Курбатов С.А., Кенис В.М., Савина М.В. и др. Миотония и миотонические разряды при дистрофической миотонии 1-го типа с ранним дебютом: обзор литературы и описание серии случаев. Нервно-мышечные болезни 2022;12(2):47–63. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-47-63.

## Myotonia and myotonic discharges of dystrophic myotonia type 1 at the first decade onset: a literature review and data of the case series

S.A. Kurbatov<sup>1-3</sup>, V.M. Kenis<sup>4</sup>, M.V. Savina<sup>4</sup>, I.S. Kleimenova<sup>5</sup>, N.S. Priymak<sup>5</sup>, Yu.V. Kryukov<sup>5</sup>, A.A. Kokorina<sup>6</sup>, N.V. Ryadninskaya<sup>7</sup>, I.A. Kuznetsova<sup>7</sup>, O.A. Shchagina<sup>7</sup>, A.V. Poliakov<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

<sup>2</sup>“Semantic Hub, Ltd”; 4 Ilyinka St., Moscow 109012, Russia;

<sup>3</sup>“Zdorovyy Rebenok, Ltd”; 24 Lizyukova St., Voronezh 394077, Russia;

<sup>4</sup>H. Turner National Medical Research Center for Children’s Orthopedics and Trauma Surgery, Ministry of Health of Russia; 64/68 Parkovaya St., Pushkin, Saint Petersburg 196603, Russia;

<sup>5</sup>Voronezh Regional Clinical Hospital One; 114 Lomonosov St., Voronezh 394087, Russia;

<sup>6</sup>Children’s Treatment and Rehabilitation Center “Nadezhda”; 80/1 Khokhryakova St., Tyumen 625048, Russia;

<sup>7</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Sergey Aleksandrovich Kurbatov [kurbatov80@list.ru](mailto:kurbatov80@list.ru)

**Background.** Dystrophic myotonia type 1 (DM1) is the most common muscular dystrophy in patients of any age. Myotonia “delayed relaxation of muscle” is the leading symptom in DM1 and can occur at any time after onset disease. Myotonia symptoms and electrical myotonia registration are delayed after onset in patients with congenital and infantile forms of DM1. This makes it difficult to diagnose and prevent fatal complications in these patients in a timely manner.

**Objective:** presentation of the clinical data and results of needle electromyography in patients with DM1 onset in the first decade of the life; determination of the first symptoms of the disease, to estimate the age of myotonia and electrical myotonia manifestation for the optimization of the timely diagnostics of the disease.

**Materials and methods.** 13 patients with DM1 aged from 2 months to 34 years were described. 10 patients underwent needle electromyography with analysis of spontaneous activity and needle EMG pattern. The diagnosis was made on the basis of clinical and paraclinical manifestations of the disease and identification of an increase in CTG-repeats (>50) in the *DMPK* gene.

**Results.** The onset with extramuscular signs of respiratory and/or feeding disturbances, dysarthria, school learning disorders, autism spectrum disturbance and “floppy infant syndrome” was noted as the first symptoms of the disease. Clinical myotonia symptoms and electrical manifestations of myotonia were absent in all patients for a long time after the disease onset. DM1 was confirmed in all mothers, however in 5 cases the onset of the disease was later than the first symptoms in patients with congenital and childhood-onset forms of DM1.

**Conclusion.** The first symptoms of the congenital and infantile forms of DM1 are not specific and occur in a wide range of diseases. Such discriminating signs of DM1 as clinical myotonia, distal muscle atrophy and electrical myotonia appear much later than the onset disease. In the group of patients before and after the formation of phrasal speech, the presented combinations of symptoms allow diagnostics of the congenital and infantile forms of DM1 at the onset of the disease. In its turn, it allows genetic counseling in burdened families and timely prevention of fatal complications.

**Key words:** dystrophic myotonia, myotonic dystrophy, *DMPK* gene, myotonic discharges, myotonia, needle electromyography

**For citation:** Kurbatov S.A., Kenis V.M., Savina M.V. et al. Myotonia and myotonic discharges of dystrophic myotonia type 1 at the first decade onset: a literature review and data of the case series. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(2):47–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-47-63.

### Введение

Дистрофическая миотония 1-го типа (ДМ1) — одно из самых частых наследственных нервно-мышечных заболеваний с аутосомно-доминантным наследованием, дебютом заболевания от внутриутробного до пожилого возраста, неуклонным медленным прогрессированием и неблагоприятным исходом. ДМ1 обусловлена динамической мутацией в гене миотонинпротеинкиназы *DMPK* (локус 19q13) в виде экспансии тринуклеотидных повторов n (CTG) в 3’-нетранслируемой области гена, приводящей к нарушению функции одноименного белка; число повторов, как правило, коррелирует с тяжестью и возрастом начала ДМ1 [1, 2]. Мутантный белок *DMPK* нарушает сплайсинг пре-мРНК различных генов, результатом чего является нарушение функции

более 2000 белков и, как следствие, полисистемное поражение при ДМ1 [3, 4]. В медицине нет ни одного заболевания с таким широким спектром разнообразных мышечных и немускульных симптомов, различные комбинации которых чрезвычайно усложняют дифференциальную диагностику ДМ1 [5]. При отсутствии ключевых симптомов (сочетание миотонии с атрофией и парезом жевательных мышц, сгибателей шеи, мышц дистальных отделов конечностей, миотонических разрядов (МР) при игольчатой электромиографии (ЭМГ)) заподозрить ДМ1 крайне затруднительно [2]. В зависимости от возраста дебюта выделяют врожденную, детскую, ювенильную, взрослую (классическую) и позднюю (олигосимптомную) форму ДМ1. Интересно, что ключевые симптомы отсутствуют или появляются

значительно позже дебюта при всех формах, кроме ювенильной и классической [2, 5].

Наиболее тяжелая – врожденная форма (ВДМ1), которая проявляется слабой двигательной активностью плода, многоводием и деформациями стоп (косолапостью) по данным ультразвукового исследования во время беременности [5]. После рождения грубая диффузная гипотония скелетных, лицевых и бульбарных мышц приводит к нарушению дыхания и кормления, требуя искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и в 42 % случаев больные с ВДМ1, как правило, не переживают 1-й год жизни [2, 6, 7]. Слабость и гипотония у больных связаны с незрелостью скелетных мышц и центральной нервной системы (ЦНС). По мере взросления отставание в моторном развитии нивелируется, маскируя заболевание под приобретенные поражения ЦНС [2, 7]. При детской (ДДМ1), как и при ВДМ1, длительное время отсутствуют признаки дистрофии мышц и ключевые симптомы ДМ1, а на первый план выходят задержка психоречевого развития, поведенческие нарушения, умственная отсталость и в дальнейшем нарушение обучения в школе, что смещает поиск причины в направлении группы заболеваний с поражением ЦНС. Обычно такие больные длительное время наблюдаются у невролога и дефектолога с неустановленной причиной заболевания до момента, пока классическую форму (КДМ1) устанавливают у матери или до появления на 2-м десятилетии у больных ключевых симптомов, позволяющих заподозрить и установить верный диагноз [2, 5, 7, 8]. С дебюта первых симптомов задержка в диагностике составляет  $13,0 \pm 11,3$  года, что не позволяет проводить профилактику серьезных сердечных нарушений (синдрома внезапной смерти и жизнеугрожающих нарушений ритма), развивающихся в период 10–18 лет при ВДМ1 и ДДМ1 [9–11]. Основное лечение ДМ1 заключается в медицинском наблюдении и профилактике мультисистемных нарушений; оптимистические успехи наметились и в патогенетическом лечении ДМ1 [2, 5, 10].

В России описание случаев ВДМ1 и ДДМ1 с оценкой симптомов в дебюте и в период появления ключевых симптомов ранее не публиковали. В связи с этим чрезвычайно важным является информирование врачей о возможности оптимизации своевременной диагностики и профилактики летальных осложнений у больных ДМ1.

**Цель исследования** – представить клинические данные и результаты игольчатой ЭМГ больных с дебютом ДМ1 на 1-м десятилетии жизни, определить первые симптомы заболевания и возраст появления миотонии и электрической миотонии для оптимизации своевременной диагностики заболевания.

## Материалы и методы

**Пациенты.** Родители, или другой законный представитель больного, или сам больной в возрасте старше

14 лет получали необходимые разъяснения и подписывали информированное добровольное согласие на использование данных осмотра, обследования и фототрафий в научных целях.

В исследование включено 9 пробандов с ВДМ1 и 4 – с ДДМ1, а также их матери с КДМ1 и 1 пациентка с юношеской формой ДМ1 (ЮДМ1), находившиеся под наблюдением в ООО «Здоровый ребенок» (г. Воронеж), ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» (г. Санкт-Петербург) и ГАУЗ Тюменской области «Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда» (г. Тюмень). Клинико-генеалогические описания представлены для всех пробандов, результаты игольчатой ЭМГ – для 10, данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) всего тела – для 2 пробандов с ВДМ1 и ДДМ1, короткий тест с нагрузкой (КТН) проведен 1 больному (табл. 1 и 2). Возраст на момент родов матерей с подтвержденными формами ДМ1, дебют миотонии и возраст постановки диагноза представлены в табл. 1.

Электромиография проводилась на электронейромиографе «МВП-микро» («Нейрософт», РФ) с использованием стандартного протокола количественного анализа потенциалов двигательных единиц (ПДЕ). У каждого больного исследовалась передняя большеберцовая мышца и 1–3 мышцы дополнительно (табл. 2). Рассчитывались средние длительность, амплитуда и число полифазных ПДЕ. При отклонении длительности на  $>16$  % от средней возрастной нормализованной длительности (встроенные нормативные таблицы) уровень поражения считался первично-мышечным, или миогенным.

Проведена ритмическая стимуляция – КТН при комнатной температуре по стандартному протоколу (3 серии стимулов локтевого нерва, каждому из которых предшествует 10-секундное изотоническое сокращение мышцы, отводящей мизинец) с последующей оценкой паттерна (I, II и III тип по Фурнье) [12].

