

# Клинические особенности течения разных форм миотонической дистрофии 1-го типа

Е.К. Ерохина<sup>1</sup>, Е.А. Мельник<sup>1, 2</sup>, Д.В. Влодавец<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

**Контакты:** Елизавета Константиновна Ерохина [erokhina0310@gmail.com](mailto:erokhina0310@gmail.com)

Миотоническая дистрофия 1-го типа (МД1) – одна из самых распространенных нервно-мышечных болезней с ауто-сомно-доминантным типом наследования, ассоциированная с экспансией CTG-повторов в гене *DMPK*. Особенностью МД1 является наличие не только мышечных симптомов, но и мультисистемности. В зависимости от возраста дебюта болезни и количества CTG-повторов выделяют врожденную, инфантильную, ювенильную, классическую (взрослую) форму и форму с поздним дебютом. Каждая форма имеет свои особенности дебюта, течения, клинической картины болезни, что затрудняет своевременное установление диагноза. Повышение осведомленности врачей всех специальностей о характере течения разных форм МД1 позволит диагностировать заболевание на более ранних сроках, улучшить прогноз и качество жизни пациентов. В статье приводится обзор литературы, демонстрирующий спектр клинических проявлений при разных формах МД1.

**Ключевые слова:** миотоническая дистрофия 1-го типа, врожденная форма миотонической дистрофии 1-го типа, инфантильная форма миотонической дистрофии 1-го типа, ювенильная форма миотонической дистрофии 1-го типа, классическая форма миотонической дистрофии 1-го типа, CTG-повторы, мультисистемные проявления

**Для цитирования:** Ерохина Е.К., Мельник Е.А., Влодавец Д.В. Клинические особенности течения разных форм миотонической дистрофии 1-го типа. Русский журнал детской неврологии 2023;18(1):20–35. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-1-22-37

## Clinical characteristics of different forms of myotonic dystrophy type 1

Е.К. Erokhina<sup>1</sup>, Е.А. Melnik<sup>1, 2</sup>, D.V. Vlodavets<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

**Contacts:** Elizaveta Konstantinovna Erokhina [erokhina0310@gmail.com](mailto:erokhina0310@gmail.com)

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is one of the most common neuromuscular diseases with an autosomal dominant type of inheritance associated with expansion in the *DMPK* gene. A distinctive feature of the disease is the presence of muscle symptoms and multisystemic. Depending on the age of onset and the number of CTG repeats, there are congenital, infantile, juvenile, classic (adult) form and a form with a late onset. Each form is characterized by its own features of the onset, course of the disease, heterogeneity of clinical manifestations, which makes it difficult to make a timely diagnosis. Increasing the awareness of physicians of all specialties about the nature of the course of various forms will make it possible to diagnose MD1 at an earlier stage, improve the prognosis and quality of life of patients. The article provides a literature review that demonstrates the spectrum of clinical manifestations in various forms of MD1.

**Keywords:** myotonic dystrophy type 1, congenital myotonic dystrophy type 1, infantile myotonic dystrophy type 1, juvenile myotonic dystrophy type 1, classic myotonic dystrophy type 1, CTG-repeat, multi-system manifestations

**For citation:** Erokhina E.K., Melnik E.A., Vlodavets D.V. Clinical characteristics of different forms of myotonic dystrophy type 1. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(1):22–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-1-22-37

## Введение

Миотоническая дистрофия 1-го типа (МД1) является одной из самых частых наследственных нервно-мышечных болезней среди взрослого и детского населения во всем мире. По разным данным, частота встречаемости МД1 варьирует в пределах 1:2500–1:8000 [29, 57]. Для МД1 характерен «феномен основателя», в связи с чем в некоторых странах частота встречаемости выше. Самая высокая распространенность МД1 в мире — 158:100 000 — отмечается в Квебеке (Канада) [41]. Среди европейских стран лидируют Швеция и Хорватия, где частота встречаемости МД1 составляет 18:100 000 [38]. В одном из последних эпидемиологических исследований, проведенном в Нью-Йорке (США), распространенность болезни в городе составила 1:2100 [30]. В РФ крупные эпидемиологические исследования проводились лишь в некоторых регионах страны. Например, в Башкирии частота встречаемости МД1 крайне вариабельна среди отдельных этносов и в среднем составляет 3,01:100 000 населения, в Якутии — 21,3:100 000 [1, 4].

Несмотря на высокую распространенность МД1, существует проблема низкой выявляемости, особенно в детской популяции, в том числе на территории РФ [2]. Трудности диагностики МД1 связаны с клинической гетерогенностью разных форм заболевания. Особенности дебюта и течения заболевания при каждой форме МД1, а также мультисистемность клинических проявлений приводят к задержке установления диагноза в среднем на 7 лет среди взрослых пациентов и на 13 лет у детей [25]. Часто болезнь диагностируется при уже развившейся тяжелой мышечной слабости, дыхательной недостаточности, нарушении сердечной проводимости, которые ассоциированы с инвалидизацией и повышенным риском летальности [25].

Таким образом, повышение осведомленности специалистов разных медицинских сфер и их клиническая настороженность в отношении МД1 будут способствовать более ранней диагностике и снижению смертности от кардиореспираторных нарушений, улучшат прогноз течения болезни и повысят качество жизни пациентов с МД1.

## Этиология и патогенез

Миотоническая дистрофия 1-го типа — болезнь с аутосомно-доминантным типом наследования и характеризуется высокой степенью пенетрантности. Болезнь связана с мутацией в гене *DMPK* (кодирующем белок-фермент миотонинпротеинкиназу), который картирован в локусе 19q13.2–13.3. Ген *DMPK* состоит из 15 экзонов протяженностью около 13 000 п.н. В 3'-нетранслируемой области гена *DMPK* находится нестабильная последовательность тринуклеотидных повторов (CTG)<sub>n</sub> [49]. Количество CTG-повторов у здоровых людей колеблется в диапазоне от 5 до 37, при наличии 38–49 повторов развивается состояние премутации [26]. Носители та-

ких аллелей не имеют клинической симптоматики, однако риск развития болезни у детей достаточно высок [1]. Экспансия размером 50–80 CTG-повторов называется протомутацией и ассоциирована с формой МД1 с поздним дебютом или бессимптомным носительством [32].

В большинстве случаев выявлена умеренная положительная корреляция между количеством CTG-повторов и выраженностью клинических симптомов при МД1, а также обратная корреляция между количеством CTG-повторов и возрастом дебюта заболевания [52]. Однако корреляция генотип-фенотип имеет место не во всех случаях из-за соматической нестабильности мутантных аллелей. Наибольшей стабильностью CTG-повторов обладают лейкоциты по сравнению с миоцитами и фибробластами [8]. Таким образом, соматический мозаицизм наблюдается как в различных тканях, так и в пределах одной ткани. Также по мере прогрессирования болезни размер тринуклеотидной последовательности в соматических тканях может увеличиваться [42].

Для МД1, как и для всех болезней экспансии, характерен феномен антиципации — утяжеление клинической симптоматики в каждом последующем поколении, особенно при передаче мутации по материнской линии [7]. При передаче мутации по отцовской линии экспансия, как правило, стабильна или даже может отмечаться тенденция к уменьшению числа CTG-повторов. Однако наследование премутации по отцовской линии ассоциировано с высоким риском увеличения экспансии до достижения полной мутации в следующем поколении, протомутация почти всегда приводит к значительному увеличению числа CTG-повторов. При передаче от матери премутации и протомутации наблюдается стабильность экспансии или ее незначительное увеличение в последующем поколении [58].

Мутантный CTG-повтор в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK* вызывает токсическую экспрессию РНК, которая накапливается в ядре и называется «ядерными включениями», что влияет на РНК-связывающие белки, приводя к потере функции белка MBNL1 (muscleblind-like protein) и к усилению функции CUGBP/Elav-like family protein (CELF). Белок MBNL участвует в регуляции альтернативного сплайсинга, поддержании стабильности мРНК, трансляции. Более ранние исследования выявили критическую роль белков MBNL в развитии нервно-мышечных болезней, а в последние годы также была обнаружена тесная связь между потерей функции MBNL и когнитивными нарушениями у пациентов с МД1. Белки семейства CELF участвуют в альтернативном сплайсинге, активация белков CELF1 и CELF2 была выявлена в головном мозге пациентов с МД1. CELF1 и CELF2 могут влиять на транскрипты в головном мозге, такие как разные экзоны *Tau* и экзон 5 *NMDAR1*. Тау-белки способствуют росту аксонов, участвуют в образовании аксональ-

ных микротрубочек и аксональном транспорте. NMDA-рецепторы являются ключевыми компонентами глутамат-опосредованных сигналов, способствующих возбуждающей синаптической передаче и пластичности, которые считаются основой обучения и памяти. Таким образом, эти изменения могут обуславливать развитие поведенческих и когнитивных нарушений [39].

