

Клинико-электромиографические критерии диагностики наследственных миотонических синдромов

В.П. Федотов¹, С.А. Курбатов¹, Е.А. Иванова², Н.М. Галеева², А.В. Поляков²

¹Воронежская медико-генетическая консультация, БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»;

²ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

Контакты: Валерий Павлович Федотов fed_val@list.ru

Наследственные миотонические синдромы (НМС) — группа генетически гетерогенных заболеваний ионных каналов хлора и натрия (каналопатии), с выраженным клиническим полиморфизмом и высокой распространенностью в популяции. Дифференциальная диагностика НМС в ранней стадии до настоящего времени составляет проблему для клиницистов. В работе предпринята попытка на основе клинико-электромиографического исследования 2 групп больных с врожденной миотонией Томсена и Беккера ($n = 45$) и с дистрофической миотонией 1-го типа ($n = 39$), верифицированных ДНК-анализом генов *CLCN1* и *DMPK*, выработать информативные дифференцирующие критерии. Наряду с клиническими симптомами таковыми могут выступать величина декремента амплитуды М-ответа при ритмической стимуляции п. *ulnaris* и длительность миотонических разрядов при игольчатой электромиографии m. *tibialis anterior*.

Ключевые слова: врожденная миотония Томсена/Беккера, дистрофическая миотония 1-го типа, стимуляционная и игольчатая электромиография, миотонические разряды, декремент амплитуды М-ответа, диагностика, дифференциальная диагностика, мутации генов *CLCN1* и *DMPK*

Clinical and electromyographic criteria for the diagnosis of hereditary myotonic syndromes

V.P. Fedotov¹, S.A. Kurbatov¹, E.A. Ivanova², N.M. Galeeva², A.V. Polyakov²

¹Voronezh Medical Genetic Counseling Center, Voronezh Regional Clinical Hospital One;

²Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Hereditary myotonic syndromes (HMS) are a group of genetically heterogeneous diseases of the chlorine and sodium ion channels (channelopathies) with evident clinical polymorphism and high prevalence in the population. The differential diagnosis of early-stage NMS poses a challenge to clinicians to this day. The investigation has attempted to elaborate informative differentiating criteria on the basis of a clinical and electromyographic study of 2 groups of patients with hereditary Thomsen or Becker myotonia ($n = 45$) and myotonic dystrophy type 1 ($n = 39$) verified by DNA analysis of the *CLCN1* and *DMPK* genes. Along with the clinical symptoms, there may be the value of M-response amplitude decrement in rhythmic stimulation of the n. *ulnaris* and the duration of myotonic discharges at pin electromyography of the m. *tibialis anterior*.

Key words: congenital Thomsen/Becker myotonia, myotonic dystrophy type 1, stimulation and pin electromyography, myotonic discharges, M-response amplitude decrement, diagnosis, differential diagnosis, mutations in the *CLCN1* and *DMPK* genes

Введение

Наследственные миотонические синдромы (НМС) — группа генетически гетерогенных заболеваний ионных каналов хлора и натрия (каналопатии), характеризующиеся повышенной возбудимостью мембраны мышечных волокон, проявляющиеся миотоническими феноменами с постоянной или транзиторной слабостью скелетной мускулатуры. В современной классификации НМС представлены различными генетическими формами дистрофических (ДМ) и недистрофических миотоний (НДМ) (рис. 1).

Самая распространенная форма НДМ — врожденная миотония (ВМ), которая включает миотонии Томсена и Беккера с распространенностью от 0,2 до 7,3 на 100 тыс. населения [1]. Происхождение миотонии Томсена и Беккера обусловлено мутациями в гене хлорного канала *CLCN1* (локус 7q35) [2]. ВМ клинически

проявляются генерализованными миотоническими феноменами, гипертрофией скелетной мускулатуры, транзиторной слабостью, дебютом в раннем возрасте, стационарным течением и благоприятным прогнозом [3–10]. Анализ гена *CLCN1* выявляет разные типы мутаций (миссенс, нонсенс, делеции, инсерции и др.), которые у больных с миотонией Томсена представлены в гетерозиготном состоянии (аутосомно-доминантный тип наследования — АД), а у больных с миотонией Беккера в компаунд-гетерозиготном или в гомозиготном (аутосомно-рецессивный тип — АР) [2, 11–18]. Больные с миотониями Томсена и Беккера имеют однотипные клинические проявления, различаясь лишь степенью их выраженности, хотя еще в «догенотный период» неврологами они уже признавались как самостоятельные нозологические формы. В то же время другими авторами длительное время обсуждался вопрос, являются ли ВМ



Рис. 1. Классификация наследственных миотонических синдромов [Mankodi A. Review Article: Myotonic disorders. *Neurology India* 2008;56: 298–304 (с модификацией)]

Томсена и ДМ разными заболеваниями или стадиями одного и того же страдания [19]. Со времени установления молекулярно-генетической природы НМС, картирования и клонирования причинных генов полемика по этим вопросам прекратилась, перейдя в практическую плоскость доступности ДНК-диагностики. Однако оптимизация поиска и проведение ДНК-анализа генов в каждом конкретном случае — непростая задача, требующая выработки четких клинико-электронейромиографических критериев для НМС, особенно в дебютной стадии заболевания.

ДМ Штейнерта–Баттена–Россолимо (ДМ 1-го типа, ДМ1) — самая распространенная форма среди НМС с частотой от 2,1 до 14,3 на 100 тыс. населения и АД-типом наследования [20–22]. ДМ1 обусловлена динамической мутацией в гене миотонинпротеинкиназы *DMPK* (локус 19q13) в виде экспансии тринуклеотидных повторов (СТГ) [23], с увеличением числа которых в ряду поколений в семье заболевание дебютирует в более раннем возрасте (феномен антиципации), иногда даже

с рождения (врожденная форма — СТГ-повторов более 1000), часто с умственной отсталостью и психическими нарушениями [24]. ДМ1 относится к полисистемным заболеваниям, характеризующимся выраженным клиническим полиморфизмом, дебютом преимущественно на 2–3-м десятилетии, неуклонным медленным прогрессированием и неблагоприятным исходом [7, 20, 21, 25].

Значительно более редкая форма — ДМ 2-го типа, или проксимальная миотоническая миопатия (PROMM) — также обусловленная динамической мутацией в виде экспансии СТГ-повторов в гене *Zinc finger protein 9 (ZNF9)* в локусе 3q21 с АД-типом наследования. Заболевание характеризуется миалгиями, слабостью и последующим развитием атрофий преимущественно в проксимальных группах мышц нижних конечностей, дебютом на 3–4-м десятилетии, разнообразной внемышечной патологией, но более благоприятным прогнозом по сравнению с ДМ1 [26].

Клинически ДМ1 проявляется как мышечными нарушениями (прогрессирующая слабость и атрофии

краниальной мускулатуры, слабость мышц шеи, вялые дистальные парезы рук и ног, а также миотонические феномены с преобладанием в мышцах дистальных отделов рук), так и внемышечной патологией: ранняя катаракта, эндокринные проявления в виде бесплодия и азооспермии у мужчин, нарушение менструального цикла и невынашивание беременности, вегетативные расстройства, нарушения сердечного ритма и проводимости, кардиомиопатия, изменения личности, а также эмоционально-волевой сферы (апатия, безынициативность), реже снижение интеллекта [3–7, 20, 21, 25, 27].