**Молекулярно-генетический анализ.** Молекулярно-генетическая диагностика миотонической дистрофии проводилась с использованием метода трехпраймерной полимеразной цепной реакции с использованием флуоресцентно-меченного праймера, специфичного к области СТG-повторов, локализованных в 3'-области гена *DMPK*. Данный метод позволяет различать нормальное число повторов, состояние премутации и мутации-экспансии свыше 50 повторов, однако не позволяет подсчитать точное число мономеров повтора.

Визуализация результатов полимеразной цепной реакции проводилась с использованием капиллярного генетического анализатора ABI Prism 3100 (Applied Biosystems). Дизайн олигонуклеотидных праймеров осуществлен в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», синтез – в ЗАО «Евроген».

**Таблица 1. Клинико-параклиническая характеристика пробандов и их матерей с ДМ1**
**Table 1. Clinical-paraclinical characteristics of the patients and their mothers with DM1**

Пробанд Pro-band	Пол Sex	Диагноз при направлении A referral diagnosis	Возраст дебюта/ постановки диагноза/ последний осмотр, лет Age of onset/ myotonia onset/age of last examination, years	Нарушение дыхания (дней искусственной вентиляции легких)/дисфа- гия с рожде- ния до 1 года Congenital respiratory failure/dysphagia from birth to 1 year	Нарушение речи/птоз/ лицевая диплегия Language delay/ptosis and facial diplegia	Психические расстройства/ умственная отсталость Psychiatric disorders/ intellectual disability
1	Ж F	Церебральная ишемия III степени. Синдром угнетения ЦНС. Дыхательная недостаточность III степени Cerebral ischemia of the 3 <sup>rd</sup> degree. CNS depression syndrome. Type 3 respiratory failure	0/0,2/1	+ (21)/+	НП/-/+ NA/-/+	НП/НП NA/NA
2	Ж F	Церебральная ишемия III степени. Дыхательная недостаточность I–II степени. Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени Cerebral ischemia of the 3 <sup>rd</sup> degree. Type 1–2 respiratory failure. Intraventricular hemorrhage of the 3 <sup>rd</sup> degree	0/0,3/0,3	+ (122)/+	НП/-/+ NA/-/+	НП/НП NA/NA
3	Ж F	ДЦП (НД*, направлена для оперативного лечения деформации стоп) Cerebral palsy (ND*, directed for surgical treatment of deformities of the foot)	0/1,7/6	+ (22)/+	+ /+ /+	- /+
4	Ж F	ДЦП (НД*, направлена для оперативного лечения деформации стоп) Cerebral palsy (ND*, directed for surgical treatment of deformities of the foot)	0/2,5/9,5	+ (30)/+	+ /+ /+	- /+
5	М	Органическое поражение ЦНС в структуре недифференцированного генетического заболевания (расщелина твердого и мягкого нёба, крипторхизм слева). Синдром ДЦП, спастическая диплегия тяжелой степени. Эквино-плано-вальгусная деформация стоп Organic lesion of the CNS, undifferentiated genetic disease (cleft hard and soft palate, cryptorchidism on the left). Cerebral palsy, spastic diplegia of severe severity. Equino-plano-valgus foot deformity	0/12/17	+ (14)/+	+ /+ /+	- /+
6	М	Органическое поражение ЦНС с речевыми и аутистическими нарушениями. Миотония Томсена? Organic lesion of the CNS with speech and autistic disorders, Thomsen's disease?	2/17/22	- /-	+ /+ /+	+ /-
7	М	Аффективные расстройства, умственная отсталость легкой степени. Миотония Томсена? Affective disorders, mild mental retardation. Thomsen's disease?	4/17/21	- /-	+ /- /+	+ /+

Пробанд Proband	Врожденная гипотония/деформация стоп Congenital hypotension/deformity of the foot	Слабость мышц сгибателей шеи/проксимальных/дистальных мышц, баллы по MRC Weakness neck flexor/distal/proximal muscles, MRC score	Сухожильные рефлексы/синдром Бабинского Tendon reflexes/Babinski sign	Дополнительные обследования Additional examination	Мать пробанда: форма ДМ1/дебют миотонии/возраст на момент родов/постановка диагноза, лет Proband's mother: form DM1/onset of myotonia/age at birth/diagnosis, years
1	+/+	3/4/4	↓/—	ЭКГ, ЭЭГ: N; МРТ головного мозга: лакунарная лейкомаляция. МРТ брюшной полости: ангиолипома печени. УЗИ сердца: стеноз ветвей легочной артерии. Рентгенография грудной клетки: релаксация правого купола диафрагмы ECG, EEG: N. Brain MRI: lacunar leucomalacia. Abdominal MRI: liver angioliipoma. Ultrasound of the heart: stenosis of the branches of the pulmonary artery. X-ray of the chest: relaxation of the right dome of the diaphragm	КДМ1/30/33/33 ВДМ1/30/33/33
2	+/+	2/4/4	↓/—	УЗИ сердца, ЭКГ, ЭЭГ, МРТ всего тела: без патологии Ultrasound of the heart, ECG, EEG, MRI of all body: no pathology	КДМ1/32/32/32 ВДМ1/32/32/32
3	+/+	НД ND	НД ND	Офтальмолог: OU содружественное сходящееся косоглазие. МРТ мышц ног: симметричная жировая дистрофия <i>m. extensor digitorum longus</i> . МРТ головного мозга: заместительная гидроцефалия. ЭКГ: АВ-блокада I степени, нарушение внутрижелудочкового проведения и реполяризации левого желудочка Ophthalmologist: OU convergent strabismus. MRI of leg muscles: symmetrical fatty dystrophy <i>m. extensor digitorum longus</i> . MRI of the brain: substitutive hydrocephalus. ECG: AV block of the 1 <sup>st</sup> degree, violation of the intraventricular conduction and repolarization of the left ventricle	КДМ1/37/41/37 ВДМ1/37/41/37
4	+/+	3/4/3,5	↑/+	ЭЭГ: эпилептиформная активность в левой затылочной доле. ЭКГ: нарушение электрической активности правого желудочка. МРТ головного мозга: атрофические изменения лобных, теменных долей и мозолистого тела EEG: epiactivity in the left occipital lobe. ECG: violation of the electrical activity of the right ventricle. MRI of the brain: atrophic changes of the frontal, parietal lobes and corpus callosum	КДМ1/27/21/27 ВДМ1/27/21/27
5	+/+	2/4/3	↑/+	УЗИ: N. Офтальмолог: расходящееся альтернирующее косоглазие. МРТ головного мозга: перивентрикулярная лейкомаляция, заместительная гидроцефалия, гипоплазия гипофиза Ultrasound: N. Ophthalmologist: divergent alternating strabismus. MRI of the brain: periventricular leukomalacia, substitutive hydrocephalus, hypoplasia of the pituitary gland	НД/НД/25/НД ND/ND/25/ND
6	—/—	2/4/3	↑/—	НД ND	КДМ1/25/29/42 ВДМ1/25/29/42
7	—/—	2/4/3	↑/—	Окулист: OU точечные штриховидные помутнения в хрусталике (осложненная катаракта, впервые выявленная). ЭКГ: удлинение QT (синдром Бругадо?) Ophthalmologist: OU dotted streak-like opacities in the lens (complicated cataract detected for the first time). ECG: QT prolongation (Brugada syndrome?)	КДМ1/23/23/40 ВДМ1/23/23/40

Пробанд Pro-band	Пол Sex	Диагноз при направлении A referral diagnosis	Возраст дебюта/ постановки диагноза/ последний осмотр, лет Age of onset/ myotonia onset/age of last examination, years	Нарушение дыхания (дней искусственной вентиляции легких)/дисфа- гия с рождения до 1 года Congenital respiratory failure/dysphagia from birth to 1 year	Нарушение речи/птоз/ лицевая диплегия Language delay/ptosis and facial diplegia	Психические расстройства/ умственная отсталость Psychiatric disorders/ intellectual disability
8	Ж F	Органическое поражение ЦНС с речевыми нарушениями, социофобией, депрессивными состояниями Organic lesion of the CNS with speech disorders, social phobia, depressive states	2/21/23	—/—	+ / + / +	+ / —
9	М	ДЦП, атонически-астатическая форма. Дизартрия, астеноневротический синдром, мнестико-интеллектуальное снижение Cerebral palsy, atonic-astatic form. Dysarthria, astheno-neurotic syndrome, mnesitic-intellectual disorders	0/22/22	—/+	+ / — / +	— / +
10	М	ДЦП, атоническая форма. Астеноневротический синдром, умственная отсталость легкой степени Cerebral palsy, atonic form. Astheno-neurotic syndrome, mild mental retardation	0,1/23/23	—/+	+ / — / +	— / +
11	М	Дистрофическая миотония 1-го типа Myotonic dystrophy type 1	8/24/24	—/—	+ / + / +	— / —
12	М	Органическое поражение ЦНС. ДЦП с выраженным аффективным расстройством, когнитивным дефицитом, социальной дезадаптацией Organic lesion of the CNS. Cerebral palsy with severe affective disorders, cognitive deficit, social maladaptation	0/34/34	—/+	+ / — / +	+ / +
13	М	ДЦП со спастической диплегией, речевыми нарушениями, аутистическими чертами, когнитивным дефицитом, миопатией неуточненной, хромосомным синдромом Cerebral palsy with spastic diplegia, speech and autistic disorders, cognitive deficit, myopathy unspecified, chromosomal syndrome	0/8,2/8,7	+ (20)/+	+ / + / +	+ / +

**Примечание.** Ж — женский пол; М — мужской пол; НД — нет данных; НП — неприменимо; МРТ — магнитно-резонансная томография; КТ — компьютерная томография; ХМА — хромосомный микроматричный анализ; СМП — полное секвенирование экзона; FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*; ТМС — тандемная масс-спектрометрия; КДМ1 — классическая форма дистрофической миотонии 1-го типа; ЮДМ1 — юношеская форма дистрофической миотонии 1-го типа; ВДМ1 — взрослая форма дистрофической миотонии 1-го типа; ЦНС — центральная нервная система; ДЦП — детский церебральный паралич; ЭЭГ — электроэнцефалография; ЭКГ — электрокардиография; УЗИ — ультразвуковое исследование; N — норма.  
\*Предварительный диагноз неизвестен.

