



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.2.044>  
УДК 616.74-009-056.7:575.224.29



Рушкевич Ю.Н.<sup>1</sup>, Мальгина Е.В.<sup>1</sup>✉, Гусина А.А.<sup>2</sup>, Лихачев С.А.<sup>1</sup>, Ходулев В.И.<sup>1</sup>,  
Григорович Т.В.<sup>1</sup>, Корбут Т.В.<sup>1</sup>, Брант Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,  
Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

## Дистрофическая миотония: обзор литературы

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Рушкевич Ю.Н. – идея и концепция обзора, анализ литературы и редактирование; Мальгина Е.В. – анализ литературы по теме статьи, написание текста, техническая подготовка статьи к публикации; Лихачев С.А. – редактирование статьи; Гусина А.А., Ходулев В.И. – анализ литературы по теме статьи и редактирование; Григорович Т.В., Корбут Т.В., Брант Е.В. – анализ литературы по теме статьи.

Подана: 08.06.2023

Принята: 19.06.2023

Контакты: [malgina1908@gmail.com](mailto:malgina1908@gmail.com)

### Резюме

Дистрофическая миотония – наследственное мультисистемное нервно-мышечное заболевание, основные клинические проявления которого включают не только миотонию и прогрессирующую мышечную дистрофию, но и патологию со стороны других органов и систем. Является наиболее распространенной формой мышечной дистрофии у взрослых. Распространенность дистрофической миотонии широко варьирует в зависимости от возраста, численности населения, континентов, источников данных и критериев диагностики. Характеризуется медленно прогрессирующим течением с высокой частотой инвалидизации у детей и лиц трудоспособного возраста. В настоящей работе представлен обзор литературы с описанием наиболее частых клинических форм дистрофической миотонии, особенностей медико-генетического исследования и дифференциальной диагностики. Также рассматриваются вопросы симптоматического лечения и перспективы патогенетического лечения данного заболевания. Ведение пациентов с дистрофической миотонией требует междисциплинарного подхода к диагностике, наблюдению и симптоматической терапии.

**Ключевые слова:** наследственные нервно-мышечные заболевания, болезни экспансии, динамические мутации, DMPK, CNBP

Yulia N. Rushkevich<sup>1</sup>, Ekaterina V. Malgina<sup>1</sup>✉, Asya A. Gusina<sup>2</sup>, Sergey A. Likhachev<sup>1</sup>,  
Vasily I. Khodulev<sup>1</sup>, Tatiana V. Grigorovich<sup>1</sup>, Tatiana V. Korbut<sup>1</sup>, Evgenia V. Brant<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

## Dystrophic Myotonia: A Literature Review

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Yulia N. Rushkevich – review idea and concept, literature analysis and editing; Ekaterina V. Malgina – analysis of literature on the topic of the article, text writing, technical preparation of the article for publication; Sergey A. Likhachev – editing; Asya A. Gusina, Vasily I. Khodulev – analysis of literature on the topic of the article and editing; Tatiana V. Korbut, Evgenia V. Brant – analysis of literature on the topic of the article.

Submitted: 08.06.2023

Accepted: 19.06.2023

Contacts: malgina1908@gmail.com

### Abstract

---

Dystrophic myotonia is a hereditary multisystem neuromuscular disease whose main clinical manifestations include myotonia and progressive muscular dystrophy as well as pathologies of other organs and systems. It is the most common form of muscular dystrophy in adults. The prevalence of myotonia dystrophica varies widely depending on age, population size, continents, data sources, and diagnostic criteria. It is characterized by a slowly progressive course with a high incidence of disability in children and working age individuals. This paper presents a literature review describing most common clinical forms of dystrophic myotonia, features of medical genetic testing and differential diagnosis. The issues of symptomatic treatment and prospects of pathogenetic treatment of this disease are also considered. The management of patients with dystrophic myotonia requires an interdisciplinary approach to diagnosis, observation and symptomatic therapy.

**Keywords:** hereditary neuromuscular diseases, expansion diseases, dynamic mutations, DMPK, CNBP

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Дистрофическая миотония (ДМ) является редким мультисистемным аутосомно-доминантным заболеванием с очень вариабельной клинической картиной. Основные клинические проявления включают не только миотонию (замедленное мышечное расслабление) и прогрессирующую мышечную слабость, но и патологию со стороны других органов и систем – наиболее часто нарушение сердечной проводимости и ритма, раннюю катаракту и эндокринные нарушения. Это самая частая генетическая форма мышечной дистрофии у взрослых [6]. ДМ можно разделить на ДМ1 и ДМ2, которые имеют различные клинические фенотипы и молекулярную генетику.

Впервые сочетание миотонии с атрофией жевательных мышц, сгибателей шеи и мышц дистальных отделов рук описал в 1900 г. Д. Хофман. Аналогичное заболевание у мужчины 37 лет в 1901–1902 гг. описал Г.И. Россолимо и впервые предложил название «атрофическая миотония». К 1912 году Г. Штейнерт, Ф. Баттен, Г. Куршманн описали схожие случаи и предложили выделить фенотип как новое заболевание



в рамках самостоятельной нозологической единицы «миотонической дистрофии или дистрофической миотонии» (Steinert, 1909; Batten and Gibb, 1909; Gurschmann, 1909).