Вышеописанные нарушения затрагивают работу сотни эффекторных генов, вызывая неправильный сплайсинг мРНК, что приводит к aberrантной экспрессии эмбриональных изоформ сплайсинга и потере функциональности продукта этих генов, что объясняет мультисистемность заболевания. Некоторые из этих нарушений сплайсинга напрямую связаны с клиническими проявлениями. Так, например, нарушение функции хлорного канала приводит к развитию миотонии, а изменения в инсулиновом рецепторе связаны с развитием инсулинорезистентности. В настоящее время достоверно не установлена прямая связь между нарушением сплайсинга мутантной РНК множества разных генов и клинической симптоматикой [69].

## Диагностика

Помимо выявления основных клинических особенностей болезни, «золотым стандартом» диагностики МД1 является выявление экспансии СТГ-повторов в крови методом ДНК-анализа — полимеразной цепной реакции или количественным методом блот-гибридизации [1]. Необходимо помнить, что болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу, и при выявлении в семье носителя мутации в гене *DMPK* генетическому тестированию подлежат все сибсы, так как потомство находится в зоне высокого риска по наследованию МД1 (вероятность 50 %) [54].

Важное место в диагностике МД1 занимает электромиографическое исследование. При проведении игольчатой миографии у взрослых пациентов и детей старше 10 лет регистрируются электрофизиологическая миотония (миотонические разряды — спонтанно возникающие разряды высокой частоты (20–80 Гц) с нарастанием и убыванием как амплитуды, так и частоты потенциалов двигательных единиц) и первично-мышечный уровень поражения преимущественно в дистальных отделах конечностей [23, 57, 66]. У детей младше 10 лет электрофизиологическая миотония и изменение параметров потенциалов двигательных единиц встречаются редко. Уровень креатинфосфокиназы у пациентов с МД1 часто находится в пределах нормальных значений или может быть повышен, в среднем до 500 Ед/л (при норме 200 Ед/л) [29]. При проведении ряда исследований мышц методом магнитно-резонансной томографии было обнаружено, что жировая дегенерация изначально выявляется в следующих мышцах: медиальной икроножной, камбаловидной, передней большеберцовой и глубоком сгибателе пальцев рук. Измене-

ния на томограмме коррелируют с возрастом пациента, количеством СТГ-повторов и степенью выраженности пареза [24, 65]. В настоящее время в клинической практике для диагностики МД1 проведение морфологического исследования биоптата мышцы нецелесообразно ввиду неспецифичности изменений [29].

## Клинические формы

В зависимости от возраста дебюта заболевания и количества СТГ-повторов выделяют врожденную, инфантильную, ювенильную, классическую (взрослую) и форму с поздним дебютом [36] (табл. 1). 50–150 СТГ-повторов обычно выявляются у пациентов с поздней формой (после 40 лет), 50–1000 СТГ-повторов характерны для классической формы, при дебюте в детском возрасте количество СТГ-повторов превышает 800, а при врожденной форме МД1 их количество составляет более 1000 [69] (рис. 1).

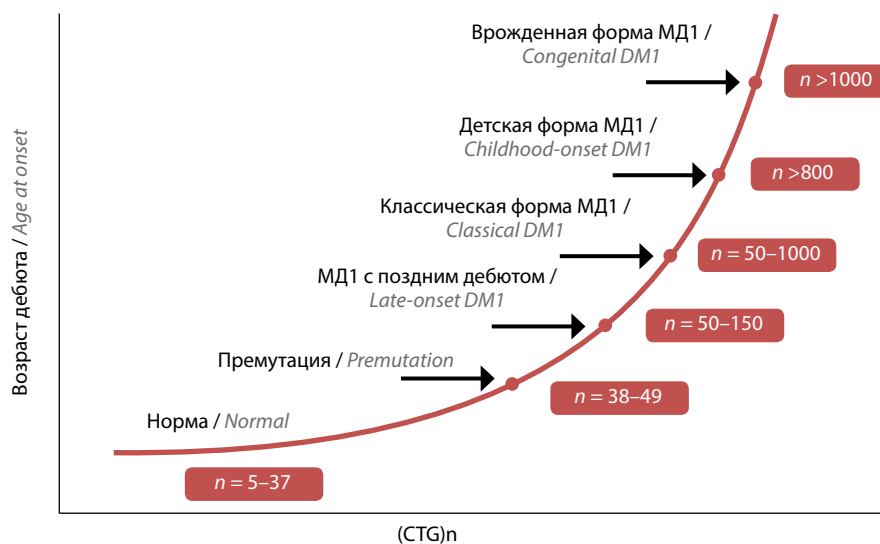
Таблица 1. Возраст дебюта миотонической дистрофии 1-го типа при разных формах

Table 1. Age of onset of myotonic dystrophy type 1 in different forms

Форма миотонической дистрофии 1-го типа Form of myotonic dystrophy type 1	Возраст дебюта Age at onset
Врожденная Congenital	С рождения From birth
Инфантильная Infantile	1–10 лет 1–10 years
Ювенильная Juvenile	10–20 лет 10–20 years
Классическая Classic	20–40 лет 20–40 years
Поздняя Late	После 40 лет After 40 years

Для всех форм характерна мультисистемность, включая вовлечение сердечно-сосудистой, эндокринной, центральной нервной системы, гастроинтестинального тракта, а также офтальмологические нарушения (табл. 2).

**1. Врожденная форма МД1.** Врожденная МД1 — самая тяжелая форма болезни, дебютирующая сразу после рождения [29]. Симптомы заболевания могут проявляться еще до рождения ребенка в виде осложнений течения беременности у матери, таких как повышенный риск развития внематочной беременности, многоводия, предлежания плаценты, преждевременных родов, слабости родовой деятельности. В 37 % случаев мышечная слабость у матери, атония матки и слабая двигательная активность плода могут predisполагать к родоразрешению путем кесарева сечения [43]. Развитие



**Рис. 1.** При миотонической дистрофии 1-го типа (МД1) наблюдается нестабильная экспансия CTG-повторов. Количество CTG-повторов коррелирует с фенотипом заболевания

**Fig. 1.** Unstable expansion of CTG repeats is observed in myotonic dystrophy type 1 (DM1). The number of CTG repeats correlates with the disease phenotype

**Таблица 2.** Клиническая гетерогенность при разных формах дебюта миотонической дистрофии 1-го типа

**Table 2.** Clinical heterogeneity in different forms of myotonic dystrophy type 1

Клинические проявления Clinical manifestations	Врожденная МД1 Congenital DM1	Инфантильная форма МД1 Infantile DM1	Ювенильная форма МД1 Juvenile DM1	Классическая форма МД1 Classical DM1	Поздняя форма МД1 Late-onset DM1
Пренатальные Prenatal	Многоводие Polyhydramnios	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
	Снижение двигательной активности плода Decreased fetal motor activity				
	Преждевременные роды Preterm delivery				
	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly				
Мышечные Muscular	Миотония— (присоединяется после I декады жизни) Myotonia— (develops after the 1 <sup>st</sup> decade of life)	Миотония+ (после I декады жизни) Myotonia+ (develops after the 1 <sup>st</sup> decade of life)	Миотония++ Myotonia++	Миотония+++ Myotonia+++	Миотония может отсутствовать Myotonia may be absent
	Генерализованная мышечная слабость с тенденцией к улучшению после 1-го года жизни Generalized muscle weakness with a tendency to improve after the 1 <sup>st</sup> year of life	Мышечная слабость без четкого паттерна, разной степени выраженности Muscle weakness without a clear pattern of varying severity	Мышечная слабость с тенденцией к дистальному распространению, слабость сгибателей шеи Muscle weakness with a tendency to distal propagation; weak neck flexors	Дистальная мышечная слабость, слабость сгибателей шеи Distal muscle weakness; weak neck flexors	Мышечная слабость отсутствует/выражена минимально None/minimal muscle weakness