Все случаи болезни подтверждены молекулярно-генетическими исследованиями в лабораториях ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва) или ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург).

## Результаты

Клиническая характеристика и доступные параклинические результаты кратко обобщены в табл. 1. У всех 13 пробандов и 12 обследованных матерей выявлено увеличение СТG-повторов >50 в гене *DMPK*. Преобладали пробанды мужского пола — 9 из 13 пациентов (69,2 %). Дебют в 1-й год жизни с нарушения дыхания

Окончание табл. 1  
End of table 1

Пробанд Proband	Врожденная гипотония/деформация стоп Congenital hypotension/deformity of the foot	Слабость мышц сгибателей шеи/проксимальных/дистальных мышц, баллы по MRC Weakness neck flexor/distal/proximal muscles, MRC score	Сухожильные рефлекс/синдром Бабинского Tendon reflexes/Babinski sign	Дополнительные обследования Additional examination	Мать пробанда: форма ДМ1/дебют миотонии/возраст на момент родов/постановка диагноза, лет Proband's mother: form DM1/onset of myotonia/age at birth/diagnosis, years
8	—/—	2/4/3	↑/—	Окулист, ЭЭГ, УЗИ сердца: N. Ортопед: груднопоясничный сколиоз II степени. ЭКГ: блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса Ophthalmologist, EEG, Ultrasound of the heart: N. Orthopedist: thoracolumbar scoliosis of the 2 <sup>nd</sup> degree. ECG: blockade of the anterior branch of the left leg of the His bundle	КДМ1/35/23/36 ВДМ1/35/23/36
9	+/+	3/4/3,5	↓/—	Ортопед: кифосколиоз грудного отдела позвоночника Orthopedist: kyphoscoliosis of the thoracic spine	КДМ1/20/26/48 ВДМ1/20/26/48
10	+/+	2/4/3	N/—	Окулист: миопия средней степени Ophthalmologist: moderate myopia	КДМ1/38/27/51 ВДМ1/38/27/51
11	—/—	3/4/3,5	↓/—	НД ND	КДМ1/28/26/30 ВДМ1/8/26/30
12	+/+	2/4/3	↑/—	МРТ головного мозга: множественные очаговые изменения белого вещества полушарий головного мозга MRI of the brain: multiple focal changes in the white matter of the cerebral hemispheres	КДМ1/39/25/43 ВДМ1/39/25/43
13	+/+	2/3,5/3	↑/+	Окулист: OU гиперметропия. Мониторинг ЭКГ: удлинение QT до 478 мс, транзиторная АВ-блокада I степени. УЗИ сердца, КТ, ХМА, FISH, кариотип, СНП, ТМС: N Ophthalmologist: OU hypermetropia. ECG monitoring: QT prolongation up to 478 ms, transient AV block of the I degree. Ultrasound of the heart, CT, aCGH, FISH, karyotype, WES, MS: N	ЮДМ1/14/28/36

Note. F – female; M – male; ND – no data; NA – not applicable; MRI – magnetic resonance imaging; CT – computed tomography; aCGH – array comparative genomic hybridization; WES – whole exome sequencing; FISH – fluorescence in situ hybridization; MS – mass spectrometry; КДМ1 – classic form of myotonic dystrophy type 1; ЮДМ1 – juvenile and adult form of myotonic dystrophy type 1; ВДМ1 – adult form of myotonic dystrophy type 1; CNS – central nervous system; EEG – electroencephalography; ECG – electrocardiography; N – normal.

\*A referral diagnosis unknown.

и/или глотания установлен у 9 (69,2 %) пробандов, у 4 пробандов дебют состоял из речевых нарушений после 2 лет. У 2 пробандов с ВДМ1 проведена МРТ всего тела, результаты представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Характеристики клинических симптомов миотонии и игольчатой ЭМГ представлены в табл. 2. На момент осмотра клинические признаки миотонии

(КМ) не выявлены у 5 пробандов в возрасте до 9,5 года. Электрическая миотония (ЭМ) в виде множественных МР при игольчатой ЭМГ не регистрировалась у 4 пробандов до 7,8 года. У 3 пробандов в проксимальных и у 1 пробанда в дистальных мышцах выявлен нормальный ЭМГ-паттерн, у остальных установлены первично-мышечные изменения ПДЕ (см. табл. 2).

**Таблица 2. Клиническая и нейрофизиологическая характеристика миотонии у пробандов с ВДМ1 и ДДМ1**  
**Table 2. Clinical and neurophysiological characteristics of myotonia in probands with congenital and infantile DM1**

Пробанд Pro-band	Диагноз Diagnosis	Дебют миотонии, лет Onset myotonia, years	Миотония Myotonia			Игольчатая ЭМГ Needle EMG		
			Возраст осмотра, лет Age of examination, years	Активная Active	Механическая Percussion	Возраст проведения ЭМГ, лет Age of EMG, years	Мышца, паттерн Muscle, pattern	Миотонические разряды Myotonic discharges
1	ВДМ1 CDM1	Нет (1) No (1)	1	Нет No	Нет No	0,2	ББ (Н) ТА (N)	ББ (Н) ТА (-)
2	ВДМ1 CDM1	Нет (0,3) No (0,3)	0,3	Нет No	Нет No	НД ND	НД ND	НД ND
3	ВДМ1 CDM1	Нет (6) No (6)	6	Нет No	Нет No	4,1	ББ (Мг) ИМ (Мг) Б (Мг) ТА (My) GM (My) Bic (My)	ББ (-/+) ИМ (-/+) Б (-) ТА (-/+) GM (-/+) Bic (-)
4	ВДМ1 CDM1	Нет (9,5) No (9,5)	9,5	Нет No	Нет No	4,9	ББ (Мг) ИМ (Н) ЛБ (Н) Б (Н) ТА (My) GM (N) VL (N) Bic (N)	ББ (-) ИМ (-/+) ЛБ (-) Б (-) ТА (-) GM (-/+) VL (-) Bic (-)
5	ВДМ1 CDM1	Кисти (15) Hands (15)	17	НД ND	НД ND	15	ББ (Мг) ИМ (Мг) ТА (My) GM (My)	ББ (++) ИМ (++) ТА (++) GM (++)
6	ДДМ1 IDM1	Кисти (10) Hands (10)	22	Ж++ Д+++ П+ М+++ D+++ P+	Д+ D+	15	ББ (Мг) ТА (My)	ББ (++) ТА (++)
7	ДДМ1 IDM1	Кисти (5) Hands (5)	21	Ж (Я)++ Д+++ П+ М (L)++ D+++ P+	Д+ D+	17	ББ (Мг) ЛБ, (Мг) Д (Н) ТА (My) VL (My) Del (N)	ББ (+++) ЛБ (+) Д (+) ТА (+++) VL (+) Del (+)
8	ДДМ1 IDM1	Кисти (13) Hands (13)	23	Ж (Я)++ Д+++ П- М (L)++ D+++ P-	Нет No	19	ББ (Мг) ТА (My)	ББ (+++) ТА (+++)
9	ВДМ1 CDM1	Кисти (8) Hands (8)	22	Ж+ Д+++ П- М+ D+++ P-	Нет No	23	ББ (Мг) ТА (My)	ББ (+++) ТА (+++)
10	ВДМ1 CDM1	Кисти (16) Hands (16)	23	Ж+ Д+++ П- М+ D+++ P-	Нет No	23	ББ (Мг) ТА (My)	ББ (+++) ТА (+++)

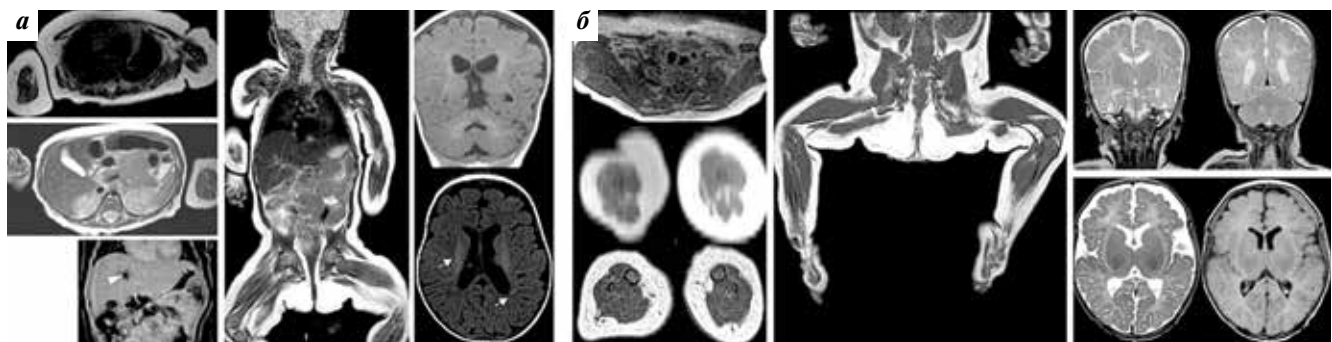


Окончание табл. 2  
End of table 2

Пробанд Pro-band	Диагноз Diagnosis	Дебют миотонии, лет Onset myotonia, years	Миотония Myotonia			Игольчатая ЭМГ Needle EMG		
			Возраст осмотра, лет Age of examination, years	Активная Active	Механическая Percussion	Возраст проведения ЭМГ, лет Age of EMG, years	Мышца, паттерн Muscle, pattern	Миотонические разряды Myotonic discharges
11	ДДМ1 IDM1	Кисти (14) Hands (14)	24	Ж+ Д++ П- М+ D++ P-	Нет No	НД ND	НД ND	НД ND
12	ВДМ1 CDM1	Кисти (7) Hands (7)	34	Ж (Я)++ Д+++ П- М (L)++ D+++ P-	Нет No	НД ND	НД ND	НД ND
13	ВДМ1 CDM1	Нет (8,7) No (8,7)	8,7	Нет No	Нет No	7,8	ББ (Мг) ПБ (Н) ТА (My) RF (N)	ББ (-) ПБ (-) RF (-) ТА (-)

**Примечание.** ВДМ1 – врожденная дистрофическая миотония 1-го типа; ДДМ1 – детская дистрофическая миотония 1-го типа; ЭМГ – электромиография; Ж – жевательные мышцы; Д – дистальные мышцы; П – проксимальные мышцы; Я – мышцы языка; ББ – передняя большеберцовая мышца; ИМ – икроножная мышца; ЛБ – латеральная мышца бедра; Б – бицепс; Д – дельтовидная мышца; ПБ – прямая мышца бедра; Мг – миогенный; Н – нормальный ЭМГ-паттерн; «+++» – выражено; «++» – умеренно; «+» – незначительно выражена; «-/+» – нетипичные; «-» – отсутствуют миотония или миотонические разряды; НД – нет данных.