Лежащий в основе развития ДМ1 генетический дефект был открыт в 1992 г. Через два года было описано аналогичное мультисистемное заболевание, характеризующееся мышечной слабостью, преобладающей в проксимальных отделах конечностей, и катарактой, но без дефекта гена, отвечающего за развитие ДМ1. Данное заболевание получило название проксимальной миотонической миопатии (PROMM, proximal myotonic myopathy), или миотонической дистрофии 2-го типа (ДМ2) (OMIM#602668) [1].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ДМ находится в рубрике G71.1 «Миотонические расстройства». Согласно МКБ-11 ДМ находится в разделе 8C71.0 «Миотоническая дистрофия».

Ранее сообщалось, что если основываться на клинических особенностях и результатах игольчатой электромиографии [2, 8], то распространенность ДМ составляет 12,5 случая на 100 000.

ДМ1 на сегодняшний день является наиболее распространенной формой мышечной дистрофии, поражающей от 5 до 20 человек на 100 000 населения во всем мире [3–5]. ДМ2 встречается реже, чем ДМ1. Однако установленная оценка распространенности ДМ2 отсутствует, а крупномасштабные популяционные исследования ДМ2 немногочисленны.

В 2022 году ряд исследователей провели систематический обзор и метаанализ 17 исследований, в которых сообщалось о количественных и четко определенных показателях эпидемиологии ДМ. В своих результатах они предоставили обновленную оценку общей распространенности ДМ, ДМ1 и ДМ2. Зарегистрированная объединенная распространенность ДМ составила 9,99 случая на 100 000 (95% ДИ: 5,62–15,53). Суммарная распространенность ДМ1 составила 9,27 случая на 100 000 (95% ДИ: 4,73–15,21), в то время как оценочная общая распространенность была ниже для ДМ2 с распространенностью 2,29 случая на 100 000 (95% ДИ: 0,27–6,53) [9]. Сводная оценочная распространенность ДМ2 ранее не сообщалась.

У пациентов с ДМ1 наблюдается уменьшение продолжительности жизни – средняя продолжительность жизни составляет 53 года, а смертность примерно в 7,3 раза выше, чем в соответствующей возрастной группе. При ДМ2 продолжительность жизни практически не страдает. Для установки диагноза пациенту с ДМ1 в среднем требуется около 7 лет и 14 лет для пациента с ДМ2 [8].

Более тяжелую мышечную инвалидность с выраженными миотоническими феноменами, мышечной слабостью, поражением сердца и органов дыхания, аномалиями развития (лицевым дисморфизмом) и когнитивными нарушениями чаще имеют мужчины. Тогда как женщины во многих случаях имеют катаракту, дисфагию, дисфункцию желудочно-кишечного тракта, недержание мочи, эндокринные расстройства и ожирение [15].

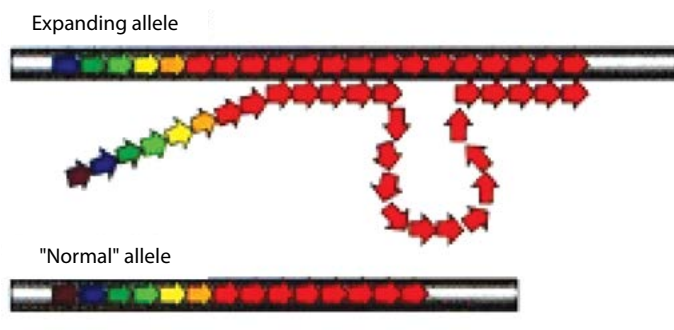
## ■ КЛАССИФИКАЦИЯ, ГЕНЕТИКА И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ ДМ1

ДМ1 – самая частая форма наследственных мышечных дистрофий и всех наследственных нервно-мышечных заболеваний у взрослых [5, 13]. Дебют заболевания описан в любой возрастной группе, при этом клиническая и электрическая миотония проявляются на разных этапах заболевания при всех формах ДМ1 [7].

Заболевание обусловлено динамической мутацией в гене миотонинпротеинкиназы DMPK (локус 19q13). Основная предполагаемая молекулярная причина клинических проявлений ДМ1 – вероятное приобретение функции РНК, при которой тринуклеотидные повторы n(CTG) (цитозин-тимин-гуанин), содержащие транскрипты расширенного аллеля DMPK, складываются в очень стабильные и длинные структуры шпилек РНК (рис. 1) (токсичные РНК) и накапливаются в ядрах в виде рибонуклеарных очагов [14]. Эта измененная структура РНК, а также ее увеличенная масса снижают скорость диффузии мутантной мРНК DMPK, а также значительно снижают способность транскрипта мутантной DMPK перемещаться из ядра в цитоплазму [13].

Число повторов, как правило, коррелирует с тяжестью и возрастом начала ДМ1 [1, 2]. У здорового человека количество CTG-повторов варьирует от 5 до 37. DMPK-аллель, содержащий от 38 до 50 CTG-повторов, получил название премутантного аллеля. При таком малом размере экспансии заболевание не развивается, однако возрастает нестабильность с тенденцией к образованию полной мутации в следующем поколении, особенно при отцовской передаче. Экспансии размером 51–100 CTG-повторов называются протомутациями и обнаруживаются у пациентов с поздней формой ДМ1 либо при бессимптомном течении болезни [2]. Для пациентов с классической формой ДМ1 характерен широкий диапазон количества CTG-повторов – примерно от 100 до 1000 (в среднем 650 повторов), тогда как пациенты с врожденной и ювенильной формами ДМ1 имеют более 1000 повторов (в среднем 1200 повторов) [5].