Продолжение табл. 2  
Continuation of table 2

Клинические проявления Clinical manifestations	Врожденная МД1 Congenital DM1	Инфантильная форма МД1 Infantile DM1	Ювенильная форма МД1 Juvenile DM1	Классическая форма МД1 Classical DM1	Поздняя форма МД1 Late-onset DM1
	Слабость лицевой мускулатуры Weak facial muscles	Слабость лицевой мускулатуры Weak facial muscles	Слабость лицевой мускулатуры Weak facial muscles	Слабость лицевой мускулатуры Weak facial muscles	Слабость лицевой мускулатуры может отсутствовать Facial muscles may be normal
	Гипо-/арефлексия Hypo-/areflexia	Гипо-/арефлексия Hypo-/areflexia	Гипо-/арефлексия Hypo-/areflexia	Гипо-/арефлексия Hypo-/areflexia	Рефлексы в норме или снижены Normal or reduced reflexes
	Диффузная мышечная гипотрофия Diffuse muscle hypotrophy	Выраженные гипотрофии могут отсутствовать на I—II декаде жизни Pronounced hypotrophy may be absent during the 1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> decades of life	Выраженные гипотрофии могут отсутствовать на I—II декаде жизни Pronounced hypotrophy may be absent during the 1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> decades of life	Дистальные гипотрофии, гипотрофия грудино-ключично-сосцевидной и жевательно-височных мышц Distal hypotrophy, hypotrophy of the sternocleidomastoid and masseter muscles	—
	Диффузная мышечная гипотония Diffuse muscle hypotension	Снижение мышечного тонуса Reduced muscle tone	Снижение мышечного тонуса Reduced muscle tone	Снижение мышечного тонуса Reduced muscle tone	
	Задержка моторного развития Delayed motor development	Задержка моторного развития Delayed motor development	—	—	
	Деформация стоп Foot deformities	Невыраженные деформации стоп Mild foot deformities			
	Артрогрипоз Arthrogryposis	—			
	Контрактуры Contractures				
	Сколиотическая деформация Scoliosis	—			
Зрительные Visual	Врожденная катаракта Congenital cataract	Врожденная катаракта Congenital cataract	Врожденная катаракта Congenital cataract	Ранняя быстро прогрессирующая катаракта (<50 лет) у большинства пациентов Early fast-developing cataract (<50 years old) in most patients	Катаракта (может быть единственным симптомом) Cataract (may be the only symptom)
	Гиперметропия Hypermetropia	Гиперметропия Hypermetropia	Гиперметропия Hypermetropia	—	—

Продолжение табл. 2  
Continuation of table 2

Клинические проявления Clinical manifestations	Врожденная МД1 Congenital DM1	Инфантильная форма МД1 Infantile DM1	Ювенильная форма МД1 Juvenile DM1	Классическая форма МД1 Classical DM1	Поздняя форма МД1 Late-onset DM1
	Астигматизм Astigmatism	Астигматизм Astigmatism	Астигматизм Astigmatism	—	—
	Нарушение остроты зрения Visual acuity disorders	Нарушение остроты зрения Visual acuity disorders	Нарушение остроты зрения Visual acuity disorders		
	Страбизм Strabismus	Страбизм Strabismus	—		
Дыхательные Respiratory	Нарушения дыхания во сне Sleep apnea	Нарушения дыхания во сне Sleep apnea	Нарушения дыхания во сне Sleep apnea	Нарушения дыхания во сне Sleep apnea	Не характерны Not typical
	Рецидивирующие инфекции Recurrent infections	Рецидивирующие инфекции Recurrent infections	—	Рецидивирующие инфекции Recurrent infections	
	Бронхолегочная дисплазия Bronchopulmonary dysplasia	—		Ночная гиповентиляция Nocturnal hypoventilation	
	Аспирационная пневмония Aspiration pneumonia		—		
	Дыхательная недостаточность при рождении Neonatal respiratory failure				
	Легочная гипоплазия Pulmonary hypoplasia				
Желудочно-кишечные Gastrointestinal	Констипация Constipation	Констипация Constipation	Констипация Constipation	Констипация Constipation	Не характерны Not typical
	Рецидивирующая диарея Recurrent diarrhea	Диарея Diarrhea	Диарея Diarrhea	Диарея Diarrhea	
	Колики Colic	Боль в животе Abdominal pain	Боль в животе Abdominal pain	Боль в животе Abdominal pain	
	Дисфагия Dysphagia	Дисфагия Dysphagia	Дисфагия Dysphagia	Дисфагия Dysphagia	
	ГЭРБ, аспирация GERD, aspiration	ГЭРБ GERD	ГЭРБ GERD	Холелитиаз Cholelithiasis	
	Недержание кала Fecal incontinence	Недержание кала Fecal incontinence	—	Мегаколон Megacolon	
	Гастропарез Gastroparesis				
	Вялое сосание при рождении Poor sucking reflex at birth	—	—	—	



Продолжение табл. 2  
Continuation of table 2

Клинические проявления Clinical manifestations	Врожденная МД1 Congenital DM1	Инфантильная форма МД1 Infantile DM1	Ювенильная форма МД1 Juvenile DM1	Классическая форма МД1 Classical DM1	Поздняя форма МД1 Late-onset DM1
Сердечно-сосудистые Cardiovascular	Нарушение проводимости Conduction disorders	Нарушение проводимости Conduction disorders	Нарушение проводимости Conduction disorders	Нарушение проводимости Conduction disorders	Встречаются редко Rare
	Синдром внезапной сердечной смерти Sudden cardiac death	Синдром внезапной сердечной смерти Sudden cardiac death	Синдром внезапной сердечной смерти Sudden cardiac death	Синдром внезапной сердечной смерти Sudden cardiac death	—
	Структурные аномалии, дефекты клапанов Structural anomalies, valve defects	Структурные аномалии, дефекты клапанов Structural anomalies, valve defects	—	—	—
Эндокринные Endocrine	Гипогонадизм Hypogonadism	Гипогонадизм Hypogonadism	Гипогонадизм Hypogonadism	Гипогонадизм Hypogonadism	Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus
	Гипотиреоз Hypothyroidism	Гипотиреоз Hypothyroidism	Гипотиреоз Hypothyroidism	Гипотиреоз Hypothyroidism	—
				Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	
				Гиперпаратиреоз Hyperparathyroidism	
Со стороны центральной нервной системы Central nervous system	Психиатрическая патология (СДВГ, тревога, депрессия) Psychiatric disorders (ADHD, anxiety, depression)	Психиатрическая патология (СДВГ, тревога, алекситимия, фобии) Psychiatric disorders (ADHD, anxiety, alexithymia, phobias)	Психиатрическая патология (СДВГ, тревога, алекситимия, фобии) Psychiatric disorders (ADHD, anxiety, alexithymia, phobias)	Психиатрическая патология (апатия, тревога, депрессия) Psychiatric disorders (apathy, anxiety, depression)	Встречаются редко Rare
	РАС ASD	РАС ASD	РАС ASD	Личностные изменения Personality changes	—
	Гиперсонливость и утомляемость Hypersomnia and fatigue	Гиперсонливость и утомляемость Hypersomnia and fatigue	Гиперсонливость и утомляемость Hypersomnia and fatigue	Гиперсонливость и утомляемость Hypersomnia and fatigue	—
	Повышенная чувствительность к наркозу Hypersensitivity to anesthesia	Синдром периодических движений конечностей во сне Periodic limb movement disorder	Синдром периодических движений конечностей во сне Periodic limb movement disorder	Синдром периодических движений конечностей во сне Periodic limb movement disorder	—
	Нейроэндокринные нарушения Neuroendocrine disorders	Синдром беспокойных ног Restless legs syndrome	Синдром беспокойных ног Restless legs syndrome	Синдром беспокойных ног Restless legs syndrome	—

Продолжение табл. 2  
Continuation of table 2

Клинические проявления Clinical manifestations	Врожденная МД1 Congenital DM1	Инфантильная форма МД1 Infantile DM1	Ювенильная форма МД1 Juvenile DM1	Классическая форма МД1 Classical DM1	Поздняя форма МД1 Late-onset DM1
Когнитивные нарушения Cognitive impairments	Низкий IQ Low IQ	Низкий IQ Low IQ	Сниженный/ нормальный IQ Low/normal IQ	Нормальный IQ Normal IQ	Нормальный IQ Normal IQ
	Диапазон 40—80 Range: 40—80	Диапазон 42—114 Range: 42—114	Нарушение зрительно-пространственного построения Impaired visuospatial construction	Нарушение зрительно-пространственного построения Impaired visuospatial construction	Могут быть легкие когнитивные нарушения Mild cognitive impairments
	В среднем <70 Mean: <70	В среднем 70—80 Mean: 70—80	—	Нарушение высших исполнительных функций Impaired higher-order executive functions	—
		—	—	Снижение памяти Impaired memory	—
Речь Speech	Дизартрия Dysarthria	Дизартрия Dysarthria	Дизартрия Dysarthria	Дизартрия Dysarthria	Может быть легкая дизартрия Mild dysarthria is possible
	Нарушение прикуса Malocclusion	Нарушение прикуса Malocclusion	Нарушение прикуса Malocclusion	Нарушение прикуса Malocclusion	—
	Назолалия Nasolalia	Назолалия Nasolalia	Назолалия Nasolalia	Назолалия Nasolalia	
	Дислалия Dyslalia	Дислалия Dyslalia	—	—	
	Задержка речи Speech delay	Задержка речи Speech delay			
Слух Hearing	Рецидивирующие средние отиты Recurrent otitis media	Нет No	Нет No	Может быть сенсоневральная тугоухость Sensorineural hearing loss is possible	Может быть сенсоневральная тугоухость Sensorineural hearing loss is possible
Кожа Skin	Нет No	Нет No	Нет No	Множественные пиломатрикомы Multiple pilomatrixomas	Множественные пиломатрикомы Multiple pilomatrixomas
				Базальноклеточная карцинома Basal cell carcinoma	Базальноклеточная карцинома Basal cell carcinoma
				Меланома Melanoma	Меланома Melanoma