**Note.** CDM1 – congenital myotonic dystrophy type 1; IDM1 – infantile myotonic dystrophy type 1; EMG – electromyography; M – masseter muscles; D – distal muscles; P – proximal muscles; L – m. lingulis muscles; TA – m. tibialis anterior; GM – m. gastrocnemius; VL – m. vastus lateralis; Bic – m. biceps brachii; Del – m. deltoideus; RF – m. rectus femoris; My – myogenic; N – normal EMG pattern; “+++” – pronounced; “++” – moderately; “+” – slightly expressed; “-/+” – atypical; “-” – no myotonia or myotonic discharges; ND – no data.



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография всего тела в аксиальных и фронтальных плоскостях, режимах T1, T2, STIR, FLAIR: а – пробанд 1 в возрасте 2 мес: очаговое образование правой доли печени в сегменте S4 (белый указатель стрелки), лакунарная перивентрикулярная лейкомаляция головного мозга (белые стрелки); б – пробанд 2 в возрасте 3 мес: изменений магнитно-резонансного сигнала не выявлено

**Fig. 1.** Axial and frontal planes, T1, T2, STIR, FLAIR signals of all body magnetic resonance imaging: а – proband 1 at the age of 2 months: focal mass of the right lobe of the liver in the S4 segment (white arrow pointer), lacunar periventricular leukomalacia of the brain (white arrows); б – proband 2 at the age of 3 months: no changes in the magnetic resonance signal were detected

Характерные симптомы ДМ1 у 8 пробандов при осмотре в  $21,6 \pm 6,0$  года выявлены в виде миотонии в языке, жевательных мышцах, и наиболее выраженная миотония в кистях, которая дебютировала в возрасте  $11,0 \pm 4,1$  года. Игольчатая ЭМГ проведена 6 из 8 пробандов с ключевыми симптомами ДМ1

в возрасте  $20,9 \pm 6,7$  года с выявлением выраженной спонтанной активности преимущественно в дистальных мышцах ног в виде МР (см. табл. 2, рис 4з). У 12 матерей пробандов установлена КДМ1 и у 1 – ЮДМ1 с дебютом заболевания с миотонии в кистях в возрасте  $28,8 \pm 8,1$  года (см. табл. 2).

Из 13 пробандов с ВДМ1 и ДДМ1 представляем краткое описание 4 случаев, наиболее полно отражающих клинико-параклинические характеристики всей группы.

**Пробанд 1**, 2021 г.р., от 1-й беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность, роды путем кесарева сечения на сроке 37 нед. При рождении длина тела — 52 см, масса тела — 2810 г, окружность головы — 36 см, окружность груди — 32 см, оценка по шкале Апгар — 4/5/7 баллов. Проводилась первичная реанимация, в течение 21 дня находился на аппаратной ИВЛ, инфузионной и антибактериальной терапии. Зондовое кормление до 5 мес в связи с нарушением глотания. Мог удерживать голову несколько минут с 3 мес, уверенно — с 8 мес, сидит без опоры несколько минут с 11 мес. При нахождении в отделении реанимации и интенсивной терапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» проведен широкий спектр обследований и консультаций узкими специалистами, при которых выявлены следующие изменения: при проведении МРТ всего тела — очаговые образования правой доли печени и лакунарной лейкомаляции перивентрикулярных отделов головного мозга (рис. 1а); при проведении ультразвукового исследования сердца — стеноз ветвей ЛА; окулист установил частичную атрофию зрительного нерва, ортопед — пяточно-варусную деформацию правой стопы и дисплазию тазобедренных суставов, онколог — новообразование печени, генетик — ВДМ1. При игольчатой ЭМГ выявлен нормальный ЭМГ-паттерн, спонтанная активность не выявлена (рис. 2).

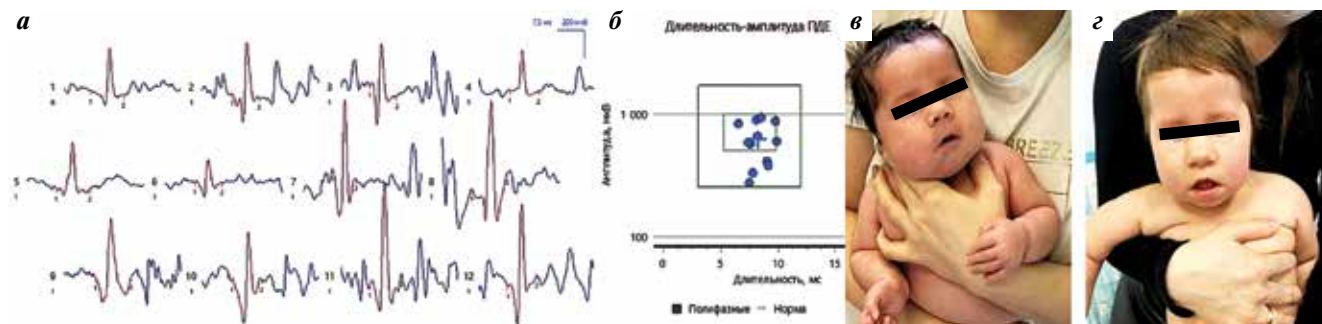
При осмотре в 2 мес из малых аномалий — микропрогнатия, высокое нёбо, поперечная улыбка, гипертелоризм сосков, эквиноварусная деформация стоп, более выраженная справа (см. рис. 2). При неврологическом осмотре выявлены грубая диффузная мышечная гипотония, слабый плач, гипотрофия височных мышц, постоянно приоткрытый рот, гипомимия, нарушение глотания. Клинических признаков активной и механической миотонии не выявлено. Объем активных движений в конечно-

стях снижен, голову поворачивает, но, лежа на животе, не приподнимает. Сухожильные рефлексы отсутствуют.

При осмотре в 1 год масса тела — 8,5 кг, длина тела — 78 см. Из малых аномалий дополнительно отмечены «карпий» рот и короткие глазные щели, заметно менее выражена деформация стоп. Неврологически появились слабость круговых мышц глаз (при плаче глаза полностью не закрываются) и сходящийся страбизм, сохраняются постоянно приоткрытый рот, гипотрофия височных мышц, гипомимия (рис. 2г). Гипотония стала менее выражена. Клинических признаков активной и механической миотонии не выявлено. По-прежнему объем активных движений обеднен, может сидеть, удерживает голову, но при тракции рук из положения лежа голову не поднимает. Стали вызываться сухожильные рефлексы: равномерно сниженные с рук, низкие и непостоянные коленные.

Мать пробанда росла и развивалась по возрасту, в школе ограничений по физической активности не было, нормативы по физической подготовке сдавала на «хорошо» и «отлично». В старших классах отмечала носовой оттенок голоса, с 30 лет — скованность в кистях. Во время беременности в 33 года миотония появилась во всех мышцах с явным преобладанием в дистальных отделах, выраженнее в руках. Во время нахождения дочери в палате интенсивной терапии у матери заподозрена КДМ1, выявлены все ключевые симптомы, диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом.

**Пробанд 8**, 1992 г.р., данные акушерского анамнеза и родов неизвестны. До 2 лет развивалась в соответствии с возрастом, далее наблюдалась с системным недоразвитием речи, дизартрией. С 6 лет нарушение поведения и социализации, удовлетворительно окончила 9 классов в средней школе, после обучалась в медицинском колледже. Никогда не работала. С 13 лет отмечает скованность в кистях, с 16 лет — скованность в жевательных мышцах, языке (при разговоре) и выраженную скованность в кистях, появились дневная сонливость (могла заснуть на уроке) и незначительное опущение век.



**Рис. 2.** Электромиография и фото пробанда 1: графики (а) и гистограммы (б) распределения потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) по длительности и амплитуде в возрасте 2 мес: нормальные по амплитуде и длительности ПДЕ с левой большеберцовой мышцы. Фенотип в возрасте 2 мес (в): гипоплазия височных мышц, выступающие лобные бугры, неполное смыкание век, «карпий» рот, микроретрогнатия; фенотип в возрасте 12 мес (г): относительно состояния в возрасте 2 мес добавились маскообразное лицо (лицевая диплегия) и сходящийся страбизм

**Fig. 2.** Needle electromyography and clinical data of proband 1: graphs (a) and histograms (b) of normal MUPs distribution from the m. tibialis anterior at the age 2 months. Phenotype (в) at the age of 2 months: hypoplasia of the temporal muscles, prominent frontal bones, incomplete closing of the eyelids, carp's mouth, microretrognathia; phenotype (г) at the age of 12 months: relatively (в) a masked face (facial diplegia) and converging strabismus were added

При неврологическом осмотре в 21 год: вытянутое лицо, птоз до верхнего края зрачка, гипотрофия жевательных мышц, дистальных мышц рук и шеи, слабость круговых мышц глаз и рта. По MRC слабость мышц сгибателей шеи до 2 баллов (не может поднять голову в положении лежа на спине), дистальных мышц рук до 3 баллов, сгибателей стоп до 3,5 балла (не стоит на пятках, с опорой стоит на пальцах), в остальных группах — до 4 баллов. Сухожильные рефлексы с рук живые, коленные — оживлены, ахилловы — с клонусоидом, D = S. Активная миотония в жевательных мышцах, языке, выраженная миотония в кистях без феномена вработывания. В проксимальных мышцах миотонии не выявлено. При проведении ритмической стимуляции выявлен III паттерн по Фурнье, при игольчатой ЭМГ — бурная спонтанная активность в виде МР с большеберцовой мышцы. Клинические и ЭМГ-результаты представлены в табл. 1 и 2.