В развернутой стадии заболевания с полным набором симптомов диагностика ДМ1 не представляет затруднений. Однако в дебюте, когда еще отсутствуют явные атрофии мышц и внемышечные симптомы, а клиническая картина ограничивается только миотоническими задержками, а также у асимптомных носителей мутаций *DMPK* в семьях больных, для верификации диагноза необходимо проведение электронейромиографии (ЭНМГ), включая методы игольчатой и стимуляционной электромиографии (ЭМГ). Только игольчатая ЭМГ позволяет зафиксировать патологическую возбудимость мембраны мышечных волокон в виде характерных миотонических разрядов (МР) высокой частоты (20–150 Гц) с падением амплитуды и частоты составляющих разряд потенциалов [5]. МР являются облигатным диагностическим признаком НМС и обнаруживаются даже у клинически интактных носителей причинной генной мутации.

Для НДМ не характерно развитие парезов конечностей и мышечных атрофий в отличие от больных с ДМ1, у которых вялые дистальные парезы рук и ног служат главной причиной инвалидизации. Тем не менее, у больных с НДМ (форма Томсена, Беккера) специфическими симптомами могут выступать исходная неловкость и мышечная слабость в кистях, обусловленная типичными миотоническими задержками и исчезающая после нескольких повторных произвольных сокращений мышц. Симптом получил наименование «транзиторная слабость», а уменьшение выраженности миотонии при повторных мышечных сокращениях — «феномен вработывания». Транзиторная слабость отсутствует у больных с ДМ1, а слабость в мышцах кисти остается неизменной даже после уменьшения миотонических проявлений. Наличие транзиторной слабости у больных с НДМ связывали с дебютом ДМ1, что затрудняло дифференциальную диагностику, приводило к неверным нозологическим трактовкам и неадекватным генетическим прогнозам в семьях пробандов [19]. Все это послужило поводом к необходимости выработки объективных критериев наличия или отсутствия транзиторной слабости. Проведение теста с ритмической стимуляцией (РС) с частотой 10–60 Гц у больных с НМС выявило декремент М-ответа с восстановлением его амплитуды после тетанизации. Кро-

ме того, при проведении РС у больных с НМС на примере мышц кисти, иннервируемых локтевым нервом, выявляется зависимость между величиной декремента амплитуды М-ответов и выраженностью транзиторной слабости [28–30]. Выявленный декремент М-ответа при РС в генотипированной группе больных с НДМ объясняется нарушением функции хлорных каналов. Таким образом, декремент амплитуды М-ответов может быть информативным показателем в алгоритме диагностического поиска мутаций в гене хлорного канала у пациентов с НМС [31].

По данным литературы, результаты РС у больных с НМС имеют неоднородный и разнонаправленный характер, что, скорее всего, связано с разнородностью и малочисленным составом исследованных групп пациентов [28–31]. Выраженный внутрисемейный клинический полиморфизм и нередко «перекрывающиеся» фенотипы больных с НМС затрудняют поиск мутаций в причинных генах. Попытки создания алгоритма нозологической и генетической диагностики НМС предпринимались неоднократно [8, 25, 26, 30]. В доступной отечественной литературе мы не обнаружили исследований и описания случаев клинического использования ЭНМГ с тестами РС в генотипированных группах больных с НМС.

Цель исследования — поиск клинко-электромиографических критериев для дифференциальной диагностики разных форм миотонии, верифицированных молекулярно-генетическими методами диагностики.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили 123 семьи (155 больных с НМС) из регистра наследственных нервно-мышечных заболеваний Воронежской медико-генетической консультации. Набор больных проведен на базе Воронежской ОКБ № 1 в период с 1982 по 2012 г. Объем диагностики: стандартизированное неврологическое обследование, клинко-генеалогический анализ родословной, молекулярно-генетическое тестирование причинных генных мутаций (при семейных случаях — с обследованием облигатных и вероятных носителей мутантных аллелей). Стандартная ЭНМГ-диагностика проведена 155 больным с разными формами НМС.

Молекулярно-генетическое исследование проведено 84 больным с НМС на базе Лаборатории ДНК-диагностики ФБГУ МГНЦ РАМН с использованием метода прямого секвенирования генов хлорного и натриевого каналов, а также определения числа СТГ-повторов в гене *DMPK*. По результатам ДНК-диагностики больные были разделены на 2 основные группы: ВМ и ДМ1.

У 45 (54%) больных с ВМ выявлены мутации в генах хлорного и натриевого каналов в гетеро- и гомозиготном состоянии, а у 39 (46%) больных с ДМ1 выявлена экспансия тринуклеотидных СТГ-повторов (более 50)

в гене *DMPK*. Молекулярно-генетические исследования ДНК больных с НМС позволили установить генотипы и верифицировать типы наследования в спорадических случаях, что важно для медико-генетического консультирования в семьях по прогнозу здоровья потомства.

В группе ВМ 26 (74%) пробандов были единственными пораженными членами семьи (спорадические случаи). По данным клинико-генеалогического анализа АД-тип наследования установлен только в 2 (6%) случаях миотонии Томсена, АР-тип наследования — у 7 (20%) пациентов с миотонией Беккера, из которых 4 больных имели мутации гена *CLCN1* в гомозиготном состоянии, а 3 были компаунд-гетерозиготными носителями мутаций. Анализ гена *CLCN1* в спорадических случаях ВМ позволил выявить мутации у 3 больных в гетерозиготном состоянии, у 6 — в гомозиготном, у 17 — в компаунд-гетерозиготном состоянии, что позволяет заключить, что АР-форма миотонии Беккера преобладает как в семейных, так и спорадических случаях ВМ. В целом на нее приходится 87% больных с ВМ.

В группе больных ДМ1 у всех 39 пробандов выявлена экспансия СТГ-повторов в гене *DMPK* в гетерозиготном состоянии, как в 14 (70%) семейных случаях ($n = 33$), так и в 6 (30%) спорадических случаях.

Клинико-ЭНМГ-исследования проведены в соответствии с протоколом 84 больным с НМС с верифицированным молекулярно-генетическими методами диагнозом. Мышечная сила в сгибателях кистей исследовалась кистевым динамометром ДРП-90 с диапазоном измерения 10–90 кг и ДРП-30 с диапазоном измерения 5–30 кг. Снижение силы устанавливалось при величинах < 30 кг для мужчин и < 20 кг для женщин. Наличие транзиторной слабости оценивалось по нарастанию силы на 10 кг и более по сравнению с результатом первоначальной пробы. Через 10 мин отдыха после определения исходной силы пациент производил форсированное сжатие кисти в кулак, что позволяло определить степень увеличения силы.