Количество повторов, как правило, непостоянно и имеет тенденцию к увеличению в некоторых тканях организма в течение жизни (соматическая нестабильность), а также в последующих поколениях, что приводит к феномену, называемому «антиципация», когда у детей с ДМ1 число повторов выше и тяжелее фенотипы по сравнению с их родителями [17]. Феномен «генетической антиципации» заключается в том, что у пациентов с более протяженными повторами CTG и, соответственно, более тяжелыми клиническими проявлениями происходит спонтанное укорочение (CTG)n



**Рис. 1. Тринуклеотидные повторы n(CTG) в виде стабильной и длинной структуры шпилек РНК [16]**  
**Fig. 1. Trinucleotide repeats n(CTG) in the form of a stable and long RNA hairpin structure [16]**



в гаметогенезе, что приводит к более легким клиническим проявлениям. При легких формах заболевания, наоборот, отмечается большая стабильность (CTG)n и, как следствие, увеличение повторов в гаметогенезе [18].

В зависимости от возраста дебюта выделяют врожденную, ювенильную, взрослую (классическую) и позднюю (олигосимптомную) форму ДМ1 [10–13]. Формы с более длинными экспансиями и ранним дебютом протекают тяжелее, чем поздние формы.

Врожденная форма характеризуется числом CTG-повторов >1000. В антенатальном периоде наблюдаются снижение двигательной активности плода, вентрикуломегалия, многоводие, преждевременные роды. При рождении характерны краниофациальные аномалии: конический подбородок, готическое небо, инверсия и V-образная форма верхней губы, часто артрогрипоз и/или косолапость, задержка психического развития.

При ювенильной форме дебют заболевания – от 1 года до 10 лет, число CTG-повторов >1000. Характерны когнитивные и поведенческие нарушения. Миотония присоединяется на более поздних сроках (на 2-м десятилетии) с быстрым прогрессированием мышечной и внесмышечной патологии.

Для классической формы ДМ характерен дебют заболевания в возрасте от 20 до 40 лет и с числом CTG-повторов от 100 до 1000. Клиническую картину составляют проявления миотонии, прогрессирующей мышечной слабости и атрофии, а также катаракта, нарушение сердечной проводимости и ритма, эндокринные заболевания.

При поздней форме (дебют от 20 до 70 лет, чаще после 50 лет) число CTG-повторов от 50 до 100. Мышечные симптомы слабо выражены или отсутствуют, внесмышечные симптомы чаще проявляются катарактой, фронтотемпоральным облысением и нарушением ритма.

Дебют форм ДМ1 схож со многими наследственными и приобретенными заболеваниями, что отдалает своевременную диагностику ДМ1.

## ■ ГЕНЕТИКА И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ ДМ2

ДМ2 обычно дебютирует на 4–5-м десятилетии жизни и обусловлена экспансией нестабильного CCTG-повтора в 1 интроне гена, локализованного на коротком плече 3-й хромосомы (3q21) и кодирующего белок, связывающий нуклеиновую кислоту, – nucleic acid-binding protein, CNBP (ранее известный как белок zinc finger 9, ZNF9) [2]. У здорового человека количество CCTG-повторов не превышает 26, полной мутации соответствует от 75 до 11 000 повторов (в среднем ~5000) [2, 6]. Особенностью ДМ2 является отсутствие зависимости между тяжестью проявлений и возрастом начала заболевания и длиной экспансии, а также отсутствие врожденной формы болезни. Антиципация при ДМ2 не выражена, и, напротив, часто наблюдается феномен «обратной антиципации» – уменьшение числа повторов при передаче мутации следующему поколению [7].

Диагностика ДМ2 затруднена из-за нормальной продолжительности жизни пациентов, относительной «мягкости» симптомов и неспецифичности жалоб на боли в мышцах, а также отсутствия в 50% случаев феномена миотонии в клинической картине [4]. Лучший прогноз ДМ2 по сравнению с ДМ1 обусловлен не только более поздним началом, но и течением – часто нетяжелым и даже стертым, хотя нередки и выраженные случаи.

## ■ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДМ

Клинические проявления ДМ представлены мышечными (миопатия, миотония, миалгия) и внесмышечными симптомами, такими как нарушения со стороны органа зрения (катаракта), кардиальные и эндокринные расстройства.

Характерны внешние признаки, выявляемые у большинства пациентов: опущение головы, амимичное лицо, птоз век, атрофии височных мышц и мышц шеи, особенно грудино-ключично-сосцевидных мышц, что придает пациентам специфический вид – сочетание «печального» выражения лица с феноменом лебединой шеи.

Миотоническая реакция при ДМ может быть клинической (активная, перкуSSIONная) и электромиографической (миотонический разряд). Пациенты могут описывать миотонию как напряжение, скованность мышц или их замедленное расслабление, которое можно увидеть при неврологическом обследовании, попросив пациента крепко сжать руку в течение 5 секунд, а затем быстро разжать, при этом можно увидеть замедленное расслабление. Наиболее часто миотонический феномен может вызываться в виде миотонического валика при перкуссии тенара, разгибателей предплечья или языка. Электромиографическую миотоническую реакцию можно вызвать путем введения иглы ЭМГ в мышцу, в результате чего возникает характерный звук «пикирующего бомбардировщика» при нарастающей и ослабевающей миотонии.

При ДМ1 чаще, чем при ДМ2, в патологический процесс вовлекается дистальная мускулатура конечностей: мелкие мышцы стоп и кистей рук. Наблюдаются прогрессирующая общая слабость, атрофии и вялые дистальные парезы рук и ног в сочетании с миотоническими феноменами, грубее в дистальных отделах рук [12]. При распространении атрофий и мышечной слабости на проксимальные отделы конечностей возможно изменение ходьбы по типу степпажа.

