

Миотонические дистрофии 1 и 2 типа: 15-летний опыт ДНК-диагностики в ФГБНУ МГНЦ ФАНО России

Забненкова В.В., Галеева Н.М., Чухрова А.Л., Руденская Г.Е., Поляков А.В.

ФГБНУ Медико-генетический научный центр
115522, Россия, Москворечье, 1. V_Zabnenkova@dnalab.ru

Миотоническая дистрофия (МД) — самая частая форма мышечных дистрофий среди взрослых, характеризующаяся прогрессирующей миопатией, миотонией, мультиорганным вовлечением. Выделяют две формы — МД 1 и 2 типа. Оба заболевания наследуются аутосомно-доминантно и являются болезнями экспансии. МД1 обусловлена увеличением числа повторов СТГ в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK* на хромосоме 19, МД2 — увеличением числа повторов ССТГ в интроне 1 гена *ZNF9* на хромосоме 3. Для МД1 характерен феномен антиципации, для МД2 — нет. В последнее время активно проводится поиск факторов, модифицирующих течение заболевания. В настоящем исследовании проанализирована выборка больных с диагнозом «миотоническая дистрофия», диагностированных в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ в период с 2002 по начало 2018 года. Выявлены тенденции влияния пола на тяжесть течения заболевания. Установлена доля МД2 среди российских больных. Она составила 17%. Ранее считалось, что эта форма очень редка.

Ключевые слова: миотоническая дистрофия, ген *DMPK*, ген *ZNF9*, болезни экспансии.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Myotonic dystrophies 1 and 2: fifteen years of experience of DNA diagnostics at FSBI RCMG

Zabnenkova V.V., Galeeva N.M., Chukhrova A.L., Rudenskaya G.E., Polyakov A.V.

Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics, 115522, Russian Federation, Moscow, Moscvorechie, 1, V_Zabnenkova@dnalab.ru

Myotonic dystrophy (MD) is a common form of muscular dystrophy in adults with autosomal dominant inheritance, characterized by progressive myopathy, myotonia, multiorgan involvement. There are two types of the disease: myotonic dystrophies 1 and 2. Both types are repeat expansion diseases. MD1 is caused by an increase CTG-repeats in the 3'-untranslated region of the *DMPK* gene on chromosome 19, MD2 — by an increase of CCTG-repeats in intron 1 of the *ZNF9* gene on chromosome 3. The phenomenon of anticipation is described for myotonic dystrophy type 1 but not for MD2. Modifying factors are being searched actively in recent years. A sample of FSBI RCMG patients with clinical diagnosis «myotonic dystrophy» was analyzed in this study. Tendencies of the influence of gender as a modifier of the disease severity have been revealed. The proportion of MD2 in the myotonic dystrophies among Russian patients has been established as 17%. Earlier it was supposed that this form might be very rare.

Key words: myotonic dystrophy, *DMPK* gene, *ZNF9* gene, repeat expansion diseases.

Введение

Миотонические дистрофии (МД) представляют собой аутосомно-доминантные мультисистемные заболевания с общей группой симптомов: миотонией, мышечной дистрофией, нарушением сердечной проводимости, катарактой и эндокринными нарушениями.

Впервые классический тип МД был описан в 1909 году немецким врачом Штейнертом и его английскими коллегами — докторами Баттенем и Гиббом, и назван болезнью Штейнерта (ОМIM 160900). Позже, в 1912 году, когда была выявлена высокая частота семейных случаев катаракты при МД, стало понятно, что это мультисистемное заболевание. В 1992 году идентифицирован ген, обуславливающий развитие МД, представленной Штейнертом. В основе заболевания лежит увеличение числа тринуклеотидных повторов СТГ

в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK* (dystrophin protein kinase gene, локус 19q13.3, ОМIM 605377), кодирующего киназу, экспрессирующуюся в скелетной мускулатуре [1]. Однако в 1994 году было описано другое мультисистемное заболевание, клинически схожее с болезнью Штейнерта, но с преобладанием слабости проксимальной мускулатуры. Кроме того, у больных отсутствовала экспансия СТГ-повторов в гене *DMPK*. Эту форму назвали проксимальной миотонической миопатией или ПРОММ (ОМIM 602668) [2]. В 2001 году была открыта молекулярно-генетическая причина заболевания — экспансия четырехнуклеотидного повтора ССТГ в первом интроне гена *ZNF9* (zinc finger protein gene 9, локус 3q21.3, ОМIM 116955) [3]. Позже Международный консорциум по миотонической дистрофии предложил новую номенклатуру [4]. Так, все

формы классической МД, описанной Штейнертом и обусловленной мутацией в гене *DMPK* на хромосоме 19, отнесли к МД 1 типа (МД1), а остальные проксимальные формы с поздним началом, вызванные экспансией в гене *ZNF9* на хромосоме 3, — к МД 2 типа (МД2).