Миотонические феномены (активная миотония) оценивались по выраженности механической и активной миотонии («мышечный валик» при перкуссии дельтовидной мышцы, задержка открывания глаз, рта, разжимания кистей рук после форсированного однократного произвольного сокращения). «Феномен врабатывания» оценивался по исчезновению или резкому уменьшению выраженности миотонии при повторных мышечных сокращениях.

ЭНМГ-исследование проводилось на электронейромиографе «МВП-микро» («Нейрософт», РФ). При игольчатой ЭМГ с использованием стандартного MultiMUP-анализа у каждого больного исследовалась передняя большеберцовая мышца. Рассчитывались средние длительность и амплитуда потенциалов двигательной единицы (ПДЕ), число полифазных ПДЕ, величины отклонений с использованием встроенных нормативных таблиц. При регистрации спонтанной

активности мышечных волокон в виде МР оценивалась их частота и длительность в миллисекундах (мс).

С целью выявления декремента амплитуды М-ответа и установления возможной корреляции его величины с феноменом транзиторной и постоянной слабости 34 больным с ВМ и 25 с ДМ1 была проведена РС с *n. ulnaris (m. abductor digiti minimi)* по стандартному встроенному протоколу исследования нервно-мышечной передачи с пробой тетанизации. Декремент амплитуды М-ответа при высокочастотной стимуляции (50 Гц, 200 стимулов) рассчитывался в процентах, как отношение негативной фазы первого и последнего потенциалов М-ответа в серии. С целью выяснения стабильности выявляемого декремента у больных с НМС в динамике (с интервалом от нескольких недель до нескольких месяцев) проводилось повторное обследование по той же схеме.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика заболевания в исследованных группах больных с ВМ и ДМ1 представлена в табл. 1. Больные мужского пола преобладали в обеих группах, средний возраст на момент обследования не различался. Средний возраст дебюта заболевания у больных с ВМ составил $8,8 \pm 6,3$ года и статистически значимо отличался от такового в группе ДМ1 — $24,2 \pm 10,0$ года, когда первые симптомы проявлялись на 3–4-м десятилетии жизни пациентов (только у 7 больных ДМ1 дебютировала ранее 20 лет) ($p < 0,05$). У всех больных с ВМ заболевание манифестировало в раннем возрасте с мышечных задержек, в то время как больные с ДМ1 первоначально предъявляли жалобы на слабость в ногах и руках и только затем на затруднение расслабления мышц в кистях рук, при этом мышечная слабость была постоянной и с течением заболевания нарастала. Другие мышечные проявления (гипотрофии краниальных мышц и дистальных отделов рук и ног) меньше беспокоили больных с ДМ1.

При неврологическом осмотре у 36 (80%) из 45 больных с ВМ отмечалась гипертрофия всей скелетной мускулатуры, с преобладанием гипертрофии мышц бедер и голеней у 14 (39%) из них (рис. 2). Ни у одного больного не выявлена гипотрофия и/или слабость краниальных мышц. Напротив, грудиноключично-сосцевидные мышцы в группе ВМ были избыточно развиты в отличие от больных с ДМ1, у которых те же мышцы имели выраженную симметричную атрофию и слабость. Выраженная гипотрофия мышц кистей, предплечий, голеней выявлена у 27 (69%) больных с ДМ1 (рис. 3), нарушение походки по типу степпажа отмечалось у больных старше 40 лет. Только у 6 (17%) больных с ДМ1, преимущественно женщин (4/6), отмечены псевдогипертрофии голеней.

Больные с ВМ не предъявляли жалоб на слабость в руках и ногах, изменение походки, но отмечали затруднения при начале движения после пассивного

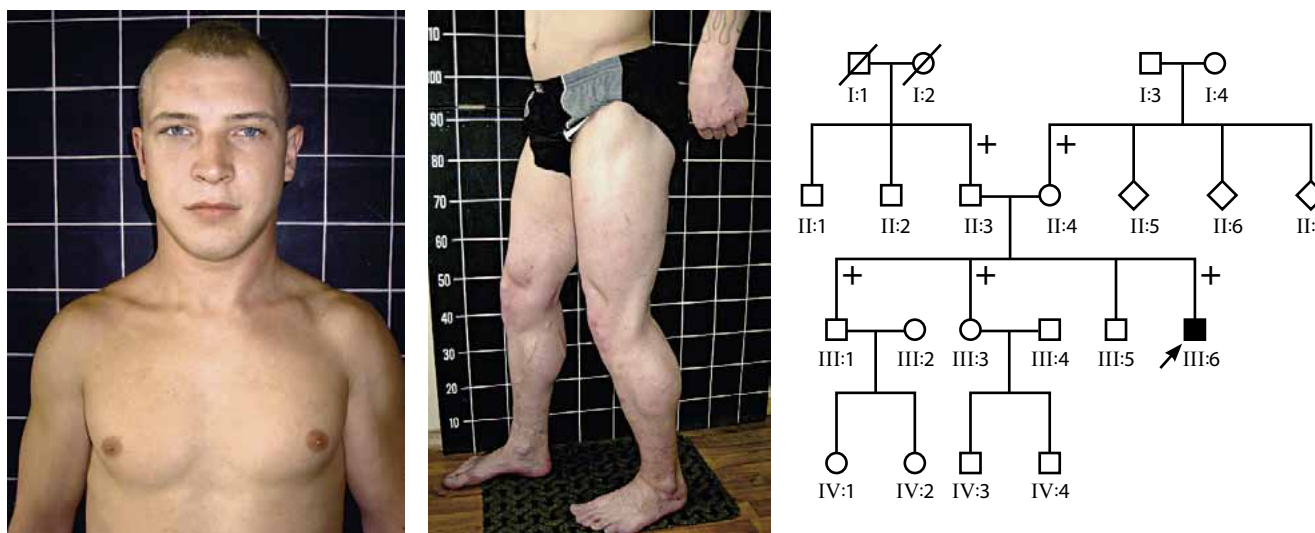


Рис 2. Типичные фенотипические проявления (гипертрофия скелетной мускулатуры без поражения мимических и жевательных мышц) у больного Д., 23 лет, с ВМ Беккера (мутация гена *CLCN1* *Ivs1+3A>T* в гомозиготном состоянии). *Здесь и на рис. 3:* обозначения родословной: черные фигуры — больные члены родословной; белые фигуры — здоровые члены родословной; «+» — генотипированные члены родословной

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика генотипированных больных с наследственными миотоническими синдромами

Показатель	Врожденная миотония	Дистрофическая миотония
Всего генотипировано больных	45	39
Пол, муж/жен	35/10	23/16
Возраст дебюта, лет ($M \pm m$)	$8,8 \pm 6,3$	$24,2 \pm 10,0$
Возраст при осмотре, лет ($M \pm m$)	$31,0 \pm 11,8$	$38,1 \pm 11,6$
Гипотрофия и/или слабость краниальной мускулатуры, n (%)	0 (0)*	37 (95)*
Гипотрофия дистальных мышц, n (%)	0 (0)*	27 (69)*
Парез дистальной мускулатуры, n (%)	4 (9)*	29 (74)*
Гипертрофия мышц бедер и/или голеней, n (%)	36 (80)*	6 (17)*
Экстрамышечная патология, n (%)	2 (4,5)*	29 (74)*
Активная миотония:		
в круговых мышцах глаз, n (%)	26 (53)	2 (5)
в жевательных мышцах, n (%)	33 (74)	17 (43)
в мышцах кистей рук, n (%)	43 (96)	38 (97)
Перкуторные миотонические феномены, n (%)	44 (98)	8 (23)
Феномен «врабатывания», n (%)	41 (91)*	3 (8)*
Транзиторная слабость, n (%)	12 (27)	0 (0)

* $p < 0,05$.