Первыми симптомами у пациентов с ДМ2 являются миалгии и появления незначительной, но неуклонно прогрессирующей слабости и атрофий преимущественно проксимальных мышц нижних конечностей, в отличие от ДМ1, когда мышечная слабость и атрофии поражают дистальные мышцы нижних конечностей.

ДМ2, в отличие от ДМ1, характеризуется меньшим органическим полиморфизмом, мягкими проявлениями и более поздним возрастом дебюта, частой встречаемостью и нередким доминированием болевого синдрома (миалгии), частым отсутствием миотонии при клиническом осмотре и нейрофизиологическом исследовании. В связи с этим ДМ2 часто остается недиагностированной.

В отличие от других дистрофий, аритмии и другие нарушения проводимости являются первичными сердечными проявлениями при ДМ1 и требуют регулярного электрокардиографического (ЭКГ) мониторинга и направления к кардиологу, так как эти изменения могут привести к внезапной смерти [19].

Чрезмерная дневная сонливость встречается у большинства пациентов с ДМ1 и оценивается как наиболее значимый симптом заболевания. Важно проводить скрининг как пациентов с ДМ1, так и пациентов с ДМ2 на наличие центрального или obstructивного апноэ во сне. Пациенты должны пройти исследование сна при постановке диагноза и при появлении симптомов чрезмерной дневной сонливости, а также должны быть проинформированы о соответствующей гигиене сна, исключении потребления алкоголя и кофеина. Частота дыхательной недостаточности при ДМ2 ниже, чем при ДМ1, хотя формально это не изучалось [20].



У пациентов с ДМ1 может наблюдаться дисфункция желудочно-кишечного тракта в виде дисфагии, гастроэзофагального рефлюкса, дискинезии желчевыводящих путей, тонкого и толстого кишечника, атонических запоров.

Пациенты с ДМ обоих типов одинаково часто подвержены высокому риску развития катаракты с ранним началом. Пациенты с ДМ1 часто имеют птоз, и редко он может стать достаточно серьезным, чтобы нарушать зрение. Слабость круговой мышцы глаза при ДМ1 может привести к эрозии роговицы [21].

Из эндокринной патологии для пациентов с ДМ характерны раннее облысение, азооспермия и уменьшение в размерах наружных гениталий у мужчин, нарушения менструального цикла и невынашивание беременности у женщин, сахарный диабет 1-го типа [24–26].

Каждый третий пациент с ДМ1 имеет нарушения функции вегетативной нервной системы в виде лабильности артериального давления и пульса, акроцианоза, гипергидроза ладоней и стоп, а также выраженную эмоциональную лабильность, примерно в трети случаев отмечается снижение интеллекта [24–26].

Повышенный риск развития злокачественных образований обнаружен при ДМ, в связи с чем рекомендуется проходить ежегодное исследование для раннего обнаружения онкологических заболеваний на ранних стадиях [22].

Клинический полиморфизм ДМ, возникающий вследствие полисистемности поражения, сочетания внесыщечных и мышечных симптомов, значительно затрудняет раннюю диагностику ДМ. Определенными исключениями могут быть классический и ювенильные дебюты, при которых описаны специфические миотонические мышечные паттерны [2, 7].

## ■ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДМ

К методам диагностики ДМ относятся электромиография (ЭМГ), МРТ головного мозга, лабораторные методы исследования крови и медико-генетическое тестирование пациентов (рис. 2).

На ЭМГ регистрируются миотонические разряды (МР) (рис. 3), спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций, положительных острых волн. Исследования игольчатыми электродами в покое выявляет постоянную активность двигательных единиц, регистрируются также дуплеты, триплеты потенциала двигательных единиц, разряды высокой частоты. У пациентов с миотонией МР обнаруживаются не только в пораженных, но и в клинически интактных мышечных группах. МР могут быть также в мышцах у родственников пациентов и служат признаком субклинической формы заболевания [13, 14].

При выполнении нейровизуализационных исследований выявлены изменения МР-сигнала от белого вещества головного мозга, которые представлены субкортикальными и перивентрикулярно расположенными очагами в T2 и FLAIR, преимущественно в лобной, височной и теменной долях. Гиперинтенсивность белого вещества переднего отдела височной доли – относительно специфичный признак ДМ1 (встречается у 1/3 пациентов) [17]. Также характерны генерализованная церебральная атрофия от умеренной до тяжелой степени, расширение периваскулярных пространств Вирхова – Робина, дилатация желудочков головного мозга и лобный гиперостоз. При воксел-ориентированной морфометрии выявлено уменьшение объема серого вещества лобной, височной, теменной и затылочной долей, а также мозжечка [18].

**Подозрение на дистрофическую миотонию 1-го и 2-го типа**

### **Клинический паттерн миопатии/ миотонии:**

- миотонические феномены (миотонический валик, симптом «врубывания»);
- мышечная слабость в туловище и/или в конечностях;
- прогрессирующий птоз верхних век;
- атрофия и слабость языка;
- бульбарный синдром, слабость и снижение подвижности языка;
- нарушение глотания и речи;
- мышечные гипо/атрофии;
- миалгии, болезненные crampi

- Наследственный анамнез:**  
проявления схожей клинической картины  
у родственников пациента





В биохимическом анализе крови у пациентов с ДМ обычно умеренно повышены уровни креатинфосфокиназы (менее 500 ЕД/л), ферментов печени и холестерина [23].