Окончание табл. 2  
End of table 2

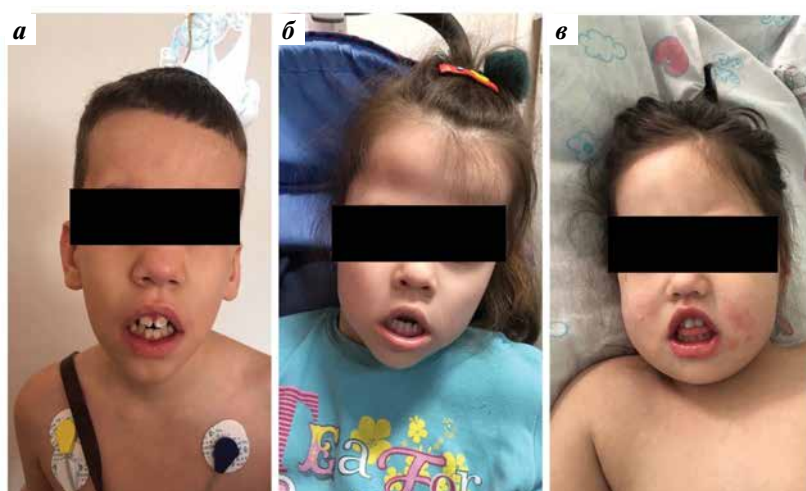
Клинические проявления Clinical manifestations	Врожденная МД1 Congenital DM1	Инфантильная форма МД1 Infantile DM1	Ювенильная форма МД1 Juvenile DM1	Классическая форма МД1 Classical DM1	Поздняя форма МД1 Late-onset DM1
	Нет No	Нет No	Нет No	Андрогенная алопеция Androgenic alopecia	Андрогенная алопеция Androgenic alopecia
				Множественные невусы Multiple nevi	Множественные невусы Multiple nevi
Продолжительность жизни Life expectancy	В среднем 45 лет 45 years on average Смертность на 1-м году жизни >40 % Infant mortality >40 %	В среднем 60 лет 60 years on average	В среднем 60 лет 60 years on average	В среднем 60 лет 60 years on average	Обычно не изменена Not changed usually

**Примечание.** МД1 — миотоническая дистрофия 1-го типа; СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; РАС — расстройство аутистического спектра; IQ — коэффициент интеллекта. Миотония+++ — миотония встречается в большинстве случаев; миотония++ — встречается часто; миотония+ — наблюдается реже, чем при других формах МД1.

**Note.** DM1 — myotonic dystrophy type 1; ADHD — attention deficit hyperactivity disorder; GERD — gastroesophageal reflux disease; ASD — autism spectrum disorder; IQ — intelligence quotient. Myotonia+++ — myotonia develops in most cases; myotonia++ — develops frequently; myotonia+ — develops less frequently than in other forms of DM1.

макроцефалии в III триместре беременности является характерным симптомом врожденной МД1 [59]. При МД1 с дебютом на 1-м месяце жизни на первый план выходит симптомокомплекс вялого ребенка: выраженная диффузная мышечная гипотония, снижение или отсутствие сухо-

жильных рефлексов, дыхательные нарушения и трудности при кормлении [73]. У части пациентов обнаруживаются артрогрипоз и двухсторонняя деформация стоп, которые наряду с мышечной гипотонией могут быть единственными симптомами при легком течении болезни [17].



**Рис. 2.** Особенности фенотипа пациентов с врожденной формой миотонической дистрофии 1-го типа (собственные наблюдения автора): а — пациент А., 9 лет, с преобладанием в клинической картине интеллектуальных и поведенческих нарушений; б — пациентка С., 6 лет, с задержкой психоречевого развития, прооперированной гидроцефалией, тяжелыми двигательными и ортопедическими нарушениями; в — пациентка Г., 3 лет, с задержкой психоречевого развития и офтальмологической патологией

**Fig. 2.** Phenotype features of patients with congenital myotonic dystrophy type 1 (author's own observations): a — patient A., 9 years old, with a predominance of intellectual and behavioral disorders in the clinical picture; б — patient S., 6 years old, with delay mental and speech development, operated on hydrocephalus, severe motor and orthopedic disorders; в — patient G., 3 years old, with delay mental and speech development and ophthalmic pathology

Типичными симптомами при рождении являются слабость лицевой мускулатуры, тихий крик и плач, а также микроаномалии развития (высокое нёбо, птоз, удлиненное лицо, неправильный прикус), атрофия височных мышц, так называемый карповый рот, формирующийся вследствие слабости лицевой мускулатуры и неправильного прикуса (представляет собой деформацию верхней губы по типу инвертированной буквы V) (рис. 2) [51]. При наличии слабости орофарингеальной мускулатуры у новорожденных развивается дисфагия, нередко требующая перевода ребенка на зондовое питание. Дыхательные нарушения встречаются в 50 % случаев [26, 69]. Из-за развития дыхательной недостаточности или синдрома внезапной детской смерти летальность на 1-м году жизни составляет 25–40 % [12, 18]. У выживших детей наблюдается временная стабилизация состояния, и, несмотря на задержку моторного развития, преобладающему большинству доступна функция самостоятельной ходьбы к 18–24 мес [17, 27]. Как и при классической форме МД1, по мере прогрессирования болезни развивается дистальный паттерн распределения мышечной слабости, к 15–20 годам часть пациентов утрачивают амбулаторную функцию. Клиническая миотония — задержка расслабления мышцы после ее произвольного максимального сокращения, а также перкуторная (механическая) миотония — реакция мышцы на удар неврологическим молоточком, проявляющаяся образованием «валика» или «ямки» — отсутствуют в дебюте болезни и обычно выявляются после 10 лет [17].

Наряду с мышечной слабостью у многих детей имеет место задержка психоречевого развития, которая по мере взросления приводит к когнитивным и поведенческим нарушениям [18]. Задержка речевого развития может быть главной и единственной жалобой, с которой родители пациентов обращаются к специалисту [69]. Нарушения психоречевого развития приводят к дезадаптации в более старшем возрасте [27].

**2. Форма МД1 с дебютом в детском возрасте.** Выделяют 2 формы МД1 при дебюте в детском возрасте: инфантильную (в случае, если симптомы развиваются в возрасте от 1 года до 10 лет) и ювенильную (при дебюте болезни в возрасте от 10 до 20 лет) [26]. Важно отметить, что задержка моторного развития и мышечная гипотония встречаются редко, миотония обнаруживается после 10-летнего возраста, а такие симптомы, как задержка психоречевого развития и поведенческие изменения, характерны для большинства детей с МД1 [17].

**Когнитивные и поведенческие нарушения.** У части детей наблюдается снижение уровня интеллекта, но даже при сохранном интеллекте у многих пациентов имеет место нарушение зрительного внимания, зрительно-пространственного построения, письменной и разговорной речи, что приводит к значительным трудностям при обучении. Интеллектуальные нарушения могут варьиро-

вать от легкой до умеренной умственной отсталости. В то время как пациенты с врожденной формой МД1 в 60 % случаев демонстрируют уровень IQ в диапазоне от 40 до 60 (умеренная умственная отсталость), при инфантильной и ювенильной формах этот показатель может достигать 114 (уровень интеллекта выше среднего) [6]. Выявлена обратная корреляция между возрастом дебюта МД1 и уровнем образования. Трудности при обучении в школе испытывают 69–87 % пациентов, при этом 81 % требуется обучение по специализированной образовательной программе [16]. Многими исследователями подтверждена положительная корреляция между выраженностью интеллектуальных нарушений и количеством СТГ-повторов в крови [15, 22, 36].