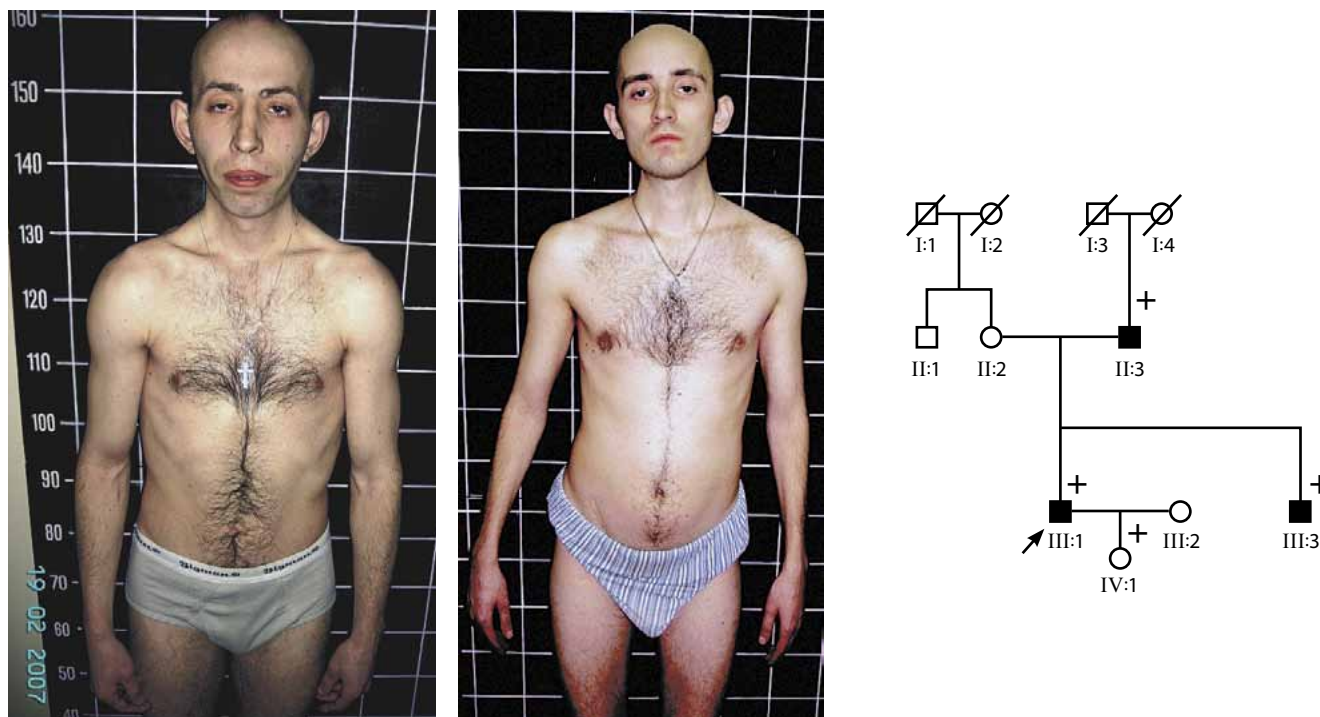


Рис. 3. Типичные фенотипические проявления ДМ-1 и родословная 2 больных братьев, 30 и 32 лет (птоз, гипотрофии *m. temporalis*, *m. masseter*, *m. sternocleidomastoideus*, мышц кистей и предплечий, лобное облысение). Генотипированные больные II:3; III:1; III:3 с экспансией тринуклеотидных повторов (CTG $n > 50$) в гене *DMPK*, у IV:1 в гене *DMPK* CTG-повторов $n < 50$.

отдыха, которые исчезали после повторных движений (феномен «врабатывания»). Тем не менее при кистевой динамометрии у 3 мужчин с ВМ сила в кистях была < 30 кг, а у 1 больной < 8 кг. Транзиторная слабость (нарастание силы на 10 кг и более после феномена «врабатывания») выявлена у 12 (27%) из 45 больных с ВМ. Ни у одного больного с ДМ1 нарастания силы в кистях после повторных сокращений не зарегистрировано, а феномен «врабатывания» установлен только у 3 пациентов.

Миотонические феномены (активная и механическая миотония в скелетных мышцах) выявлена у всех больных с ВМ, при этом в 39 (87%) случаях она носила генерализованный характер, включая проксимальные, дистальные группы мышц конечностей, а также и краиниальные мышцы. Только 6 (13%) больных с ВМ не имели миотонических задержек в мимических и жевательных мышцах, у 5 (11%) пациентов миотония была флюктуирующей (т. е. не была постоянной).

В группе ДМ1 у всех больных отмечены выраженные признаки миотонических феноменов преимущественно в дистальных отделах рук, легкой активной миотонии у 2 больных в круговых мышцах глаз и у 8 (23%) из 39 выявлена механическая миотония в проксимальных группах мышц конечностей. Следует отметить, что степень миотонии у наблюдаемых больных ДМ1 не зависела от объема мышцы или слабости, сохранялась также и в гипотрофичных мышцах. Гипотрофия грудино-ключично-сосцевидных и жеватель-

ных мышц, а так же птоз, слабость круговых мышц глаз, рта, сгибателей шеи и дистальной мускулатуры установлены у 37 (95%) больных с ДМ1.

Внемышечная патология выявлена у 2 (4,5%) пациентов с ВМ в виде сахарного диабета (СД) 1-го типа у 1 больного и нарушения сердечного ритма с имплантацией искусственного водителя ритма у другого. В группе больных с ДМ1 внемышечные нарушения выявлены у 29 (74%) больных: катаракта у 9 (23%) пациентов, СД 2-го типа — у 2 (5%), лобный тип облысения — у 11 (48%) из 23 мужчин, бесплодие — у 5 (13%), в том числе азооспермия у 3 (13%) мужчин и невынашивание беременности (выкидыши) у 2 (12,5%) женщин, апатия — у 29 (74%), сочетанное и изолированное снижение интеллекта — у 8 (20,5%) пациентов. У пациентов с ДМ1 с ранним дебютом описанные нарушения были более выраженными.