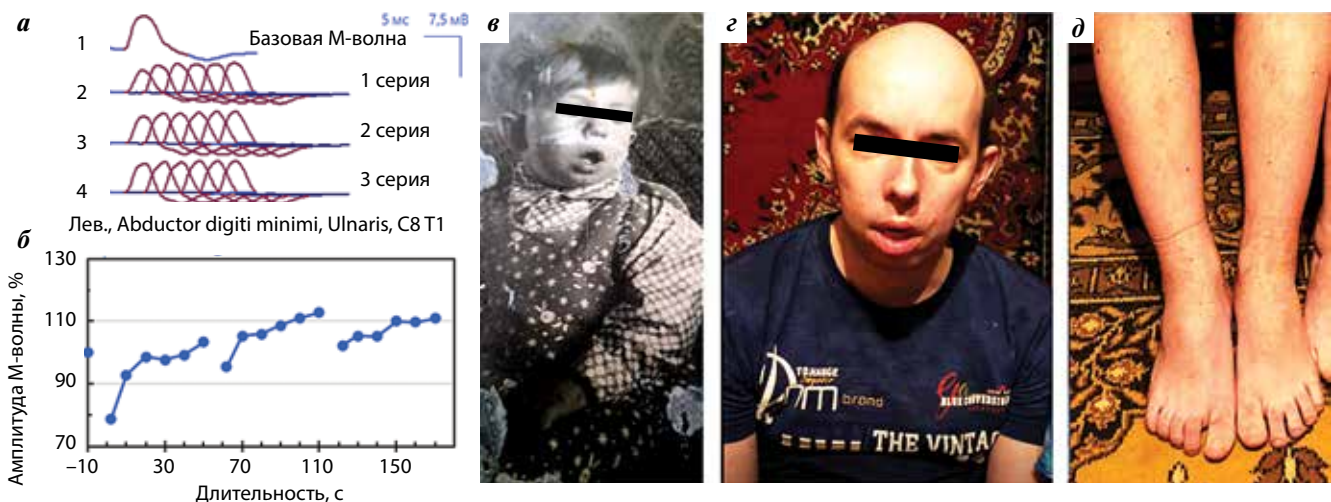
У матери в 35 лет появилась миотония в кистях, в 36 лет установили КДМ1 с подтверждением молекулярно-генетическим методом. Генеалогический анамнез с уточнением симптомов у родственников позволил предположить диагноз КДМ1 у сестры матери и 2 ее дочерей, у одной из которых умер ребенок предположительно с ВДМ1, находившийся с рождения более 3 мес на ИВЛ. На момент дебюта и постановки матери диагноза КДМ1 пробанду исполнилось 12 и 13 лет соответственно. Важно отметить, что пробанд продолжала до 24 лет наблюдаться у психотерапевта с социофобией и у невролога с органическим поражением ЦНС — дизартрией.

**Пробанд 12, 1984 г.р.**, данные акушерского анамнеза и родов неизвестны. От 2-х родов, с рождения диффузная гипотония, на искусственном вскармливании, не мог

сосать из бутылочки, до года поперхивался едой любой консистенции, во время сна не смыкались полностью веки, всегда приоткрыт рот, готическое нёбо. Наблюдался с резидуальной энцефалопатией и внутренней косопластостью, регулярно проходил курсы амбулаторного лечения с положительной динамикой, оперативной коррекции деформации стоп не проводили. Голову удерживает с 3 мес, уверенно держит с 7 мес, ходит без опоры с 14 мес, после 3 лет тонус мышц и моторные навыки соответствовали возрасту. Наблюдался с детским церебральным параличом (ДЦП), системным недоразвитием речи, дизартрией, умственной отсталостью (степень не уточнена). Окончил специализированную (вспомогательную) школу для детей с пограничным интеллектом. Инвалид с детства, с 16 лет — II группа. Скованность движений кистей рук родители отмечают с первых классов школы, в период пубертата интенсивность миотонии выросла и появилась в жевательных мышцах, языке, что вызывало затруднение при разговоре и пережевывании твердой пищи. С 20 лет заметны лобные залысины. В 30 лет наблюдался с цереброваскулярной болезнью в связи с выявлением множественных очаговых изменений белого вещества головного мозга по данным МРТ. И только в 34 года установлен диагноз ВДМ1.

На момент постановки диагноза в клинической картине лобное облысение, «карпий» рот, высокое нёбо, ретромикрогнатия, кавусная деформация стоп, более выраженная справа (рис. 3). Умственная отсталость, дизартрия, атрофия жевательных мышц, атрофия дистальных мышц рук, слабость круговых мышц глаз (симптом «ресниц» при зажмуривании) и рта (постоянно приоткрытый).

По MRC слабость мышц сгибателей шеи до 2 баллов (не может поднять голову в положении лежа на спине),



**Рис. 3.** Короткий тест с нагрузкой (КТН) и фото пробанда 12: а — графики при ритмической стимуляции с локтевого нерва; б — гистограмма КТН в 34 года: II паттерн по Фурнье. Фенотип в возрасте 6 мес (в): гипоплазия височных мышц, выступающие лобные бугры, ретромикрогнатия, приоткрытый «карпий» рот; фенотип в возрасте 34 лет (г): относительно состояния в возрасте 6 мес добавились маскообразное лицо (лицевая диплегия), лобные залысины и сходящийся страбизм, кавусная деформация стоп (д)

**Fig. 3.** Short exercise test (SET) and photo proband 12: а — repetitive nerve stimulations train from sin n. ulnaris; б — diagram of the SET at the age 34: Fournier's II pattern. Phenotype at the age of 1 year (в): temporal muscle hypoplasia, frontal bossing, carp mouth, microretrognathia. Phenotype at the age of 34 years (г): relatively of 1 year masked face (facial diplegia) and frontal baldness and converging strabismus were added, feet cavus deformity (д)

дистальных мышц рук до 3 балла, сгибателей стоп до 3,5 балла (не стоит на пятках, с опорой стоит на пальцах), в остальных группах до 4 баллов. Сухожильные рефлексы с рук и ног оживлены,  $D = S$ , синдром Россолимо «+». Активная миотония в жевательных мышцах, языке, выраженная миотония в кистях без феномена вработывания. Механическая миотония в виде ямки при постукивании неврологическим молоточком по дельтовидной мышце. При проведении КТН выявлен II паттерн по Фурнье (рис. 3б), при игольчатой ЭМГ выявлена бурная спонтанная активность в виде МР с большеберцовой мышцы.

У матери в 39 лет появилась умеренная миотония в кистях, в 43 года оперирована катаракта на оба глаза, с развившейся послеоперационной глаукомой и энуклеацией справа. В 43 года у матери пробанда установили КДМ1 с подтверждением молекулярно-генетическим методом. На момент дебюта и постановки матери диагноза КДМ1 пробанду исполнилось 14 и 18 лет соответственно. Важно отметить, что пробанд до 34 лет продолжал наблюдаться и проходить (с рождения) ежегодное стационарное лечение с диагнозом ДЦП и последующей сопутствующей патологией в виде органического расстройства личности, выраженного аффективного расстройства, социальной дезадаптации (социофобии), дизартрии, когнитивного дефицита.

**Пробанд 13, 2013 г. р.** От 1-й беременности, протекавшей с многоводием. Преждевременные роды на сроке 30–31 нед. При рождении масса тела 1487 г, длина тела 43 см, окружность головы 21 см, окружность груди 26 см. Оценка по шкале Апгар – 3/5/6 баллов. После рождения выполнена интубация трахеи, начата ИВЛ. Состояние ребенка расценивалось как крайне тяжелое вследствие шока смешанного генеза, дыхательной, церебральной недостаточности. На 49-е сутки выполнена попытка

перевода на самостоятельное дыхание, однако в связи с нарастанием дыхательных нарушений возобновлена респираторная поддержка. Находился суммарно на ИВЛ 468 ч, НСРАР 777 ч (см. табл. 1). При нахождении в отделении реанимации и интенсивной терапии проведен широкий спектр обследований и консультаций узкими специалистами. Выявлены изменения при рентгенографии органов грудной клетки – релаксация правого купола диафрагмы. С рождения наблюдались косопласть, приоткрытый рот, высокое небо, грубая диффузная гипотония, вытянутое лицо, слюнотечение (рис. 4). Состояние с медленным приобретением двигательных навыков: с 1 года удерживает голову, с 2 лет ходит с поддержкой, с 5 лет самостоятельная ходьба. В 7 лет при мониторинге электрокардиограммы установлены удлинение QT до 478 мс, транзиторная АВ-блокада I степени. При наблюдении предполагались диагнозы: синдром ДЦП со спастической диплегией, хромосомный микроструктурный синдром, расстройство аутистического спектра с недоразвитием речи, умственная отсталость. Неоднократно проходил консультирование генетика с подозрением на наследственные заболевания с проведением множественных исследований: кариотип, тандемная масс-спектрометрия, FISH с ДНК-зондом на хромосому 22, ПЦР-анализ метилирования гена FMRI, хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня, секвенирование нового поколения на полный экзом – патогенных вариантов выявлено не было. Диагноз заподозрен и подтвержден в 8 лет 3 мес. Игольчатая ЭМГ проводилась в 6 лет 11 мес и 7 лет 9 мес, выявлена тенденция к укорочению длительности с нормальной амплитудой ПДЕ в прямой мышце бедра и значительное укорочение длительности и амплитуды ПДЕ в большеберцовой мышце, ЭМГ-паттерн расценен как миогенный. Спонтанной активности не выявлено (см. табл. 2).