Окончательно диагноз ДМ устанавливается на основании результатов медико-генетического анализа. «Золотым стандартом» как для ДМ1, так и для ДМ2 является тестирование ДНК для выявления экспансии повторов CTG или CCTG в крови [24]. Это необходимо для подтверждения диагноза у пробанда. Однако, поскольку это аутосомно-доминантное заболевание, многие врачи откладывают генетическое тестирование членов семьи первой степени родства с сопутствующими симптомами и признаками. Точная оценка числа повторов в гене DMPK с помощью существующих методов, включая и рекомендованный в настоящее время для определения размера экспансии гена DMPK метод Саузерн-блоттинга [10], и использованный в этом случае метод ПЦР длинных фрагментов, затруднена по причинам технического характера.

Необходимо тщательно исследовать данные семейного анамнеза у пациентов с ДМ и проводить генетический скрининг бессимптомных родственников первой степени родства. Для выявления и лечения потенциально фатальных нарушений сердечной проводимости и аритмий большое значение имеет, то что они могут присутствовать у пациентов с ДМ без каких-либо других явных симптомов [9].

## ■ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДМ

ДМ следует дифференцировать с другими наследственными миотоническими и миопатическими синдромами.

Наследственные миотонические синдромы включают в себя недистрофические миотонии (НДМ), такие как врожденная миотония Томсена и Беккера. Данная группа заболеваний обусловлена мутациями в гене хлорного канала CLCN1 (локус 7q35) и проявляется генерализованными миотоническими феноменами, транзиторной слабостью, дебютом в раннем возрасте, стационарным течением и благоприятным прогнозом. ДМ характеризуется дистрофическими изменениями скелетных мышц и широким спектром внемышечных нарушений, что отличает ее от НДМ, для которых феномен миотонии является ведущим и часто единственным симптомом болезни [38].

И гиперкалиемический периодический паралич (гиперКПП), и врожденная парамитония характеризуются приступами слабости и парамитонии. Оба этих преимущественно наследственных заболевания проявляются в младенчестве или детстве и связаны с мутациями натриевых каналов. При гиперКПП в клинической картине преобладают приступы транзиторной мышечной слабости. Эти приступы часто провоцируются отдыхом после тренировки, пропуском приемов пищи или употреблением в пищу продуктов с высоким содержанием калия. Некоторые пациенты жалуются на скованность при физической нагрузке, при неврологическом осмотре выявляются миотонические феномены. При выполнении ЭМГ обнаруживают миотонические разряды у 75% пациентов с гиперКПП [37].

Пациенты с врожденной парамитонией в основном жалуются на скованность в мышцах, но также имеют приступы транзиторной мышечной слабости, сходные с таковыми при гиперКПП. Одним из основных факторов, провоцирующих скованность у этих пациентов, является низкая температура. На ЭМГ выявляются миотонические разряды у всех пациентов с врожденной парамитонией. Как при гиперКПП,

так и при врожденной парамиотонии миотонические феномены и приступы транзиторной мышечной слабости уменьшаются с возрастом. В тех случаях, когда возникают подозрения на периодический паралич или врожденную парамиотонию, особенно полезными могут быть проба с физической нагрузкой и проба с низкими температурами [37].

У пациентов с гипотиреозом при выполнении ЭМГ регистрируются потенциалы фибрилляции, положительные острые волны и реже миотонические разряды. Электромиографическую миотоническую реакцию также можно наблюдать при приеме некоторых лекарств: 20,25-диазахолестерина, 9,33-клофибрата, 2,4-дихлорфеноксиацетата, хлорохина, колхицина и ингибиторов гидроксиметилглутарилкофермента А редуктазы [37].

## ■ ЛЕЧЕНИЕ ДМ

На сегодняшний день этиопатогенетическое лечение ДМ не разработано. Симптоматическое лечение включает в себя весь комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, применяемых при нервно-мышечных заболеваниях (физиотерапевтическое лечение, ортопедическую коррекцию, медикаментозное лечение) [10]. Кроме основного наблюдения у невролога, пациенты с ДМ должны быть осмотрены кардиологом, офтальмологом, эндокринологом, терапевтом и при необходимости получить соответствующее медикаментозное лечение.

Для уменьшения выраженности миотонических проявлений используют несколько различных препаратов, нацеленных на натриевые каналы скелетных мышц. Существуют данные об использовании таких лекарств, как мексилетин, карбамазепин, амитриптилин и ацетазоламид. Хотя миотония при ДМ2 часто менее выражена, ее можно лечить с помощью того же подхода [33].

Пациенты с ДМ имеют повышенный риск развития угрожающих жизни сердечных аритмий. Пациентам рекомендуется делать ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ при постановке диагноза и ежегодно после этого.

Дыхательную функцию следует оценивать в вертикальном и лежачем положении. Пациенты с ДМ1 подлежат ежегодному диспансерному наблюдению. Может потребоваться раннее вмешательство неинвазивной вентиляции с положительным давлением. Дополнительно пациентам с ДМ1 и ДМ2 следует рекомендовать вакцинацию против гриппа и пневмонии при отсутствии противопоказаний.

Диета с высоким содержанием клетчатки является лечением первой линии для пациентов с диареей или запором. Лоперамид можно применять при диарее, а мягкие слабительные – при запорах. Если эти методы лечения неэффективны, следует обратиться к гастроэнтерологу.