ЭМГ-исследование игольчатыми электродами (табл. 2) выявило спонтанную активность мышечных волокон в виде МР у всех 84 больных с НМС в большинстве исследованных мышц. Степень выраженности и частота МР существенно различалась в группах больных с ВМ и ДМ1. При этом не было установлено прямой корреляции между выраженностью клинических миотонических феноменов и частотой МР в исследованных группах. При генерализованной миотонии у больных с ВМ МР регистрировались как в проксимальных, так и в дистальных отделах рук и ног. МР всегда регистрировались у больных с ВМ и ДМ1 как спонтанно в покое,

так и при смещении игольчатого электрода в мышце, но у 4 (10%) асимптомных носителей ДМ1 единичные МР удавалось выявить только при смещении электрода.

Для оценки различий в спонтанной активности были проанализированы по длительности 241 МР в группе ВМ и 154 МР в группе ДМ1. У больных с ВМ в 87% случаев длительность МР была менее 1 с и в среднем составила 654 ± 462 мс, в то время как при ДМ1 95% проанализированных МР имели длительность больше 1 с (до 8280 мс), а средняя длительность составила 2772 ± 1628 мс. Эти показатели рассматриваемых групп достоверно различались (см. табл. 2, рис. 4), что согласуется с данными литературы [32].

Дистрофический характер изменений мышечных волокон оценивался при MultiMUP-анализе пара-

метров ПДЕ. Значительные отклонения в средней длительности ПДЕ в сторону их укорочения в среднем на $28,4 \pm 10,1\%$ от возрастной нормы были получены в группе больных ДМ1, главным образом в мышцах дистальных отделов рук и ног (см. табл. 2, рис. 5) [3], что хорошо согласовалось с выраженностью клинически выявленных мышечных атрофий, и только у 2 асимптомных носителей ДМ1 длительность ПДЕ не отличалась от нормы. Напротив, в группе больных с ВМ, хотя и была установлена тенденция к смещению гистограммы распределения длительностей ПДЕ в сторону малых величин, получаемые значения находились в пределах нормативных границ. Число полифазных ПДЕ на 1 исследованную мышцу в среднем составило $34,3 \pm 18,1\%$

Таблица 2. Результаты игольчатой и стимуляционной ЭНМГ у генотипированных больных с наследственными миотоническими синдромами

Показатель	Врожденная миотония	Дистрофическая миотония
Игольчатая ЭМГ <i>m. tibialis ant.</i>		
Число исследованных больных	45	39
Возраст на момент проведения исследования, лет ($M \pm m$)	$30,4 \pm 13,3$	$37,2 \pm 11,9$
Длительность МР, мс ($M \pm m$)	$654 \pm 462^*$	$2772 \pm 1628^*$
Число проанализированных МР (абс.)	241	154
Отклонение средней длительности ПДЕ от возрастной нормы, % ($M \pm m$)	$-8,3 \pm 10,3\%^*$	$-28,4 \pm 10,1\%^*$
Средняя амплитуда ПДЕ, мкВ ($M \pm m$)	710 ± 260	718 ± 355
Число полифазных ПДЕ, ($M \pm m$)	$8,2 \pm 7,1\%^*$	$34,3 \pm 18,1\%^*$
Высокочастотная РС (50 Гц, 200 стимулов) <i>n. ulnaris (m. abductor digiti minimi)</i>		
Число исследованных больных	34	25
Возраст на момент проведения исследования, лет ($M \pm m$)	$31,0 \pm 11,8$	$38,1 \pm 11,6$
Пациенты с декрементом амплитуды М-ответа, n (%)	34 (100)	15 (60)
Амплитуда первого М-ответа в серии, мВ ($M \pm m$)	$13,1 \pm 5,1$	$9,6 \pm 3,9$
Величина декремента ($M \pm m$)	$70,0 \pm 17,8\% ^*$	$32,7 \pm 13,5\% ^*$
Стимуляционная ЭНМГ		
СПИМ <i>n. ulnaris</i> (м/с)	$54,0 \pm 4,7$	$52,2 \pm 4,9$
СПИМ <i>n. peroneus</i> (м/с)	$46,7 \pm 4,2$	$41,6 \pm 3,1$

Примечание. СПИМ — скорость проведения импульсов по двигательным волокнам периферических нервов; $*p < 0,05$.