Помимо когнитивных нарушений у пациентов детского возраста с МД1 часто встречаются психиатрические симптомы, среди которых синдром дефицита внимания и гиперактивности, тревожное расстройство, алекситимия, нарушение социализации и адаптивного поведения, фобии. Синдром дефицита внимания и гиперактивности является одним из самых частых психиатрических заболеваний (17–35 %) и характеризуется нарушением внимания и низким уровнем гиперактивности, при этом дети медлительны и склонны к повышенной сонливости [15, 16]. В 19–25 % случаев у детей с МД1 диагностируются генерализованное тревожное расстройство, сепарационная тревога и специфические фобии [16]. N. Angeard и соавт. (2018) отметили, что частота расстройств аутистического спектра у пациентов с врожденной и детскими формами МД1, по результатам крупных исследований, варьирует от 2,6 до 36 % [6]. Такой широкий диапазон полученных данных обусловлен тем, что лишь у малой части пациентов диагноз расстройства аутистического спектра был поставлен в соответствии с критериями DSM-IV (диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 4-го издания), и большинство детей имели лишь отдельные симптомы.

Помимо когнитивных и психиатрических нарушений для пациентов с МД1 характерны повышенная дневная сонливость и утомляемость, что негативно сказывается на способности к обучению. Данные симптомы вызваны нарушениями сна, в частности синдромом периодических движений конечностей во сне, синдромом беспокойных ног, обструктивным и/или центральным ночным апноэ, иногда нарколепсией, что приводит к нарушению структуры сна и частым пробуждениям [53].

**Нарушения речи.** Наряду с задержкой психоречевого развития у детей возможно изменение артикуляции. Дизартрия, развивающаяся вследствие слабости орофациальной мускулатуры и нарушения прикуса, наблюдается как при врожденной форме, так и при дебюте в детском возрасте и проявляется нарушением произношения билабиальных звуков, межзубной артикуляцией и назолалией [20, 61].

**Желудочно-кишечные нарушения.** Для пациентов с дебютом болезни в детском возрасте характерно вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта. По результатам многоцентрового проспективного исследования, частота развития симптомов поражения желудочно-кишечного тракта значимо не различается среди пациентов с инфантильной и ювенильной формами, однако превышает таковую при врожденной МД1 [7]. Среди желудочно-кишечных нарушений наиболее часто встречаются боль в животе, недержание кала, констипация, дисфагия; несколько реже — гастроэзофагеальный рефлюкс и диарея [27, 63]. Вышеописанные симптомы могут быть следствием миотонии гладкой мускулатуры внутренних органов [57].

**Офтальмологическая патология.** В отличие от взрослых, у пациентов с дебютом МД1 в детском возрасте в начале заболевания катаракта встречается редко, однако такие офтальмологические нарушения, как снижение остроты зрения, астигматизм и гиперметропия, диагностируют у многих детей. Тем не менее А.В. Ekström и соавт. (2010) утверждают, что у 41 % пациентов с врожденной и детскими формами МД1 возможны изменения в хрусталиках, указывающие на раннюю стадию катаракты [19].

**Мышечные симптомы.** Мышечные симптомы не являются доминирующими в клинической картине у детей с МД1, обычно они развиваются по мере прогрессирования болезни и могут отсутствовать вплоть до взрослого возраста [18]. У некоторых пациентов наблюдается быстрое нарастание мышечной слабости во II декаде жизни, нередко приводящее к утрате способности к самостоятельной ходьбе всего за несколько лет. И все же у большинства детей и подростков мышечная слабость остается легковыраженной и не приводит к тяжелой инвалидизации. Для МД1 характерен дистальный паттерн распределения мышечной слабости, но возможно вовлечение проксимальной и аксиальной мускулатуры в дебюте заболевания, что свидетельствует о менее благоприятном прогнозе [26].

Клиническая миотония — не ведущий симптом для детской формы, возможно ее выявление с возраста 5 лет, и к 10 годам она встречается у 75 % пациентов [57]. Клиническая миотония чаще наблюдается у детей с ювенильной формой, мышечная слабость более заметна у пациентов с инфантильной формой МД1 [7].

Такие ортопедические проблемы, как деформации стоп и сколиоз, нередко развиваются у детей на раннем этапе, а контрактуры голеностопных суставов появляются позже по мере прогрессирования болезни [26]. Частота развития осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата достоверно выше среди пациентов с врожденной формой МД1 [27].

Таким образом, при инфантильной и ювенильной форме МД1 на первый план в клинической картине

выходят поведенческие, когнитивные и речевые нарушения, а также дисфункция желудочно-кишечного тракта, в то время как мышечные симптомы могут отсутствовать или присоединяться позже по мере прогрессирования болезни.

**3. Классическая форма МД1.** При классической (взрослой) форме МД1 дебют болезни приходится на возраст от 20 до 40 лет [7]. Помимо классических мышечных проявлений, включающих слабость, гипотрофии и миотонию, у пациентов имеет место поражение многих органов и систем, среди которых описано вовлечение периферической и центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринных органов, а также развитие ранней катаракты.

**Мышечные симптомы.** В клинической картине доминируют мышечная слабость, атрофия дистальных отделов конечностей и миотония. Преимущественно вовлекаются сгибатели пальцев рук, тыльные сгибатели стопы, сгибатели и разгибатели шеи, лицевая мускулатура, в дальнейшем в патологический процесс нередко вовлекаются и проксимальные группы мышц [29]. При осмотре обращают на себя внимание выраженные гипотрофии не только дистальных отделов верхних и нижних конечностей, но и грудинно-ключично-сосцевидных мышц, лицевой мускулатуры, височных и жевательных мышц.

Миотония встречается в различных мышечных группах, но чаще в кистях, жевательных мышцах и языке. Характерен феномен «вбрасывания», т.е. уменьшение выраженности миотонии при повторных мышечных сокращениях. В то же время она может усиливаться под воздействием разных триггеров, например на холоде и на фоне стресса [66]. Необходимо помнить, что на фоне тяжелого пареза и атрофии мышц выраженность миотонии уменьшается.

**Поражение периферических нервов.** Поражение периферических нервов также описано у пациентов с МД1, при этом полинейропатия встречается чаще у пациентов с сопутствующей инсулинорезистентностью, а также дисфункцией щитовидной железы. У пациентов, не имеющих метаболических нарушений, может развиваться сенсорная аксональная полинейропатия, часто протекающая субклинически, выявляемая только при выполнении стимуляционной электромиографии [47]. В настоящее время недостаточно данных, позволяющих точно верифицировать этиологию вовлечения периферических нервов при МД1.

**Когнитивные и эмоциональные нарушения.** Несмотря на то, что МД1 является нервно-мышечной болезнью, вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы доказано многими исследованиями [44, 68]. Помимо когнитивных нарушений, включающих снижение памяти, нарушение зрительно-пространственного построения и высших исполнительных функ-

ций, у многих пациентов наблюдаются эмоциональные и личностные изменения [70]. Клинически значимая апатия, депрессия и тревога выявляются у преобладающего большинства пациентов, при этом симптомы тревоги и депрессии могут отражать адаптационную реакцию в ответ на прогрессирование болезни [60, 67].

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с МД1 могут выявляться такие изменения, как гиперинтенсивность белого вещества в области полюсов височных долей, лобных и теменных долей, а также глобальная кортикальная атрофия, свидетельствующие о поражении центральной нервной системы [45]. Повышение сигнала от белого вещества в T2-режиме может быть ошибочно интерпретировано как очаги демиелинизации, что приводит к назначению нерациональной фармакотерапии и задержке в установлении верного диагноза [37].

**Нарушения сна.** Утомляемость и повышенная дневная сонливость встречаются у 70–80 % пациентов и могут быть первыми симптомами при классической форме МД1, и значимо снижать качество жизни пациентов [14, 55, 64]. В развитие данных симптомов, помимо слабости дыхательной мускулатуры, вносят вклад нарушения сна в виде центрального ночного апноэ, обструктивного апноэ сна, ночной гиповентиляции, а также двигательных нарушений во сне: синдрома беспокойных ног и периодических движений конечностей во сне [56, 71]. Настороженность о вышеописанных симптомах крайне важна в связи с их потенциальной курабельностью; так, использование неинвазивной вентиляции легких позволяет купировать симптомы обструктивного апноэ сна, а применение дофаминергических препаратов — уменьшить степень выраженности синдрома беспокойных ног.

**Сердечно-сосудистые нарушения.** Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы наряду с дыхательной недостаточностью являются ведущими причинами смерти у пациентов при классической форме МД1 [8]. Кардиологические симптомы обычно проявляются в виде прогрессирующей атриовентрикулярной блокады, несколько реже — дисфункции синусового узла, желудочковой и предсердной фибрилляции и трепетания предсердий [28, 50]. Возможно наличие у пациентов электрокардиографических отклонений, например удлинения интервалов PR-, QRS- и QT, не сопровождающихся клинической симптоматикой. Такие бессимптомные нарушения нередко являются причиной синдрома внезапной сердечной смерти [31]. Регулярное проведение холтеровского мониторирования электрокардиограммы позволяет на ранних этапах диагностировать нарушения ритма и провести мероприятия, которые позволят снизить риск развития возможных осложнений.