Для скрининга катаракты рекомендуется ежегодное обследование с помощью щелевой лампы. Симптоматическая катаракта должна быть удалена по мере необходимости. У пациентов, у которых при осмотре наблюдается слабость при закрывании глаз, можно рассмотреть возможность использования смазывающей глазной мази на ночь.

Пациентам с ДМ требуется ежегодный скрининг гормонов щитовидной железы, на инсулинорезистентность, гиперлипидемию или дефицит тестостерона (у мужчин). При необходимости назначается заместительная гормональная терапия щитовидной железы.



Когнитивные и психические нарушения требуют систематических занятий с дефектологом, обучения в коррекционных классах и школе, наблюдения психиатра.

Последние два десятилетия стали свидетелями прорыва в знаниях о молекулярных причинах и концептуальных подходах к лечению нервно-мышечных заболеваний. В настоящее время ведутся программы разработки лекарственных средств от ДМ, а также их клинические испытания.

Молекулярная дисфункция, вызванная экспансией тринуклеотидных повторов, при ДМ1 допускает широкое окно потенциальных патогенетических терапевтических мишеней, воздействие на которые активно изучается [11]. Малые молекулы, аллельспецифические олигонуклеотиды, генная терапия – три основные группы для разработки патогенетических лекарственных препаратов при ДМ1. На сегодняшний день проводят активные исследования перспективных кандидатов во всех трех группах, начиная с доклинических стадий и заканчивая клиническими испытаниями на людях, что убедительно позволяет ожидать в ближайшие несколько лет появления патогенетического лечения при ДМ1 [12].

К малым молекулам относятся препараты, которые изначально были разработаны для лечения других заболеваний. Учитывая, что эти препараты уже продемонстрировали безопасность для людей, их можно тестировать на пациентах быстрее, с меньшими затратами и меньшим риском.

Тидеглусиб представляет собой ингибитор GSK3 $\beta$  морского происхождения, изначально разработанный для лечения болезни Альцгеймера [25]; он вызывает значительную коррекцию уровней GSK3 $\beta$  и CELF1 и снижает экспрессию токсичной РНК DMPK в нормальных и врожденных миобластах ДМ1. Тидеглусиб уменьшает мышечную слабость и миотонию. Тидеглусиб для перорального применения, разработанный компанией «АМО-Фарма», уже прошел испытания фазы II у пациентов с ВМД и ДМ1 с детским началом, где большинство пациентов сообщили об улучшении ЦНС и клинических нервно-мышечных симптомов [26]. Учитывая благоприятные фармакокинетические и клинические профили риск/польза, было объявлено о расширенных клинических испытаниях фазы II/III.

Метформин – препарат первой линии при сахарном диабете 2-го типа, уменьшает митохондриальную дисфункцию и нарушение метаболизма в фибробластах ДМ1 и предотвращает риск рака, что свидетельствует об обширных терапевтических преимуществах при ДМ1 [27–29]. В завершеном клиническом исследовании фазы II оценивался пероральный метформин, который выявил значительное улучшение подвижности в тесте 6-минутной ходьбы (6MWT), связанное с увеличением общей механической мощности и предполагаемым влиянием на параметры походки [21]. Эти обнадеживающие результаты подтверждают повторное исследование в многоцентровом клиническом испытании фазы III, спонсируемом Римским университетом Тор Вергата.

Мексилетин является антиаритмическим средством класса 1B с высоким сродством к мышечным натриевым каналам и более 45 лет используется кардиологами для лечения сердечных аритмий [30, 31]. Предыдущие исследования при ДМ1 и недистрофической миотонии продемонстрировали краткосрочную безопасность мексилетина и его эффекты в снижении мышечной миотонии при рукопожатии [32–35]. В этих исследованиях не оценивались долгосрочные эффекты мексилетина на миотонию кистей рук или ходьбу, а также они не были предназначены для тщательного

мониторинга потенциальных изменений в паттернах сердечной проводимости при ДМ1. Учитывая отсутствие данных долгосрочных клинических исследований, не существует доказательно обоснованных рекомендаций относительно длительного применения мексилетина у пациентов с ДМ1 и отсутствием манифестного поражения сердца.

Поскольку мексилетин в редких случаях может усиливать аритмии у пациентов с первопричинными желудочковыми аритмиями, препарат противопоказан пациентам со 2-й или 3-й степенью атриовентрикулярной блокады; перед началом терапии мексилетином рекомендуется провести консультацию с кардиологом, особенно пациентам с патологическими показателями ЭКГ.

Не было статистически значимой разницы между группами мексилетина и плацебо в среднем изменении расстояния 6MWT через 6 месяцев, несмотря на предположение о возможном улучшении с помощью мексилетина через 3 месяца. Время расслабления силы захвата руки (90–5%) улучшилось при приеме мексилетина с лечебным эффектом –1,75 секунды (95% ДИ от –2,76 до –0,74) через 6 месяцев.

Компания Dyne Therapeutics, Inc. (Nasdaq: DYN), специализирующаяся на лечении мышечных заболеваний на клинической стадии и занимающаяся продвижением инновационных терапевтических средств, преобразующих жизнь людей с генетически обусловленными заболеваниями, 06.09.2022 объявила о начале клинических испытаний фазы 1/2 ACHIEVE по оценке DYNE-101 для лечения ДМ1.