**Рис. 4.** Фенотип пробанда 13: а – в возрасте 2 лет; б – в возрасте 2 лет 10 мес: полуоткрытый рот («карпий» рот), «шатровая» верхняя губа, гипоплазия височных мышц, вытянутое лицо, выступающие лобные бугры, низкопосаженные уши, длинные ресницы, эквиноварусная деформация стоп; в – в возрасте 8 лет: дополнительно появились лицевая диплегия, двусторонний полуптоз

**Fig. 4.** Phenotype of the proband 13: а – 2 years old; б – 2 years 10 months old: semi-open mouth (“carp mouth”), “hipped” upper lip, hypoplasia of the temporal muscles, elongated face, prominent forehead, low-set ears, long eyelashes, bilateral equinovarus feet deformation; в – in addition to previous symptoms a facial diplegia and bilateral hemiptosis have appeared at 8 years old

*При осмотре в 8 лет 8 мес: обучается во 2 классе коррекционной школы. Из малых аномалий – микроретрогнатия, готическое нёбо, «карпий» и всегда открытый рот, косолапость (см. рис. 4) с ретракцией ахилловых сухожилий. Себя не обслуживает, не одевается, в туалет не просится. Неврологически – дизартрия, элементы аутистического поведения: коммуникация нарушена, не проявляет интереса к общению, обращенную речь и простые задания понимает, выполняет избирательно. При зажмуривании – симптом «ресниц». Движения глазных яблок в полном объеме. Гипомимия, слабость мимических мышц. Голову не может поднять из положения лежа на спине. Походка с элементами «утиной». Преимущественно дистальный, вялый тетрапарез со снижением мышечной силы до 3,0–3,5 балла по MRC. Вставание из положения лежа с опорой на колени. Сухожильные рефлексы с рук средней живости, коленные высокие, D = S. Клинических признаков активной и механической миотонии не выявлено.*

*Мать пробанда росла и развивалась по возрасту, однако никогда не могла прыгать. С 12 лет потеряла способность надуть воздушные шары и поднимать голову без помощи руки из положения лежа на спине. С 14 лет менархе, тогда же появились скованность в кистях и быстрая утомляемость. С 18 лет скованность нарастала, появились боли и слабость в мышцах. В 28 лет при беременности миотония появилась во всех мышцах, включая жевательные, с явным преобладанием в кистях. После беременности отмечала постоянную дневную сонливость. Однажды выраженная скованность мышц была расценена как инсульт, что не нашло подтверждения при обследовании. Необходимо отметить, что дебют миотонии у матери отмечен за 14 лет до рождения сына с ВДМ1. У матери диагноз ЮДМ1 установлен в 36 лет, спустя 22 года после дебюта ключевых симптомов заболевания.*

### Обсуждение

Дистрофическая миотония 1-го типа – самая частая форма (0,5–18,1 на 100 тыс. населения) из наследственных мышечных дистрофий и из всех наследственных нервно-мышечных заболеваний у взрослых [5, 13]. КМ, атрофия дистальных мышц и ЭМ – дискриминирующие признаки, позволяющие заподозрить ДМ1 [2]. Дебют заболевания описан в любой возрастной группе, при этом КМ и ЭМ проявляются на разных этапах заболевания при всех формах ДМ1 и только при КДМ1 как 1-й симптом [7]. Дебют (при ВДМ1 – с нарушения дыхания и глотания; при ДДМ1 – с речевых/психических нарушений и умственной отсталости; при поздней форме – с катаракты и нарушения ритма сердца) схож с широким спектром наследственных и приобретенных заболеваний, что отдаляет своевременную диагностику ДМ1 [9]. В представленной нами группе ВДМ1/ДДМ1 задержка постановки диагноза составила от 2 мес до 34 лет ( $13,2 \pm 10,6$  года), что сопоставимо с данными литературы ( $13,0 \pm 11,3$  года)

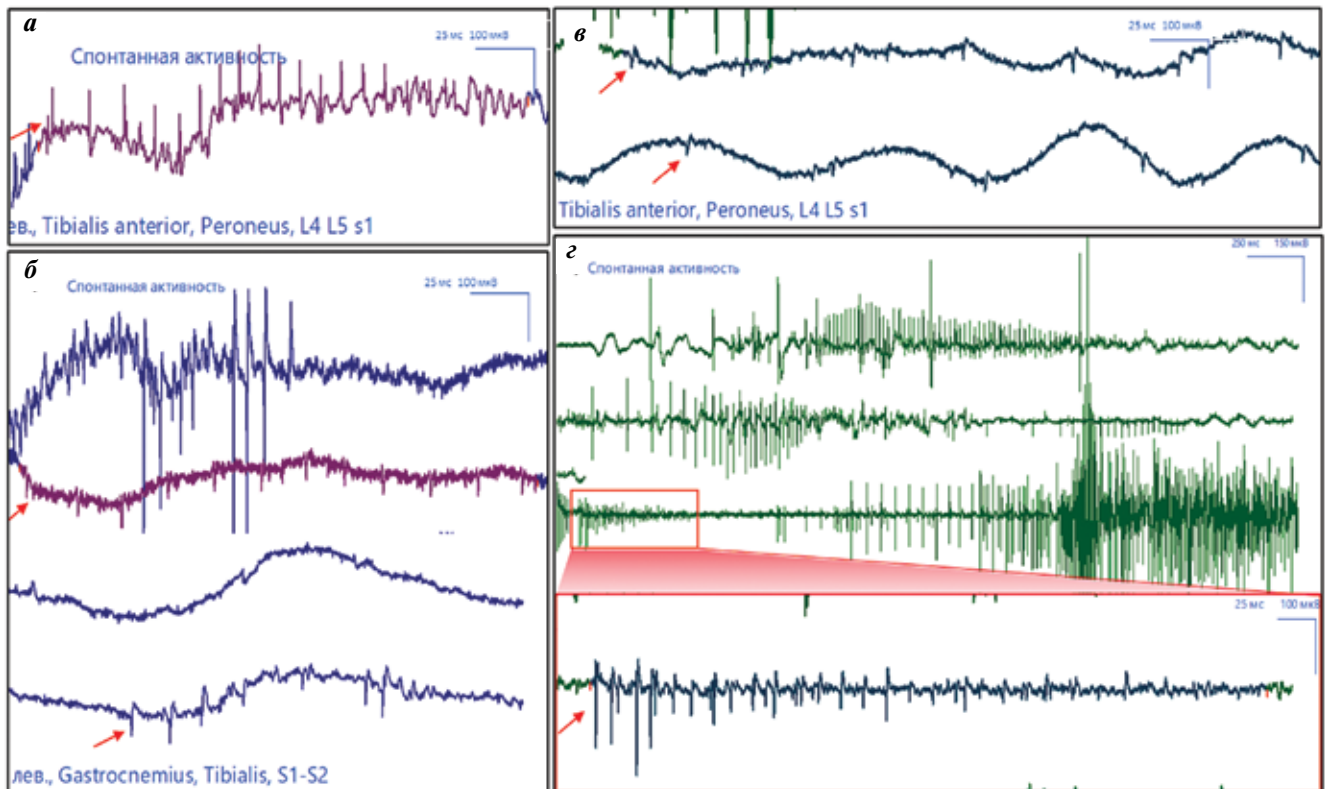
в группе больных с дебютом до 18 лет. У матерей пробандов временной интервал от дебюта КМ до постановки диагноза составил  $7,3 \pm 7,6$  года, что сопоставимо с задержкой  $7,3 \pm 8,2$  года, представленной в обзоре J.E. Hilbert и соавт., включавшем данные 679 больных [9]. Повсеместная низкая настороженность врачей и отсроченная постановка диагноза во всех возрастных группах затрудняют профилактику основных летальных осложнений в виде дыхательных нарушений (40 %) и нарушения ритма сердца (4–18 %) у больных с ДМ1 [6, 11, 14].

Взрослая форма ДМ1 составляет 10–15 % всех форм ДМ1, но является основной причиной летальности, особенно на 1-м году жизни [15, 16]. Неонатальная смертность у больных с ВДМ1 составляет 16 %, при этом 67 % летальных случаев обусловлены дыхательными нарушениями. Если больные находятся на ИВЛ более 30 дней, смертность достигает 38 % [16, 17]. В нашей группе на ИВЛ от 14 до 122 дней ( $40,2 \pm 40,6$ ) находилось 6 (66,7 %) из 9 больных с ВДМ1 (см. табл. 1). Все больные с ВДМ1/ДДМ1 живы и находятся под наблюдением на момент написания статьи. Необходимо отметить, что сестра пробанда 13 наблюдалась, наиболее вероятно, с ошибочным диагнозом ДЦП (не включена в выборку; в клинической картине отмечены гипотония, дисфагия), с рождения находилась на ИВЛ и умерла на 1-й неделе от дыхательных нарушений. На момент ее смерти у пробанда 13 и его матери были все характерные признаки ВДМ1 и ЮДМ1 соответственно, но верный диагноз не был заподозрен.

В группе ВДМ1/ДДМ1 тяжелые сердечные нарушения дебютируют в возрасте от 10 до 18 лет в виде синдрома внезапной смерти (18,2 %) и грубых нарушений ритма сердца (81,8 %), требующих установки кардиостимулятора и других неотложных мероприятий [11]. У 5 (45,5 %) из 11 пробандов выявлены нарушения ритма сердца в возрасте  $11,7 \pm 8,7$  года, и только у 1 (9,1 %) из них (в возрасте 21 года, пробанд 7) рассматривается вопрос постановки кардиостимулятора в связи с удлинением интервала QT.

В дебюте заболевания дисфагия выявлена у всех пробандов с ВДМ1; лицевая диплегия, слабость мышц – стибателей шеи до 2–3 баллов по MRC и предречевые/речевые нарушения выявлены у всех пробандов с ВДМ1/ДДМ1. Умственная отсталость и/или психические нарушения установлены у 10 (90,1 %) из 11 пробандов с ВДМ1/ДДМ1, что потребовало обучения в специализированных школах (см. табл. 1).