**Офтальмологическая патология.** Ранняя передняя или задняя субкапсулярная катаракта по типу «новогод-

ней елки» (“Christmas tree”), развивающаяся в возрасте до 50 лет, является характерным признаком болезни. Такое название она получила из-за множественных разноцветных переливающихся включений, локализующихся преимущественно в задней капсуле хрусталика [45]. Важно отметить, что данные изменения выявляются при офтальмологическом осмотре с помощью щелевой лампы, в то время как при прямой офтальмоскопии их можно не увидеть [66]. Катаракта довольно быстро прогрессирует, часто есть необходимость проведения хирургического лечения по замене хрусталика в течение нескольких лет после появления первых симптомов.

**Желудочно-кишечные нарушения.** Нередко у пациентов с МД1 наблюдаются изменения в лабораторных показателях, в частности повышения уровней аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, обычно не превышающие норму в 2–3 раза. Предполагается, что повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы вызвано сокращениями желчных каналов и протоков. Задержка опорожнения желчного пузыря может увеличить риск образования желчных камней [66]. Чередование запоров, вздутия живота и диареи — частый симптом у пациентов с МД1 [48]. Дисфагия, развивающаяся вследствие снижения глотательного рефлекса и моторики пищевода, приводит к повышению риска аспирации. В сочетании со слабостью дыхательной мускулатуры это влечет появление рецидивирующих пневмоний и повышенного риска смерти. Мегаколон с развитием кишечной непроходимости, заворота и разрыва кишечника является серьезным и опасным для жизни осложнением [69].

**Поражение кожи.** Тщательный осмотр кожных покровов пациента может помочь в диагностике МД1. У пациентов с МД1 встречаются патогномоничные кожные изменения — множественные пиломатриксомы — доброкачественные опухоли придатков волосяного матрикса, представляющие собой плотные узелки на голове и шее, которые являются самой частой доброкачественной опухолью и могут служить ранним специфическим маркером МД1 [21, 33, 72]. Большое количество невусов коррелирует с большим количеством СТГ-повторов [13]. Также при осмотре можно обнаружить очаговый гипергидроз, фолликулярный гиперкератоз, раннюю андрогенную алопецию, трихокинез, себорейный дерматит, гиперпигментные пятна и раннюю седину [11].

**Эндокринные нарушения.** Для МД1 характерен ряд эндокринологических нарушений: инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, гипогонадизм, нарушение функции щитовидной и паращитовидной железы, а также дефицит витамина D. E. Passeri и соавт. (2013) сообщают о вовлечении по крайней мере 1 органа эндокринной системы у 44 % пациентов на исходном уровне и у 84 % пациентов через 8 лет [46].



Неконтролируемый сахарный диабет может усугубить имеющуюся клиническую картину вследствие развития диабетической полинейропатии, которая в свою очередь приводит к усилению неустойчивости при ходьбе и чувствительным нарушениям в дистальных отделах конечностей, нейропатическому болевому синдрому [69]. Гиперпаратиреоз может потенцировать имеющуюся у пациентов с МД1 утомляемость и мышечную слабость. Гипогонадизм проявляется эректильной дисфункцией, низким уровнем тестостерона и атрофией яичек у мужчин, у женщин — нарушением менструального цикла, привычным невынашиванием беременности, ранним климаксом [62]. Прогрессирующая атрофия яичек является характерным признаком болезни и встречается в 80 % случаев. Гистологические изменения включают гиалинизацию, атрофию, фиброз семенных канальцев и снижение количества сперматозоидов. Олигоспермия и азооспермия выявляются у 73 % пациентов с МД1 [34].

**Онкологические заболевания.** У пациентов с МД1 выше риск развития базальноклеточной карциномы и меланомы, чем в общей популяции [40, 68]. По результатам крупных эпидемиологических исследований, МД1 является первой болезнью экспансии, при которой доказана предрасположенность к развитию рака [1]. Наиболее часто сообщается о развитии рака щитовидной железы, органов репродуктивной системы (яичек, предстательной железы и эндометрия) и колоректального рака [29].

Таким образом, для классической формы МД1 в равной степени характерно наличие как мышечных симптомов, так и вовлечения многих органов и систем.

**4. Форма МД1 с поздним дебютом.** Данная форма дебютирует после 40 лет и характеризуется довольно мягким фенотипом и благоприятным прогнозом. Нередко единственным симптомом болезни может быть ранняя катаракта или фронтальная алопеция при отсутствии каких-либо мышечных симптомов. В случае, если мышечная слабость и миотония развиваются, они не приводят к тяжелой инвалидизации пациентов и часто остаются незамеченными. Продолжительность жизни при МД1 с поздним дебютом обычно не изменена, в отличие от пациентов с врожденной, детской и взрослой формами МД1, чья продолжительность жизни составляет 45–60 лет [26]. Однако необходимо помнить о возможности развития нарушения сердечной проводимости даже при мягкой форме заболевания.

### Обсуждение

Несмотря на то, что МД1 является одной из самых распространенных нервно-мышечных болезней среди общей популяции в мире, существует проблема ее низкой выявляемости, особенно среди детей. Данная проблема отчасти обусловлена гетерогенностью клинической симптоматики, мультисистемностью и особенностями

дебюта МД1 при разных формах. Низкая выявляемость МД1 среди детского населения обусловлена отсутствием в дебюте болезни классических проявлений, присущих взрослой форме. Такие дети наблюдаются с задержкой психоречевого развития, расстройствами аутистического спектра и другими поведенческими нарушениями у детских психиатров. Трудности диагностики МД1 у пациентов 1-го года жизни могут быть связаны с неспецифическим симптомокомплексом «вялого ребенка», который наблюдается при большом количестве других нозологий. Также волнообразное течение болезни с первым пиком дебюта на 1-м месяце жизни с последующим наступлением временной стабилизации состояния приводит к задержке установления диагноза. У детей с врожденной формой болезни имеются вышеописанные фенотипические особенности, при наличии которых МД1 будет первым заболеванием в списке дифференциального диагноза «вялого ребенка»; для МД1 ключевым часто является осмотр матери ребенка. Также при классической форме у пациентов развиваются преимущественно дистальный периферический тетрапарез и слабость сгибателей шеи, а при дебюте болезни в детском возрасте мышечная слабость может отсутствовать или быть выраженной незначительно. Миотония, встречающаяся у преобладающего большинства пациентов с классической формой болезни, у детей, как правило, отсутствует примерно до 10-летнего возраста. Катаракта, являющаяся самым частым соматическим симптомом у взрослых пациентов, при детских формах болезни встречается редко.

Затрагивая тему генетической диагностики, необходимо отметить, что преобладающее большинство лабораторий в России используют трехпраймерную полимеразную цепную реакцию, с помощью которой можно подтвердить диагноз. Использование количественного метода блот-гибридизации позволяет посчитать точное количество СТГ-повторов, что является актуальным для болезней экспансии. Хорошо известно, что для таких болезней характерен феномен антиципации. Зная точное количество СТГ-повторов, можно предположить примерный возраст дебюта МД1 и оценить прогноз. Хотя большинство публикаций указывают на положительную корреляцию между количеством СТГ-повторов и тяжестью течения болезни, в некоторых отдельных случаях выявлено несоответствие данной закономерности. С прогностической точки зрения и для выявления возможных, описанных ранее в разных исследованиях несоответствий важно определение точного количества СТГ-повторов у популяции российских пациентов с МД1.

Особое социальное значение имеет создание и поддержание регистра пациентов с МД1, а также объединение пациентов и их семей в пациентские сообщества. Создание подобных организаций позволит обеспечить коммуникацию между семьями, повысить осведомлен-

ность о течении болезни, возможных осложнениях МД1 и способах их предотвращения как у пациентов, так и у медицинских сообществ, а также улучшить качество оказываемой медицинской помощи и повысить качество жизни пациентов с МД1. Сейчас в мире несколькими ведущими лабораториями ведется разработка патогенетической терапии, включающей 3 подхода: создание малых молекул, создание препаратов на основе антисмысловых олигонуклеотидов и заместительную генную терапию; часть препаратов проходят II и III фазу клинических испытаний. В связи с этим ожидаются значительные изменения в подходах к терапии МД1 уже через несколько лет.