DYNE-101 – это продукт-кандидат Dyne, разрабатываемый для людей, живущих с ДМ1. Состоит из антигенсвязывающего фрагмента антитела (Fab), конъюгированного с антисмысловым олигонуклеотидом (ASO), для обеспечения целенаправленной доставки в мышечную ткань с целью уменьшения токсичной РНК DMPK в ядре, высвобождения белков сплайсинга, обеспечения нормального процессинга и трансляции мРНК нормальных белков и остановить или обратить вспять заболевание.

Исследование ACHIEVE представляет собой глобальное клиническое исследование фазы 1/2 по оценке DYNE-101. В исследование, задуманное как регистрационное, будут включены примерно 64 взрослых пациента с ДМ1 в возрасте от 18 до 49 лет. Первичными конечными точками являются безопасность и переносимость; вторичные конечные точки включают фармакокинетику и фармакодинамику, в том числе изменение сплайсинга по сравнению с исходным уровнем, а также показатели мышечной силы и функции. Dyne ожидает, что данные плацебо-контролируемой части исследования MAD ACHIEVE по безопасности, переносимости и сплайсингу будут представлены во второй половине 2023 года.

Испытание ACHIEVE предназначено для эффективной оптимизации уровня дозы и частоты. В части исследования MAD пациенты будут рандомизированы для получения DYNE-101 или плацебо внутривенно каждые 4 недели или каждые 8 недель в течение 24 недель, в зависимости от когорты. Когортам пациентов будут вводиться дозы от 1,8 мг/кг до 10,2 мг/кг (приблизительная доза АСО) в четырех когортах. После плацебо-контролируемого периода пациенты перейдут на лечение DYNE-101 в открытой части исследования и в долгосрочной перспективе [36].

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.



Для получения актуальных эпидемиологических данных по пациентам с ДМ в Республике Беларусь в настоящее время в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить метод диагностики первичных поражений мышц и болезни двигательного нейрона, обусловленных динамическими мутациями» подпрограммы «Здоровье матери и ребенка» государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», которая выполняется двумя ведущими учреждениями Республики Беларусь – Республиканским научно-практическим центром неврологии и нейрохирургии и Республиканским научно-практическим центром «Мать и дитя», изучаются эпидемиологические данные пациентов с ДМ, патогенетические механизмы немышечных проявлений патологических процессов. В рамках НИР исследуются вопросы особенностей нарушений дыхания днем и во время ночного сна, когнитивного статуса, определения волуметрических характеристик головного мозга у пациентов с первичными поражениями мышц и болезнью двигательного нейрона, обусловленных динамическими мутациями.

Планируется разработка в нашей стране медико-генетического метода диагностики первичных поражений мышц и болезни двигательного нейрона, обусловленных динамическими мутациями, основанного на использовании современных молекулярно-генетических технологий. За период с 2015 года осмотрено более 600 пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями, из них выявлено 36 пациентов с дистрофической миотонией. Из них у 14 человек диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом – 1-й и 2-й тип, в возрасте от 31 года до 77 лет.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДМ представляет собой мультисистемное заболевание, которое затрагивает почти все системы в организме человека и является актуальной проблемой неврологии, в связи с трудностью диагностики данной группы заболеваний и отсутствием эффективного патогенетического лечения при достаточно ранней инвалидизации пациентов.

Прогноз, как правило, сомнительный или неблагоприятный: заболевание имеет неуклонно прогрессирующий характер. У пациентов с поздним дебютом заболевания прогноз несколько лучше. Около 80% всех летальных исходов приходится на долю осложнений, непосредственно связанных с миотонией. Наиболее часто причинами смерти пациентов с ДМ1 являются вторичная пневмония, нарушения ритма сердца [38, 39].

Хотя ДМ встречается редко, таких пациентов не следует игнорировать, так как прогрессирование заболевания и дальнейшая инвалидизация пациентов влияет на их качество жизни и их родственников. С большей осведомленностью общества о генетическом консультировании семей носители мутации стали более осторожными при рождении своего потомства. Эпидемиологические исследования ДМ также со временем меняются и нуждаются в обновлении.

Ведение пациентов с ДМ требует многопрофильной команды и плана лечения, ориентированного на широкий спектр осложнений. Недавние достижения, направленные на взаимодействие между токсичными повторами и секвестрированными РНК-связывающими белками, обещают, что в будущем для этого заболевания будут доступны дополнительные методы лечения.