Первые симптомы при ВДМ1 в виде грубой диффузной гипотонии, моторного дефицита, нарушения дыхания, дисфагии с обратным развитием моторных симптомов между 3 и 6 годами в сочетании с неблагоприятным течением беременности (многоводие, угроза прерывания) смещают диагностический поиск в сторону группы приобретенных заболеваний ЦНС [7, 18]. Причина первых симптомов и обратного



**Рис. 5.** Спонтанная активность при игольчатой электромиографии: а–в – единичные миотонические разряды; а – в *m. tibialis anterior* у пробанда 1 в возрасте 2 мес; б – у пробанда 3 в возрасте 4 лет 1 мес; в – в медиальной головке *m. gastrocnemius* (частотой 35 Гц) у пробанда 4 в возрасте 4 лет 11 мес; г – множественные миотонические разряды в медиальной головке *m. gastrocnemius* у пробанда 5 в возрасте 15 лет (развертка 250 и 25 мс). Красными стрелками указаны миотонические разряды

**Fig. 5.** Spontaneous activity on needle electromyography: а–в – single myotonic discharges; а – in *m. tibialis anterior* in proband 1 at the age of 2 months; б – у пробанда 3 at the age of 4 years 1 month; в – in the medial head *m. gastrocnemius* (rate 35 Hz) in proband 4 at the age of 4 years 11 months; г – multiple myotonic discharges in the medial head *m. gastrocnemius* in proband 5 at the age of 15 years (scale: 250 ms and 25 ms). Red arrows indicate myotonic discharges

их развития связана с незрелостью мышечной системы, преобладанием миофибрилл малых размеров и недифференцированных волокон С-типа, которые носят транзиторный характер и к 3–6 годам приобретают нормальную структуру [18, 22]. Начало заболевания после 1 года с нарушения психоречевого развития с последующим исходом в умственную отсталость (IQ ниже 70), затруднения освоения школьной программы и/или психических нарушений при ДДМ1 и появление этих симптомов по мере взросления при ВДМ1 маскируют пациентов под больных с психиатрическими заболеваниями [2, 7, 22]. Все наши пробанды наблюдались с психиатрическими и/или неврологическими диагнозами, двигательные расстройства расценивались как следствие органического поражения ЦНС. При этом даже после постановки диагноза КДМ1 матерям пробандов или появления ключевых симптомов миотонии у больных ошибочный диагноз длительно не пересматривался ( $13,3 \pm 7,7$  года) (см. табл. 1, 2).

Мышечные симптомы в виде дистальных атрофий и слабости, включая КМ, ЭМ и признаки поражения мышц при игольчатой ЭМГ, позволяют безошибочно

заподозрить ВДМ1/ДДМ1 [5]. Течение заболевания при ВДМ1 двухфазное: с уменьшением тяжести симптомов заболевания после рождения до появления симптомов миотонии с последующим быстрым и более тяжелым проявлением клинических признаков, характерных для КДМ1 [7]. Данные литературы о возрасте дебюта трофических изменений со слабостью мышц и миотонии при ВДМ1/ДДМ1 варьируют в широких пределах (1–20 лет), но, как правило, после 10 лет у всех больных выявляют КМ и ЭМ с быстрым нарастанием тяжести симптомов [2, 19–21]. В нашей выборке на момент последнего осмотра у 5 пациентов в возрасте от 3 мес до 8 лет 8 мес КМ не выявлено. У 8 больных возраст КМ анамнестически установлен от 5 до 16 лет ( $11,0 \pm 4,1$  года), ЭМ выявлена у всех этих больных. Интересно, что не выявлено типичной ЭМ при отсутствии КМ у 4 больных на момент проведения игольчатой ЭМГ в возрасте от 2 мес до 7 лет 11 мес, но установлены единичные МР у всех больных хотя бы в 1 мышце и увеличение длительности активности потенциала вкола (ПВ) иглы при игольчатой ЭМГ во всех мышцах (рис. 5а–в). Увеличение активности ПВ описывают при всех формах миотоний, а также при

состояниях, сопровождающихся денервационными или воспалительными процессами мышц при широком спектре заболеваний, поэтому при отсутствии типичной КМ и ЭМ МР могут быть не распознаны [22, 23]. Оценка ПВ — непростая задача, в большинстве случаев сигнал анализируется как интерференционный и характеризуется глобальным описанием без анализа с разложением на составляющие компонентные активности, что может скрывать МР [23–25]. Очевидно, что при отсутствии КМ и ЭМ увеличение активности ПВ и редкие МР могут оставаться за рамками заключений нейрофизиологов, снижая настороженность врача в отношении ВДМ1/ДДМ1.

При отсутствии ключевых симптомов у больных с ВДМ1/ДДМ1 при обсуждении ЭМ и МР практически не представлены результаты анализа ПДЕ и паттерна при игольчатой ЭМГ [2, 5, 10, 20, 21–24, 26]. Возможно, причина в транзиторной незрелости мышечных волокон и отсутствии миодистрофических патоморфологических изменений в раннем возрасте при ВДМ1/ДДМ1, а также невысокой диагностической ценности игольчатой ЭМГ у детей раннего возраста, подтверждающей миогенный паттерн в 10–91 % больных с миопатиями [26, 27]. У наших больных при проведении игольчатой ЭМГ первично-мышечный уровень поражения в большеберцовой мышце выявлен у всех, кроме пробанда 1 (см. рис. 2а), параметры ПДЕ находились в референтных значениях у 3 пробандов только в проксимальных мышцах (см. табл. 2). У больных при отсутствии КМ и ЭМ нормальный ЭМГ-паттерн выявлен в 4 (50 %) из 8 мышц (см. табл. 2). При ритмической стимуляции у пробанда 12 выявлен II паттерн по Фурнье при КТН, который оценивается как патогномоничный для врожденной миотонии Томсена/Беккера [12]. Выявление ЭМ и II паттерна при КТН у больных с ВДМ1/ДДМ1 в сочетании с неочевидной внешнемышечной симптоматикой или ее отсутствием может смещать диагностический поиск в пользу врожденной миотонии, как у пробандов 6 и 7 (см. табл. 1), что добавляет финансовое бремя на ДНК-исследования и отдалает постановку заболевания. Все это диктует необходимость рассматривать клинко-электромиографические результаты в диагностике наследственных миотонических синдромов в комплексе [8, 28].

До появления ключевых симптомов при ВДМ1/ДДМ1 основной ошибочный диагноз — следствие гипоксического поражения ЦНС [2, 7, 9, 16, 20, 29]. В нашей группе диффузная гипотония (9/9) с двухфазным течением при ВДМ1 (9/9), речевые нарушения (11/11), повышение сухожильных рефлексов (7/12) и патологические стопные знаки (3/12) маскировали заболевание под ДЦП или следствие гипоксического поражения ЦНС. Больные ВДМ1/ДДМ1 с симптомами нарушения умственного, коммуникативного и речевого развития попадают под наблюдение дефектологов, детских психиатров и неврологов [2, 7, 9, 20, 29]. В на-

шей группе под наблюдением дефектологов и детских психологов находилось 7 (63,6 %) из 11 пробандов. Широкий спектр нервно-мышечных заболеваний включает диффузную гипотонию и миогенный паттерн при игольчатой ЭМГ у детей раннего возраста, частью которых являются пациенты с ВДМ1 [30]. Практически у всех наших больных ВДМ1 в дебюте отмечены диффузная гипотония (9/9) и миогенный паттерн в большеберцовой мышце при игольчатой ЭМГ (6/7), при этом миопатию и синдромальную наследственную патологию исключали только у пробанда 13 (см. табл. 1, 2).

Для диагностики ВДМ1 и ДДМ1 в дебюте заболевания до появления ключевых симптомов можно рекомендовать использовать опорные признаки в группе больных до и после появления фразовой речи. У детей раннего возраста с лицевой диплегией (9/9), деформацией стоп (9/9) в сочетании с восстановлением до нормы после 2 лет диффузной гипотонии с дисфагией (9/9) и/или дыхательными нарушениями (6/9) необходимо исключать ВДМ1. Во 2-й группе у больных с лицевой диплегией (13/13), слабостью мышц сгибателей шеи (12/12), задержкой и/или нарушением речи (13/13), диагнозом/подозрением на последствие органического поражения ЦНС (9/11) в сочетании с умственной отсталостью и/или наблюдением у психотерапевта (7/11) рекомендован ДНК-анализ для исключения ВДМ1/ДДМ1.

Ключевые симптомы ДМ1 остаются наиболее эффективными в диагностике всех форм заболевания, но при ВДМ1/ДДМ1 появляются значительно позже дебюта [9]. Интересно отметить, что ВДМ1/ДДМ1 наследуются практически исключительно по материнской линии, и верификация КДМ1/ЮДМ1 у матерей настораживает врачей для поиска ВДМ1/ДДМ1 у их детей, но задержка диагностики КДМ1/ЮДМ1 и/или отсроченный дебют заболевания у матерей относительно их детей значительно отдалают своевременную постановку диагноза ВДМ1/ДДМ1 [2, 5, 9]. В нашей выборке КДМ1/ЮДМ1 установлена с задержкой на  $7,3 \pm 7,6$  года, более того, у 5 (41,7 %) из 12 матерей заболевание дебютировало на 2–14 лет позже, чем первые симптомы ВДМ1/ДДМ1 у их детей. Все это свидетельствует о том, что отсутствие ключевых симптомов не должно снижать настороженности врачей при выявлении опорных признаков ВДМ1/ДДМ1.

Ранняя диагностика необходима для симптоматической профилактики мультисистемных нарушений (в частности, вспомогательной вентиляции легких при рождении, ранней физиотерапии, лечебной физкультуры, ортопедической коррекции) [16]. Когнитивные и психические нарушения требуют систематических занятий с дефектологом, обучения в коррекционных классах и школе, наблюдения психиатра. Молекулярная дисфункция, вызванная экспансией три-нуклеотидных повторов, при ДМ1 допускает широкое окно потенциальных патогенетических терапевтических

мишеней, воздействие на которые активно изучается [7]. Малые молекулы, аллельспецифические олигонуклеотиды, генная терапия — 3 основные группы для разработки патогенетических лекарственных препаратов при ДМ1. На сегодняшний день проводят активные исследования перспективных кандидатов во всех 3 группах, начиная с доклинических стадий и заканчивая клиническими испытаниями на людях, что убедительно позволяет ожидать в ближайшие несколько лет появления патогенетического лечения при ДМ1 [31]. Все это диктует необходимость ранней диагностики ДМ1. Кроме того, постановка корректного диагноза позволяет провести поиск ДМ1 у членов родословной с высоким риском, осуществить профилактику возможных осложнений и предоставить возможность профилактики заболевания в семьях с отягощенной наследственностью.