### Заключение

Миотоническая дистрофия 1-го типа характеризуется выраженной гетерогенностью симптоматики; клиническая картина при врожденной форме, форме с дебютом в детском возрасте и классической форме

значительно различается. Если для взрослой формы МД1 характерен классический фенотип заболевания в виде преобладания в клинической картине мышечных симптомов, то для инфантильной и ювенильной форм на первый план выходят интеллектуальные и поведенческие нарушения, в то время как миотония и мышечная слабость менее выражены. Также можно наблюдать вариабельность прогноза при различных формах МД1: при врожденной форме смертность вследствие дыхательной недостаточности или синдрома внезапной детской смерти наблюдается почти у половины пациентов, в то время как у пациентов с поздним дебютом болезни продолжительность жизни, как правило, не изменена. Таким образом, осведомленность врачей разных специальностей о клиническом полиморфизме МД1 необходима для ранней диагностики и внедрения мультидисциплинарного подхода ведения пациентов для улучшения прогноза и повышения качества их жизни.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Забненкова В.В., Галеева Н.М., Чухрова А.Л. и др. Миотонические дистрофии 1-го и 2-го типа: 15-летний опыт ДНК-диагностики в ФГБНУ МГНЦ ФАНО России. Медицинская генетика 2018;17(12):44–51. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.12.44-51 Zabnenkova V.V., Galeeva N.M., Chukhrova A.L. et al. Myotonic dystrophies 1 and 2: fifteen years of experience of DNA diagnostics at FSBI RCMG. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2018;17(12):44–51. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2018.12.44-51
2. Иванова Е.О., Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю. и др. Миотоническая дистрофия: генетика и полиморфизм клинических проявлений. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2019;13(1):15–25. DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.2 Ivanova E.O., Moskalenko A.N., Fedotova E.Yu. et al. Myotonic dystrophy: genetics and clinical polymorphism. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2019;13(1):15–25. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.2
3. Ноговицына А.Н. 20 лет медико-генетической службе Республики Саха (Якутия). Якутский медицинский журнал 2009;2(26):10–3. Nogovitsyna A.N. 20<sup>th</sup> anniversary of medical genetics in RS (Yakutia). Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal 2009;2(26):10–3. (In Russ.)
4. Сайфуллина Е.В., Мухаметова Р.Р., Магжанов Р.В. и др. Анализ статистики диагностики миотонической дистрофии и типа в Башкортостане. Медицинский вестник Башкортостана 2016;6(66):28–31. Saifullina E.V., Mukhametova R.R., Magzhanov R.V. et al. Analysis of primary diagnosis of myotonic dystrophy type I in the republic of Bashkortostan. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan 2016;6(66):28–31. (In Russ.)
5. Alsaggaf R., Diane Marie M., Min Z. et al. Cancer risk in myotonic dystrophy type I: evidence of a role for disease severity. JNCI Cancer Spectr 2018;2(4):1–7. DOI: 10.1093/jncics/pky052
6. Angeard N., Huerta E., Jacquette A. et al. Childhood-onset form of myotonic dystrophy type 1 and autism spectrum disorder: Is there comorbidity? Neuromusc Disord 2018;3(28):216–21. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.12.006
7. Antonio M., Dogan C., Hamroun D. et al. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. Rev Neurol 2016;10(172):572–80. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.08.003
8. Ballester-Lopez A., Koehorst E., Linares-Pardo I. et al. Preliminary findings on CTG expansion determination in different tissues from patients with DM type1. Genes (Basel) 2020;11(11):1–8. DOI: 10.3390/genes11111321
9. Bucci E., Testa M., Licchelli L. A 34-year longitudinal study on long-term cardiac outcomes in DM1 patients with normal ECG at baseline at an Italian clinical centre. J Neurol 2018;4(265):885–95. DOI: 10.1007/s00415-018-8773-3
10. Cabada T., Díaz J., Iridoy M. et al. Longitudinal study in patients with myotonic dystrophy type 1: correlation of brain MRI abnormalities with cognitive performances. Neuroradiology 2021;63(7):1019–29. DOI: 10.1007/s00234-020-02611-9
11. Campanati A., Giannoni M., Buratti L. et al. Skin features in myotonic dystrophy type 1: An observational study. Neuromusc Disord 2015;5(25):409–13. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.02.013
12. Campbell C., Sherlock R., Jacob P. et al. Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation duration and outcome. Pediatrics 2004;113(4):811–6. DOI: 10.1542/peds.113.4.811
13. Campione E., Botta A., Prete M.D. et al. Cutaneous features of myotonic dystrophy types 1 and 2: Implication of premature aging and vitamin D homeostasis. Neuromusc Disord 2017;2(27):163–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.11.004
14. Dauvilliers Y.A., Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. Sleep Med Rev 2012;6(16):539–45. DOI: 10.1016/j.smrv.2012.01.001
15. Douniol M., Jacquette A., Cohen D. et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. Devel Med Child Neurol 2012;10(54):905–11. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04379.x
16. Douniol M., Jacquette A., Guile J.M. et al. Psychiatric and cognitive phenotype in children and adolescents with myotonic dystrophy.