Данные о распространенности орфанных заболеваний полезны для составления глобальных планов здравоохранения и понимания бремени болезни для семей и даже стран, что облегчает и способствует рациональному распределению финансовых и медицинских ресурсов. По-прежнему ощущается острая нехватка высококачественных эпидемиологических исследований ДМ.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Meola G., Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852:594–606. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.05.019.
2. 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.
3. Siciliano G., Manca M., Gennarelli M., Angelini C., Rocchi A., Iudice A. Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: re-appraisal after genetic diagnosis. *Clin Genet*. 2001;59(5):344–9.
4. Norwood F.L., Harling C., Chinnery P.F., Eagle M., Bushby K., Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009;132(Pt 11):3175–86.
5. Johnson N.E., Butterfield R.J., Mayne K., Newcomb T., Imburgia C., Dunn D. Population-based prevalence of myotonic dystrophy type 1 using genetic analysis of statewide blood screening program. *Neurology*. 2021;96(7):1045–53.
6. Harper P.S., Karpati G., Hilton-Jones D., Griggs R.C. (eds) *Myotonic dystrophy. Disorders of Voluntary Muscle*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001:541–559.
7. Husebye S.A., Rebne C.B., Stokland A.E., Sanaker P.S., Bindoff L.A. A hospital based epidemiological study of genetically determined muscle disease in south western Norway. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(3):181–5.
8. Hilbert J.E., Ashizawa T., Day J.W. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. *J Neurol*. 2013;260(10):2497–2504. doi: 10.1007/s00415-013-6993-0.
9. Liao Q., Zhang Y., He J., Huang K. Global Prevalence of Myotonic Dystrophy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2022;56:163–173. Available at: <https://doi.org/10.1159/000524734>
10. Ho G., Cardamone M., Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr*. 2015;4:66–80. doi: 10.5409/wjcp.v4.i4.66.
11. Echenne B., Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1387–1393. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00009-5.
12. Douniol M., Jacquette A., Cohen D. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:905–911. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04379.x.
13. Ho G., Carey K.A., Cardamone M., Farrar M.A. Myotonic dystrophy type 1: clinical manifestations in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2019;104:48–52. doi: 10.1136/archdischild-2018-314837.
14. Miller J., Urbinati C., Teng-Umuay P., Stenberg M., Byrne B., Thornton C., Swanson M. Recruitment of human muscleblind proteins to (CUG)(n) expansions associated with myotonic dystrophy. *EMBO J*. 2000;19:4439–4448.
15. Dogan C., De Antonio M., Hamroun D., Varet H., Fabbro M., Rougier F. (2016) Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. *PLoS ONE*. 11(2):e0148264. doi: 10.1371/journal.pone.0148264
16. National Center for Biotechnology Information (US). *Genes and Disease* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 1998. Myotonic dystrophy.
17. Ashizawa T., Dunne C.J., Dubel J.R., Perryman M.B., Epstein H.F., Boerwinkle E., Hejtmancik J.F. Anticipation in myotonic dystrophy. I. Statistical verification based on clinical and haplotype findings. *Neurology*. 1992;42:1871–1877.
18. Troshina E., Panfilova E., Panevin T. Autoimmune polyglandular disorders in myotonic dystrophy. *Problemy Endokrinologii*. 2019;65(3):155–160. (in Russian)
19. Groh W.J., Groh M.R., Saha C. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med*. 2008;358:2688–97.
20. MacDonald J.R., Hill J.D., Tarnopolsky M.A. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology*. 2002;59(12):1876–1880. doi: 10.1212/01.WNL.0000037481.08283.51.
21. Johnson N., Abbott D., Cannon-Albright L.A. Relative risks for comorbidities associated with myotonic dystrophy: a population-based analysis. *Muscle Nerve*. 2015;52(4):659–661. doi: 10.1002/mus.24766.
22. Nicholas E. Johnson. *FAAN Myotonic Muscular Dystrophies Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(6):1682–1695. doi: 10.1212/CON.0000000000000793.
23. Heatwole C.R., Miller J., Martens B., Moxley R.T. 3rd. Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol*. 2006;63(8):1149. doi: 10.1001/archneur.63.8.1149.
24. Ashizawa T., Gagnon C., Groh W.J. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(6):507–520. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000531.
25. Serenó L. A novel GSK-3beta inhibitor reduces Alzheimer's pathology and rescues neuronal loss in vivo. *Neurobiol Dis*. 2009;35(3):359–67.
26. Horrigan J. A Phase 2 Study of AMO-02 (Tideglusib) in Congenital and Childhood-Onset Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1). *Pediatr Neurol*. 2020;112:84–93.
27. Mikel García-Puga, Ander Saenz-Antoñanzas, Roberto Fernández-Torrón. Myotonic Dystrophy type 1 cells display impaired metabolism and mitochondrial dysfunction that are reversed by metformin. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6260–6275.
28. Alsaggar F. Diabetes, metformin and cancer risk in myotonic dystrophy type I. *Int J Cancer*. 2020;147(3):785–792.



29. Bassez G. Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial. *Brain*. 2018;141(10):2855–2865.
30. Chad Heatwole, Elizabeth Luebke, Spencer Rosero. Mexiletine in Myotonic Dystrophy Type 1. *Neurology*. 2021;96(2):228–e240.
31. Talbot R.G., Nimmo J., Julian D.G., Clark R.A., Neilson J.M., Prescott L.F. Treatment of ventricular arrhythmias with mexiletine (ko 1173). *Lancet*. 1973;2:399–404.
32. Kwiecinski H., Ryniewicz B., Ostrzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand*. 1992;86:371–375.
33. Logigian E.L., Martens W.B., Moxley R.T. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2010;74:1441–1448.
34. Statland J.M., Bundy B.N., Wang Y. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1357–1365.
35. Stunnenberg B.C., Raaphorst J., Groenewoud H.M. Effect of mexiletine on muscle stiffness in patients with nondystrophic myotonia evaluated using aggregated N-of-1 trials. *JAMA*. 2018;320:2344–2353.
36. Available at: [https://www.clinicaltrials.gov/ \(NCT05481879\)](https://www.clinicaltrials.gov/ (NCT05481879))
37. Miller T.M. Differential diagnosis of myotonic disorders. *Muscle & Nerve*. 2008;37(3):293–299. doi: 10.1002/mus.20923
38. Matthews E., Fialho D., Tan S.V. The dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain*. 2010;133:9–22.
39. Arseneault M.E., Prevost C., Lescault A., Laberge C., Puymirat J., Mathieu J. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. *Neurology*. 2006;66:1248–1250.