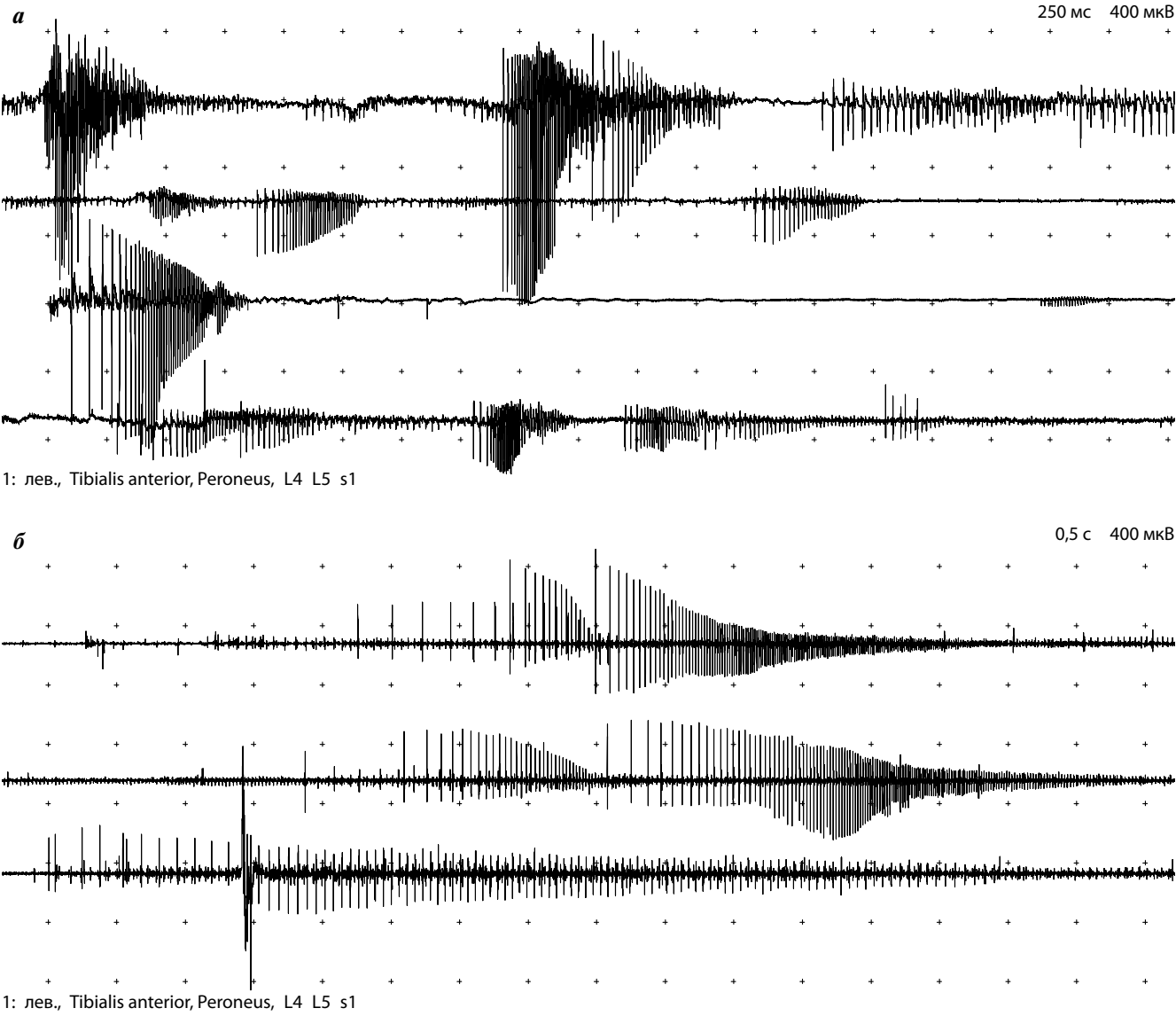


Рис. 4. Графики МР при исследовании спонтанной активности мышц методом игольчатой ЭМГ у больных с НМС:
а — МР длительностью менее 1 с у больного Р., 17 лет, с ВМ (мутация с.2680С > Т (Arg894Stop) в гене CLCN1);
б — МР длительностью более 1 с у больного А., 46 лет, с ДМ-1

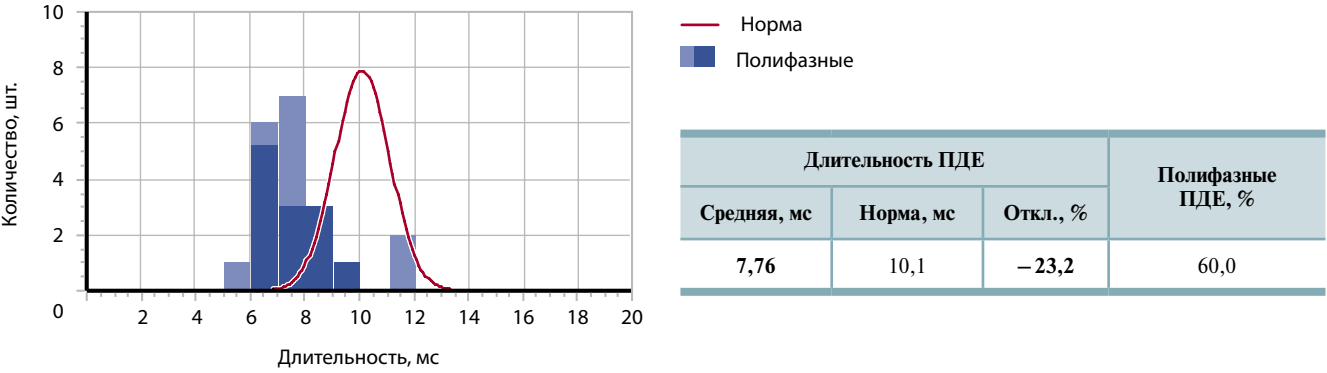


Рис. 5. Гистограмма распределения длительностей ПДЕ при ЭМГ-исследовании *m. tibialis anterior* у больного В., 18 лет, с ДМ-1: уменьшена средняя длительность ПДЕ и увеличено число полифазных ПДЕ, гистограмма смещена влево от нормального распределения

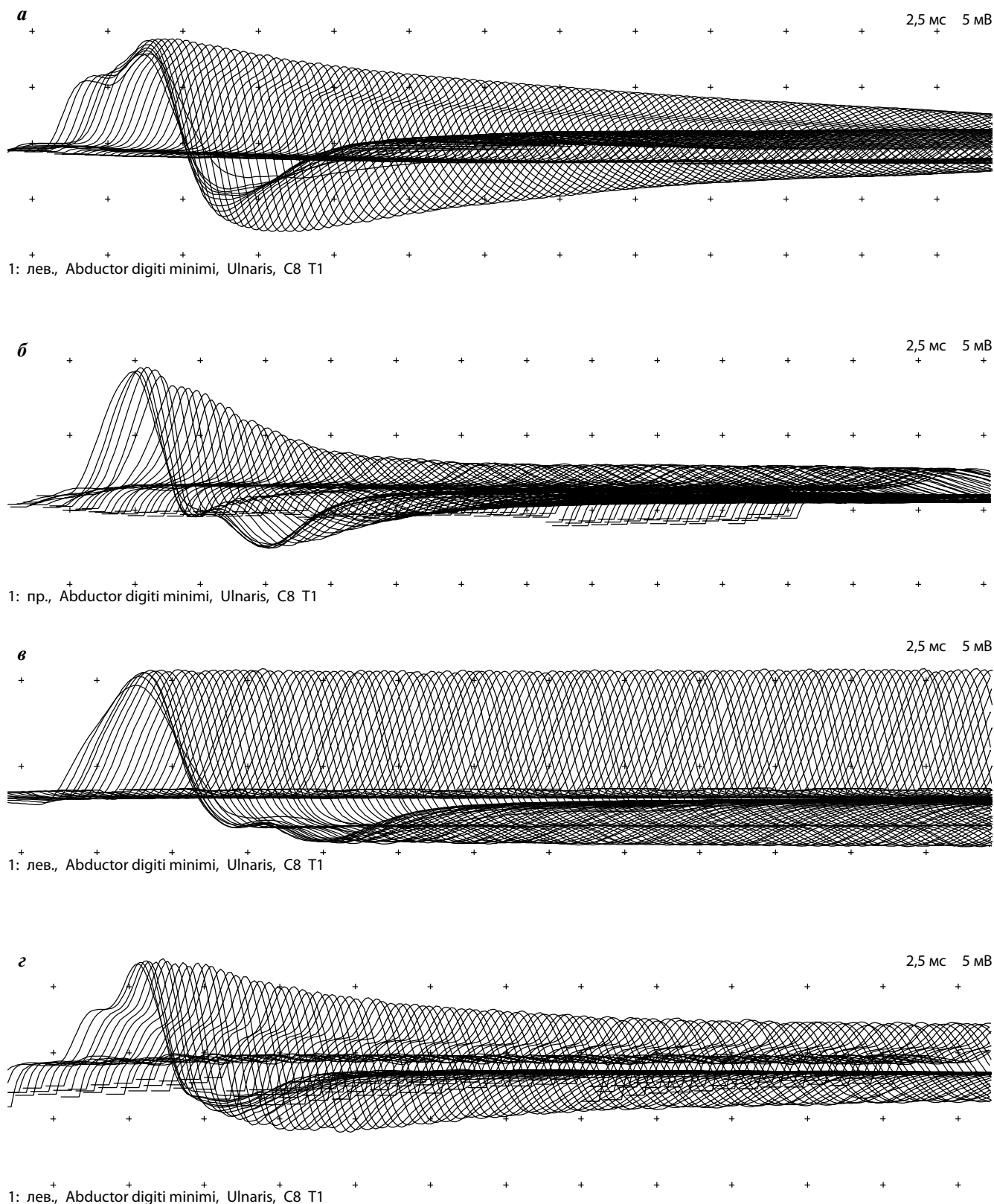


Рис. 6. Графики декремента М-ответов при высокочастотной РС (50 Гц, 200 стимулов, п. ulnaris, т. abductor digiti minimi) у больных с НМС:
 а — декремент М-ответа 96 % у больного К., 31 г., с ВМ (мутация с.2680С>Т (Arg894Stop) в гене CLCN1 в гомозиготном состоянии);
 б — декремент М-ответа 80 % у больного Р., 17 лет, с ВМ (мутация с.2680С>Т (Arg894Stop) в гене CLCN1 в гетерозиготном состоянии);
 в — отсутствие декремента М-ответа у больного И., 32 лет, с ДМ-1;
 г — декремент М-ответа 41 % у больного К., 33 лет, с ДМ-1