- Eur Child Adolesc Psychiatry 2009;12(18):705–15. DOI: 10.1007/s00787-009-0037-4
17. Echenne B., Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy. Handbook of Clin Neurol 2013;113:1387–93. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00009-5
18. Echenne B., Rideau A., Roubertie A. et al. Myotonic dystrophy type I in childhood. Long-term evolution in patients surviving the neonatal period. Eur J Paediatr Neurol 2008;3(12):210–23. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.07.014
19. Ekström A.B., Tulinius M., Sjöström A. et al. Visual function in congenital and childhood myotonic dystrophy type 1. Ophthalmology 2010;5(117):976–82. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.055
20. Fontinha C., Engvall M., Sjögreen L. et al. Occlusal traits and longitudinal dental changes in children and adolescents with congenital or childhood onset myotonic dystrophy. Eur J Orthodontics 2020;1–7. DOI: 10.1093/ejo/cjaa068
21. Gadalla S.M.J.E., Hilbert W.B. Pigmentation phenotype, photosensitivity and skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy. Eur J Neurol 2017;5(24):713–8. DOI: 10.1111/ene.13276
22. Gagnon C., Kierkegaard M., Blackburn C. et al. Participation restriction in childhood phenotype of myotonic dystrophy type 1: a systematic retrospective chart review. Dev Med Child Neurol 2017;3(59):291–6. DOI: 10.1111/dmcn.13282
23. Hahn C., Salajegheh M.K. Myotonic disorders: A review article. Iran J Neurol 2016;15(1):46–53.
24. Heskamp L., Nimwegen M., Ploegmakers M.J. et al. Lower extremity muscle pathology in myotonic dystrophy type 1 assessed by quantitative MRI. Neurology 2019. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007648
25. Hilbert J.E., Ashizawa T., Day J.W. et al. diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. J Neurol 2013;260(10). DOI: 10.1007/s00415-013-6993-0
26. Ho G., Cardamone M., Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. World J Clin Pediatr 2015;4(4):66. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i4.66
27. Ho G., Carey K.A., Cardamone M. et al. Myotonic dystrophy type 1: Clinical manifestations in children and adolescents. Arch Dis Child 2019;1(104):48–52. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314837
28. Itoh H., Hisamatsu T., Tamura T. et al. Cardiac conduction disorders as markers of cardiac events in myotonic dystrophy type 1. J Am Heart Assoc 2020;17(9):e015709. DOI: 10.1161/JAHA.119.015709
29. Johnson N.E. Myotonic muscular dystrophies. Continuum Lifelong Learn Neurol 2019;6(25):1682–95. DOI: 10.1212/CON.0000000000000793
30. Johnson N.E., Butterfield R.J., Mayne K. et al. Population-based prevalence of myotonic dystrophy type 1 using genetic analysis of statewide blood screening program. Neurology 2021;96(7):e1045–e1053. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011425
31. Joosten I.B.T., Lohuizen R.V., Uijl D.W. et al. Electrocardiographic predictors of infrahisian conduction disturbances in myotonic dystrophy type 1. Europace 2021;2(23):298–304. DOI: 10.1093/europace/eaab256
32. Joosten I.B.T., Hellebrekers D.M.E.I., Greef B.T.A. et al. Parental repeat length instability in myotonic dystrophy type 1 pre- and post-mutations. Eur J Hum Genet 2020;28(7):956–62. DOI: 10.1038/s41431-020-0601-4
33. Kentley J., Nasir S., Lloyd K. et al. Multiple pilomatrixomas as a presentation of myotonic dystrophy. Clin Exp Dermatol 2019;44(4):e149–e150. DOI: 10.1111/ced.13946
34. Kim W., Jeong J.Y., Doo S.W. et al. Myotonic dystrophy type 1 presenting as male infertility. Korean J Urol 2012;53(2):134–6. DOI: 10.4111/kju.2012.53.2.134
35. Labayru G., Aliri J., Zulaica M. et al. Age-related cognitive decline in myotonic dystrophy type 1: An 11-year longitudinal follow-up study. J Neuropsychol 2020;1(14):121–34. DOI: 10.1111/jnp.12192
36. Lagrue E., Dogan C., De Antonio M. et al. A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management. Neurology 2019;8(92):E852–E865. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006948
37. Leddy S., Serra L., Esposito D. et al. Lesion distribution and substrate of white matter damage in myotonic dystrophy type 1: Comparison with multiple sclerosis. NeuroImage 2021;102562:29. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.102562
38. Lindberg C., Bjerkne F. Prevalence of myotonic dystrophy type 1 in adults in western Sweden. Neuromusc Disord 2017;27(2):159–62. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.12.005
39. Liu J., Guo Z.N., Yan X.L. et al. Brain pathogenesis and potential therapeutic strategies in myotonic dystrophy type 1. Front Aging Neurosci 2021;13:786. DOI: 10.3389/fnagi.2021.755392
40. Marcovala J., Olivé M., Bonfill-Ortía M. et al. Cutaneous neoplasms in myotonic dystrophy type 1. Dermatology 2016;232(6):700–3. DOI: 10.1159/000456074
41. Mathieu J., Prévost C. Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: a 25-year population-based study. Neuromusc Disord 2012;22(11):974–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.05.017
42. Morales F., Couto J.M., Higham C.F. et al. Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity. Hum Mol Genet 2012;16(21):3558–67. DOI: 10.1093/hmg/dds185
43. Morton A. Myotonic disorders and pregnancy. Obstet Med 2020;13(1):14–9. DOI: 10.1177/1753495X18824238
44. Okkersen K., Buskes M., Groenewoud J. et al. The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1: A systematic review and meta-analysis. Elsevier Ltd, 2017. Pp. 143–155. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.08.008
45. Pagoulatos D., Kapsala Z., Makri O.E. et al. Christmas tree cataract and myotonic dystrophy type 1. Eye (Basingstoke) 2018;11(32):1794, 1795. DOI: 10.1038/s41433-018-0161-9
46. Passeri E., Bugiardini E., Sansone V.A. et al. Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies. J Neurol Sci 2013;331(1–2):132–5. DOI: 10.1016/j.jns.2013.06.008
47. Peric S., Stojanovic V.R., Nikolic A. et al. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 1. Neurol Res 2013;4(35):331–5. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000144
48. Perna A., Maccora D., Rossi S. et al. High prevalence and gender-related differences of gastrointestinal manifestations in a cohort of DM1 patients: A perspective, cross-sectional study. Front Neurol 2020;11:1–9. DOI: 10.3389/fneur.2020.00394
49. Pešović J., Perić S., Brkušanić M. et al. Molecular genetic and clinical characterization of myotonic dystrophy type 1 patients carrying variant repeats within DMPK expansions. Neurogenetics 2017;4(18):207–18. DOI: 10.3390/ijms23010354
50. Petri H., Vissing J., Witting N. et al. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. Int J Cardiol 2012;160(2):82–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.08.037
51. Prasad M., Glueck M., Ceballos-Saenz D. et al. A phenotypic description of congenital myotonic dystrophy using PhenoStacks. Neuromusc Dis 2019;3(6):341–7. DOI: 10.3233/JND-180345
52. Pratte A., Prévost C., Puymirat J. et al. Anticipation in myotonic dystrophy type 1 parents with small CTG expansions. Am J Med Genet Part A 2015;167(4):708–14. DOI: 10.1002/ajmg.a.36950
53. Quera Salva M.A., Blumen M., Jacquette A. et al. Sleep disorders in childhood-onset myotonic dystrophy type 1. Neuromusc Dis 2006;9–10(16):564–70. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.06.007
54. Radhika A.G., Vaid N.B., Radhakrishnan G. et al. Myotonic dystrophy with pregnancy. J Indian Med Assoc 2007;105(5):269–70.
55. Romigi A., Albanese M., Liguori C. et al. Sleep-wake cycle and daytime sleepiness in the myotonic dystrophies. J Neurodegenerative Dis 2013;1–13. DOI: 10.1155/2013/692026

56. Romigi A., Izzi F., Pisani V. et al. Sleep disorders in adult-onset myotonic dystrophy type 1: A controlled polysomnographic study. *Eur J Neurol* 2011;9(18):1139–45. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03352.x
57. Sansone V.A. The dystrophic and nondystrophic myotonias. *Continuum Lifelong Learn Neurol* 2016;6(22):1889–915. DOI: 10.1212/CON.0000000000000414
58. Savić Pavičević D., Miladinović J., Brkušanić M. et al. Molecular genetics and genetic testing in myotonic dystrophy type 1. *BioMed Res Int* 2013;1–13. DOI: 10.1155/2013/391821
59. Shinar S., Balakumar P., Shah V. et al. Fetal macrocephaly: A novel sonographic finding in congenital myotonic dystrophy. *AJP Rep* 2020;10(3):294–9. DOI: 10.1055/s-0040-1716742
60. Simoncini C., Spadoni G., Lai E. et al. Central nervous system involvement as outcome measure for clinical trials efficacy in myotonic dystrophy type 1. *Front Neurol* 2020;(11):1–16. DOI: 10.3389/fneur.2020.00624
61. Sjögren L., Mårtensson Å., Ekström A. B. Speech characteristics in the congenital and childhood-onset forms of myotonic dystrophy type 1. *Int J Lang Comm Disord* 2018;3(53):576–83. DOI: 10.1111/1460-6984.12370
62. Spaziani M., Semeraro A., Bucci E., et al. Hormonal and metabolic gender differences in a cohort of myotonic dystrophy type 1 subjects: a retrospective, case-control study. *J Endocrinol Invest* 2020;43(5):663–75. DOI: 10.1007/s40618-019-01156-w
63. Stokes M., Varughese N., Iannaccone S. et al. Clinical and genetic characteristics of childhood-onset myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2019;6(60):732–8. DOI: 10.1002/mus.26716
64. Subramony S.H., Wymer J.P., Pinto B.S. et al. Sleep disorders in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2020;3(62):309–20. DOI: 10.1002/mus.26866
65. Sugie K., Sugie M., Taoka T. et al. Characteristic MRI findings of upper limb muscle involvement in myotonic dystrophy type 1. *PLoS One* 2015;10(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0125051
66. Thornton C.A. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin* 2014;32(3):705–19. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.011
67. Velden B.G., Okkersen K., Kessels R.P. et al. Affective symptoms and apathy in myotonic dystrophy type 1 a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019;250:260–9. DOI: 10.1016/j.jad.2019.03.036
68. Wang Y., Pfeiffer R.M., Alsagoff R., et al. Risk of skin cancer among patients with myotonic dystrophy type 1 based on primary care physician data from the U.K. Clinical Practice Research Datalink. *Int J Cancer* 2018;142(6):1174–81. DOI: 10.1002/ijc.31143
69. Wönniger S., Montagnese F., Schoser B. Core clinical phenotypes in myotonic dystrophies. *Front Neurol* 2018;9:1–9. DOI: 10.3389/fneur.2018.00303
70. Woo J., Lee H.W., Park J.S. Differences in the pattern of cognitive impairments between juvenile and adult onset myotonic dystrophy type 1. *J Clin Neurosci* 2019;68:92–6. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.07.029
71. Yu H., Laberge L., Jausent I. et al. Daytime sleepiness and REM sleep characteristics in myotonic dystrophy: A case-control study. *Sleep* 2011;2(34):165–70. DOI: 10.1093/sleep/34.2.165
72. Zampetti A., Silvestri G., Manco S. et al. Dysplastic nevi, cutaneous melanoma, and other skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy type 1: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2015;1(72):85–91. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.09.038
73. Zapata-Aldana E., Ceballos-Sáenz D., Hicks R. et al. Prenatal, neonatal, and early childhood features in congenital myotonic dystrophy. *Neuromusc Dis* 2018;3(5):331–40. DOI: 10.3233/JND-170277

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.К. Ерохина / E.K. Erokhina: <https://orcid.org/0000-0002-9617-1706>  
 Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>  
 Д.В. Володавец / D.V. Vladavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию данных детей.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** Parents of the patients signed informed consent for the publication of the data of their children.

**Статья поступила:** 11.10.2022. **Принята к публикации:** 15.02.2023.  
**Article submitted:** 11.10.2022. **Accepted for publication:** 15.02.2023.