### Заключение

Первые симптомы при ВДМ1 и ДДМ1 неспецифичны и встречаются при широком спектре заболеваний, а дискриминирующие признаки ДМ1 в виде клинической и электрической миотонии, атрофии дистальных мышц появляются много позже дебюта. В группе больных до и после формирования фразовой речи представленные комбинации симптомов (лицевой диплегии, деформации стоп, диффузной мышечной гипотонии, дисфагии, слабости мышц сгибателей шеи; речевых, когнитивных, коммуникативных нарушений) позволяют диагностировать ВДМ1 и ДДМ1 в дебюте заболевания. Ранняя диагностика дает возможность предотвратить летальные осложнения и своевременно проводить медико-генетическое консультирование для решения вопроса профилактики повторных случаев заболевания в семьях с отягощенной наследственностью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Davis B.M., McCurrach M.E., Taneja K.L. et al. Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:7388–93. DOI: 10.1073/pnas.94.14.7388.
- Udd B., Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012;11(10):891–905. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70204-1.
- López-Martínez A., Soblechero-Martín P., de-la-Puente-Ovejero L. et al. An Overview of Alternative Splicing Defects Implicated in Myotonic Dystrophy Type I. *Genes (Basel)* 2020;22;11(9):1109. DOI: 10.3390/genes11091109.
- Wagner S.D., Struck A.J., Gupta R. et al. Dose-dependent regulation of alternative splicing by MBNL proteins reveals biomarkers for myotonic dystrophy. *PLoS Genet* 2016;12(9):e1006316. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006316.
- Harper P.S. *Myotonic dystrophy*. 3<sup>rd</sup> edn. London: W.B. Saunders, 2001.
- Rutherford M.A., Heckmatt J.Z., Dubowitz V. Congenital myotonic dystrophy: respiratory function at birth determines survival. *Arch Dis Child* 1989;64(2):191–5. DOI: 10.1136/adc.64.2.191.
- De Seres-Bérard T., Pierre M., Chahine M., Puymirat J. Deciphering the mechanisms underlying brain alterations and cognitive impairment in congenital myotonic dystrophy. *Neurobiol Dis* 2021;160:105532. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105532.
- Курбатов С.А., Федотов В.П., Галева Н.М. и др. Случай дистрофической миотонии 1-го типа с утяжелением клиники по линии отца. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015;9(2):47–52. [Kurbatov S.A., Fedotov V.P., Galeeva N.M. et al. A case of myotonic dystrophy type 1 with paternal history of clinical worsening. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2015;9(2):47–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/psaic144.
- Hilbert J.E., Ashizawa T., Day J.W. et al. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. *J Neurol* 2013;260(10):2497–504. DOI: 10.1007/s00415-013-6993-0.
- Van Engelen B.G., Eymard B., Wilcox D. 123<sup>rd</sup> ENMC International Workshop: management and therapy in myotonic dystrophy, 6–8 February 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Dis* 2005;15:389–94. DOI: 10.1016/j.nmd.2005.02.001.
- Bassez G., Lazarus A., Desguerre I. et al. Severe cardiac arrhythmia in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2004;63:1939–41. DOI: 10.1212/01.wnl.0000144343.91136.cf.
- Fournier E., Arzel M., Sternberg D. et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol* 2004;56(5):650–61. DOI: 10.1002/ana.20241.
- Theadom A., Rodrigues M., Roxburgh R. et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2014;43(3–4):259–68. DOI: <https://doi.org/10.1159/000369343>.
- Chong-Nguyen C., Wahbi K., Algarrondo V. et al. Association between mutation size and cardiac involvement in Myotonic dystrophy type 1: an analysis of the DM1-heart registry. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10(3):e001526. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001526.
- Myotonic Dystrophy. Available at: <https://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#severe>.
- Zapata-Aldana E., Ceballos-Sáenz D., Hicks R., Campbell C. Prenatal, neonatal, and early childhood features in congenital myotonic dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(3):331–40. DOI: 10.3233/JND-170277.
- Campbell C., Sherlock R., Jacob P., Blayney M. Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation duration and outcome. *Pediatrics* 2004;113(4):811–6. DOI: 10.1542/peds.113.4.811.
- Quigg K.H., Berggren K.N., McIntyre M. et al. 12-month progression of motor and functional outcomes in congenital myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2020. DOI: 10.1002/mus.27147.
- Sansone V.A. The dystrophic and nondystrophic myotonias. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(6):1889–915. DOI: 10.1212/CON.0000000000000414.
- Roig M., Balliu P.R., Navarro C. et al. Presentation, clinical course, and outcome of the congenital form of myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol* 1994;11(3):208–13. DOI: 10.1016/0887-8994(94)90104-x.
- Renault F., Fedida A. Early electromyographic signs in congenital myotonic dystrophy. A study of ten cases. *Neurophysiol Clin* 1991;21(3):201–11. DOI: 10.1016/s0987-7053(05)80427-7.
- Nam T.S., Jung H.J., Choi S.Y. et al. Clinical Characteristics and Analysis of CLCN1 in Patients with “EMG Disease”. *J Clin Neurol* 2012;8(3):212–7. DOI: 10.3988/jcn.2012.8.3.212.
- Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. Ed. by Oxford University Press. 4<sup>th</sup> edn. 2013. P. 1176.



24. Young N.P., Daube J.R., Sorenson E.J., Milone M. Absent, unrecognized, and minimal myotonic discharges in myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2010;41(6):758–62. DOI: 10.1002/mus.21615.
25. Merletti R., Farina D. Analysis of intramuscular electromyogram signals. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2009;367(1887):357–68. DOI: 10.1098/rsta.2008.0235.
26. Kuo H.C., Huang C.C., Chu C.C. et al. Congenital myotonic dystrophy: variability in muscle involvement and histopathological process. *Acta Neurol Taiwan* 2006;15(1):13–20.
27. Курбатов С.А. Клинико-электромиографические характеристики дистрофических и недистрофических миотоний. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 26 с. [Kurbatov S.A. Clinical and electromyographic characteristics of dystrophic and non-dystrophic myotonic disorders. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2017. (In Russ.).]
28. Rabie M., Jossiphov J., Nevo Y. Electromyography (EMG) accuracy compared to muscle biopsy in childhood. *J Child Neurol* 2007;22(7):803–8. DOI: 10.1177/0883073807304204.
29. Stokes M., Varughese N., Iannaccone S., Castro D. Clinical and genetic characteristics of hildhood-onset myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2019;60(6):732–8. DOI: 10.1002/mus.26716.
30. Igarashi M. Floppy infant syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis* 2004;6(2):69–90. DOI: 10.1097/00131402-200412000-00003.
31. Pascual-Gilabert M., López-Castel A., Artero R. Myotonic dystrophy type 1 drug development: A pipeline toward the market. *Drug Discov Today* 2021;26(7):1765–72. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.03.024.

#### Вклад авторов

С.А. Курбатов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, консультирование пациентов, сбор материала, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста рукописи, окончательное утверждение версии статьи перед сдачей в печать;  
 В.М. Кенис: сбор материала, консультирование пациентов, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;  
 М.В. Савина: разработка дизайна исследования, консультирование пациентов, сбор материала, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста;  
 И.С. Клейменова: сбор материала, консультирование пациентов, редактирование текста.  
 Н.С. Приймак: сбор материала, консультирование пациентов, анализ полученных данных;  
 Ю.В. Крюков: сбор материала;  
 А.А. Кокорина: сбор материала, консультирование пациентов, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
 Н.В. Ряднинская, И.А. Кузнецова: проведение ДНК-исследования;  
 О.А. Шагина: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение версии статьи перед сдачей в печать;  
 А.В. Поляков: окончательное утверждение версии статьи перед сдачей в печать.

#### Authors' contributions

S.A. Kurbatov: development of research design, consulting patients, obtaining data, analysis and interpretation of the data, article writing, reviewing of publications of the article's theme, final approval of the article before publication;  
 V.M. Kenis: consulting patients, obtaining data, analysis and interpretation of the data, article writing, analysis of the reviewing of publications of the article's theme;  
 M.V. Savina: development of research design, consulting patients, obtaining data, analysis of the reviewing of publications of the article's theme, article editing;  
 I.S. Kleimenova: consulting patients, obtaining data;  
 N.S. Priymak: consulting patients, obtaining data, analysis of the data;  
 Yu.V. Kryukov: obtaining data;  
 A.A. Kokorina: obtaining data, consulting patients, analysis of the reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
 N.V. Ryadninskaya, I.A. Kuznetsova: DNA testing;  
 O.A. Shchagina: analysis and interpretation of the data, article writing, final approval of the article before publication;  
 A.V. Poliakov: final approval of the article before publication.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Курбатов / S.A. Kurbatov: <https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>  
 В.М. Кенис / V.M. Kenis: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>  
 М.В. Савина / M.V. Savina: <https://orcid.org/0000-0001-8225-3885>  
 И.С. Клейменова / I.S. Kleimenova: <https://orcid.org/0000-0003-3997-4681>  
 Н.С. Приймак / N.S. Priymak: <https://orcid.org/0000-0001-5387-2476>  
 Ю.В. Крюков / Yu.V. Kryukov: <https://orcid.org/0000-0001-7496-5735>  
 А.А. Кокорина / A.A. Kokorina: <https://orcid.org/0000-0001-5622-6226>  
 Н.В. Ряднинская / N.V. Ryadninskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2913-9594>  
 И.А. Кузнецова / I. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0003-4973-8957>  
 О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>  
 А.В. Поляков / A.V. Poliakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все законные представители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании и использование данных обследования и фотографий в научных целях.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All legal representatives signed written informed consent to participate in the study and use the examination data and photos for scientific purposes.

**Статья поступила:** 25.04.2022. **Принята к публикации:** 24.05.2022.  
**Article submitted:** 25.04.2022. **Accepted for publication:** 24.05.2022.