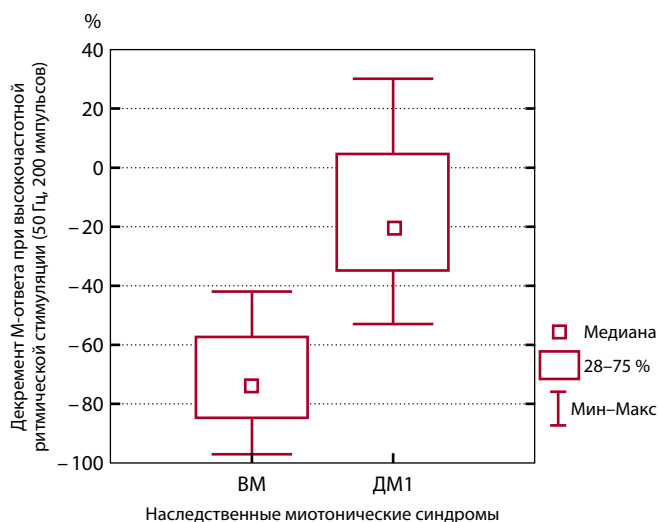


Рис. 7. Диаграмма распределения величин декремента М-ответа в группах больных с НМС

при ДМ1, а у больных с ВМ не превышало $8,2 \pm 7,1\%$ ($p < 0,05$).

При высокочастотной РС локтевого нерва и ответе с *m. abductor digiti minimi* был выявлен декремент амплитуды М-ответа у всех обследованных 34 (100 %) больных с ВМ, величина которого в среднем составила $70 \pm 17,8\%$. В группе больных с ДМ1 декремент амплитуды М-ответа при РС был выявлен только у 15 (60 %) из 25 обследованных и его среднее значение составило $32,7 \pm 13,5\%$ ($p < 0,05$) (см. табл. 2, рис. 6). При этом ни у одного из больных с НМС с установленным декрементом М-ответа клинически не было характерных для миастении симптомов патологической мышечной утомляемости.

Проведение РС в динамике у 11 больных с ВМ выявило колебания величин декремента М-ответа в пределах 12 % и только у 2 пациентов до 25 %. Существенно меньшая стабильность значений декремента М-ответа была выявлена у 8 больных ДМ1, у которых различие величин декремента достигало 40 % и только у 2 больных не превышало 16 %. Декремент М-ответа не удалось соотнести с тяжестью проявлений ВМ. Так, у больных с ВМ с выраженными клиническими проявлениями миотонии (длительным феноменом «врубывания», генерализованной гипертрофией мышц) декремент М-ответа колебался в широких пределах — от 37 до 98 %, в то же время у пациентов с умеренными и легкими симптомами миотонии разброс декремента был в таком же диапазоне.

Декремент М-ответа при ДМ1 не удалось соотнести также с тяжестью клинических проявлений. У больных с выраженными симптомами миотонии в кистях, дистальным парезом и гипотрофией мышц декремент М-ответа находился в пределах от 25 до 54 %, а у 3 пациентов вовсе отсутствовал. У больных ДМ1 с нор-

мальной силой в кистях и отсутствием гипотрофий разброс значений декремента колебался в пределах 17–51 %, а у 7 пациентов декремент также отсутствовал (рис. 7).

При стимуляционной ЭНМГ было выявлено умеренное снижение скорости проведения импульса по моторным волокнам (СПИМ) у 14 (36 %) из 39 больных с ДМ1. Значения СПИМ по *n. ulnaris* у 12 из 14 пациентов ($45,9 \pm 2,7$ м/с), с *n. peroneus* — у 4 из 14 ($37 \pm 1,7$ м/с), что было показано и другими исследователями и рассматривалось как аксональный тип нарушений [21, 27]. И только у 4 из 45 больных с ВМ установлена СПИМ по *n. ulnaris* в пределах 43,7–48 м/с. При этом средние значения СПИМ по исследованным нервам не различались между группами и находились в пределах допустимых границ нормы (см. табл. 2).

Выводы

Проведенное клинко-ЭНМГ-исследование 2 групп больных НМС с диагнозом, верифицированным молекулярно-генетическими методами, а также анализ данных литературы позволяют выделить основные дифференциально-диагностические критерии наиболее частых форм у больных с миотоническими синдромами, включая и спорадические случаи (табл. 3).

В клинической картине основными дифференцирующими симптомами являются состояние трофики мышц, распределение атрофий, типичное для больных ДМ1. Если у больных с ВМ на первое место выступает гипертрофия скелетной мускулатуры даже в юном возрасте, то для ДМ1 характерны нарастающие дистальные атрофии, при этом специфичны ранние атрофии и парез грудино-ключично-сосцевидных, височных мышц, жевательных мышц. Миотонические феномены являются генерализованными в группе ВМ и чаще ограничиваются дистальными отделами рук у больных с ДМ1. Феномен «врубывания» чаще встречается при ВМ и слабо выражен у больных с ДМ1 (что связано с наличием дистальных парезов) [3, 20, 25, 30, 31].

В проведенном нами исследовании показано, что ЭМГ-критерием разграничения больных НМС может выступать длительность МР при исследовании *m. tibialis anterior*, которая оказалась достоверно выше у больных с ДМ1. Анализ параметров ПДЕ этой же дистальной мышцы ноги у больных с ДМ1 выявил уменьшение средней длительности $28,4 \pm 10,1\%$, что косвенно свидетельствует об уменьшении площади двигательных единиц за счет утраты мышечных волокон, что нехарактерно для больных с ВМ.

Важным и информативным ЭМГ-показателем у больных с НМС оказался декремент амплитуды М-ответа при высокочастотной стимуляции *n. ulnaris*. По сравнению с пациентами с ДМ1 декремент М-ответа оказался не только значительно больше в группе больных

Таблица 3. Клинико-ЭНМГ-критерии дифференциальной диагностики наследственных миотонических синдромов

Показатель	Врожденная Миотония	Дистрофическая миотония
Клиническая картина		
Гипотрофия и/или слабость краниальной мускулатуры	—	+++
Гипотрофия дистальной мускулатуры	—	+++
Парез дистальных групп мышц конечностей	—/+	+++
Гипертрофии скелетной мускулатуры	+++	+/-
Внемышечная патология	—/+	+++
Активная миотония:		
в круговых мышцах глаз	++	—/+
в жевательных мышцах	++	++
в кистях рук	+++	+++
Феномен «врабатывания»	+++	—/+
Транзиторная слабость	++	—
ЭНМГ		
МР длительностью (<i>m. tibialis anterior</i>) < 1 сек	+++	—/+
МР длительностью (<i>m. tibialis anterior</i>) > 1 сек	+/-	+++
Укорочение длительности и увеличение числа полифазных ПДЕ (<i>m. tibialis anterior</i>)	—	+
Величина декремента амплитуды М-ответа > 60 % (<i>n. ulnaris, m. abductor digiti minimi</i> , 50 Гц, 200 импульсов)	+	—

с ВМ, но также величина его при повторном обследовании существенно не изменялась (т. е. отличалась стабильностью). Это позволяет использовать данный показатель в дифференциальной диагностике данных нозологий. Нами не была установлена корреляция между выраженностью пареза и мышечных атрофий у больных с ДМ1, а также миотонических феноменов и величиной декремента в группе больных ВМ.

Следует отметить, что патофизиологический механизм развития декремента амплитуды М-ответа не связан с блоком проведения в нервно-мышечных синапсах, а обусловлен нарушением функций ионных каналов в мембране мышечных волокон, прежде всего хлорного канала, когда нарушается выведение ионов хлора и замедляется реполяризация мембраны [9]. Патогенез транзиторной слабости у больных с ВМ до настоящего времени до конца не изучен и, вероятно, связан с компенсаторным включением других ионных каналов, участвующих в формировании мембранного

потенциала мышечных волокон. Дальнейшее изучение и выяснение возможной зависимости выраженности миотонических феноменов и транзиторной слабости от типа мутаций соответствующих причинных генов НМС потребует проведения анализа в более многочисленной группе больных с ВМ.

Представленные в нашей работе клинико-ЭНМГ-признаки 2 групп НМС, и прежде всего такие показатели, как величина декремента амплитуды М-ответа при высокочастотной РС *n. ulnaris* и длительность МР при игольчатой ЭМГ *m. tibialis anterior*, могут быть использованы в качестве критериев дифференциальной диагностики между ВМ и ДМ1, а также служить ориентиром для поиска мутаций причинных генов. Внедрение этих доступных и простых для выполнения методик несомненно может сыграть позитивную роль как в ранней диагностике и определении прогноза у больных с НМС, так и в вопросе профилактики данной патологии при прогнозе потомства в семьях пробандов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Emery A.E. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases — a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1:19–29.
2. Sun C., Tranebjaerg L., Torbørgsen T. et al. Spectrum of CLCN-1 mutations in patients with myotonia congenita in Northern Scandinavia. *Eur J Hum Genet* 2001;9:903–9.
3. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982. 352 с.
4. Иллариошкин С.Н. Миотонические синдромы. Обзор. *Неврол журн* 1998; 6:42–51.
5. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В., Сиднев Д.В. Клинико-электромиографический анализ больных с врожденной миотонией Томсена и дистрофической миотонией 1 типа. *Клин неврол* 2008; 3:15–9.
6. Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Шиман А.Г. Нервно-мышечные болезни. СПб.: Гиппократ, 1998. С. 138–44.
7. Шнайдер Н.А., Шпраха В.В., Никулина С.Ю. Миотония. Руководство для врачей. М.: НМФ МБН, 2005. 245 с.
8. Chrestian N., Puymirat J., Bouchard J.-P., Dupré N. Myotonia congenita — a cause of muscle weakness and stiffness. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:393–9.
9. Colding-Jorgensen E. Phenotypic variability in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 2005;32:19–34.
10. Matthews E., Fialho D., Tan S.V. et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain* 2010;133:9–22.
11. Grunnet M., Jespersen T., Colding-Jørgensen E. et al. Characterization of two new dominant clc-1 channel mutations associated with myotonia. *Muscle Nerve* 2003;28:722–32.
12. Papponen H., Toppinen T., Baumann P. et al. Founder mutations and the high prevalence of myotonia congenita in northern Finland. *Neurology* 1999;53:297–302.
13. Plassart-Schiess E., Gervais A., Eymard B. et al. Novel muscle chloride channel (CLCN1) mutations in myotonia congenita with various modes of inheritance including incomplete dominance and penetrance. *Neurology* 1998;50:1176–9.
14. Pusch M. Myotonia caused by mutations in the muscle chloride channel gene CLCN1. *Hum Mutat* 2002;19:423–34.
15. Sloan-Brown K., George A.L. Jr. Inheritance of three distinct muscle chloride channel gene (CLCN1) mutations in a single recessive myotonia congenita family. *Neurology* 1997;48:542–3.
16. Steinmeyer K., Lorenz C., Pusch M., Koch M.C., Jentsch T.J. Multimeric structure of ClC-1 chloride channel revealed by mutations in dominant myotonia congenita (Thomsen). *EMBO* 1994;13:737–43.
17. Wu F.F., Ryan A., Devaney J. et al. Novel CLCN1 mutations with unique clinical and electrophysiological consequences. *Brain* 2002;125:2392–407.
18. Zhang J., George A.L. Jr., Griggs R.C. et al. Mutations in the human skeletal muscle chloride channel gene (CLCN1) associated with dominant and recessive myotonia congenita. *Neurology* 1996; 47:993–8.
19. Зинченко А.П., Лобзин В.С., Бузиновский И.С. Наследственные формы миотонии и миотонические синдромы. Киев: Здоровья, 1979.
20. Harper P.S. Myotonic dystrophy. 3rd ed. London: WB Saunders, 2001.
21. Harper P.S., van Engelen B.G.M., Eymard B., Wilcox D.E. 1st edition. Myotonic Dystrophy: present management, future therapy. New York: Oxford University Press, 2004.
22. Norwood F.L., Harling C., Chinnery P.F. et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132:1375–86.
23. 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 Nat Acad Sci USA* (1997); 94:7388–93.
24. Logigian E.L., Moxley R.T., Blood C.L. et al. Leukocyte CTG repeat length correlates with severity of myotonia in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2004;62:1081–9.
25. Logigian E.L., Ciafaloni E., Quinn L.C. et al. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2007;35:479–85.
26. Liquori C.L., Ricker K., Moseley M.L. et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001;293:864–7.
27. Timothy M. Miller. Differential diagnosis of myotonic disorders. *Muscle Nerve* 2008;37:293–9.
28. Aminoff M.J., Layzer R.B., Satya-Murti S. et al. The declining electrical response of muscle to repetitive nerve stimulation in myotonia. *Neurology* 1977; 27:812–6.
29. Deymeer F., Cakirkaya S., Serdaroglu P. et al. Transient weakness and compound muscle action potential decrement in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 1998; 21:1334–7.
30. Ricker K., Meinck H.M., Stumpf H. Neurophysiologische Untersuchungen u.Über das Stadium passagerer La.Éhmung bei Myotonia congenita und Dystrophia myotonica. *Z Neurol* 1973;204:135–48.
31. Colding-Jorgensen E., Duno M., Schwartz M. et al. Decrement of compound muscle action potential is related to mutation type in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 2003;27:449–55.
32. www.neuromuscular.wustl.edu/activity.html#mc