Клинические проявления

Фенотипически можно выделить несколько форм МД1 [5–8]:

- врожденная: дебют с рождения, характеризуется гипотонией с младенчества, дыхательными нарушениями, неспособностью к обучению, кардиореспираторными осложнениями;

- детская: начало в возрасте от 1 до 10 лет, отмечают слабость лицевых мышц, миотония, низкий IQ, нарушения сердечной проводимости, социально-психологические проблемы;

- взрослая классическая форма: дебют в диапазоне 10–30 лет, диагностируются мышечная слабость, амиотрофия, миотония, катаракта, нарушения сердечной проводимости, инсулин-резистентность, дыхательные нарушения, облысение;

- МД с поздним началом/асимптоматическая: развивается в возрасте 20–70 лет, характеризуется мягкой миотонией, катарактой [9].

Для МД2 характерно позднее начало, как правило, на третьей декаде жизни. Основными проявлениями МД2 являются миотония и мышечная слабость, выраженная в проксимальной мускулатуре. С возрастом развиваются катаракта, эндокринные нарушения. У больных МД2 по сравнению с МД1 чаще встречается сахарный диабет 2 типа. Несмотря на то, что нарушения сердечной проводимости более характерны для МД1, при МД2 также необходимо наблюдать за сердечной деятельностью [4, 10–11].

В табл. 1 представлены основные клинические проявления МД 1 и 2 типов.

Генетическая причина

Оба типа МД являются болезнями экспансии.

МД1 вызвана динамической мутацией в гене *DMPK*, локализованном на хромосоме 19. СТG-повтор находится в 3'-нетранслируемой области гена и характеризуется высокой нестабильностью. Для МД1 характерен феномен антиципации: увеличение числа повторов при передаче следующему поколению [12]. При этом заболевании ярко выражена фенотипическая корреляция: возраст и тяжесть течения зависят от числа повторов. Этим объясняется широкая вариабельность форм МД1 [13]. Вариантом нормы считается от 5 до 34 СТG-повторов, 35–49 повторов относят к состоянию премутации. Носители таких аллелей бессимптомны, но риск развития заболевания у их потомства высок, что объясняется высокой нестабильностью премутантных аллелей и возможностью увеличения числа повторов до патогенного при передаче от родителей детям. В большинстве таких случаев заболевание развивается, если носителем премутантного аллеля является отец, что составляет более 70% случаев [14]. 50–100 СТG-повторов дают позднюю или асимптоматическую форму заболевания. При числе повторов от 50 до 1000 наблюдаются классическая и детская формы МД1. Врожденная МД1 развивается при числе повторов более 1000 и в большинстве случаев возникает при передаче мутантного аллеля от матери.

МД2 обусловлена экспансией ССТG-повтора в первом интроне гена *ZNF9* на хромосоме 3. В этом регионе расположен сложный комплекс (TG)*l*(TCTG)*m*(CCTG)*n*, но только увеличение числа повтора ССТG приводит к развитию заболевания [3, 15]. В отличие от МД1 при МД2 антиципация не наблюдается. Не отмечается зависимости течения заболевания от числа повторов. Описаны случаи уменьшения числа повторов в поколениях. Нормальное число ССТG-повторов составляет 11–26, премутантный аллель содержит от 27 до 74 повторов. Носители премутации клинически здоровы, риск развития заболевания у потомства минимален. Полагают, что такие промежуточные алле-

Таблица 1

Клинические признаки МД

Характерно для МД1	Характерно и для МД1, и для МД2	Характерно для МД2
Выраженная дистальная мышечная слабость Дистальная мышечная атрофия При врожденной форме: умственная отсталость, гипотония, лицевая диплегия Вовлечение ЖКТ	Миотония Мышечная слабость и атрофия (лицо, шея, пальцы, конечности) Катаракта Нарушение сердечной проводимости Когнитивные расстройства Чрезмерная сонливость Инсулин-резистентность Атрофия яичек Лобное облысение Мышечная боль Повышение уровня КФК, ГГТ Гипогаммаглобулинемия	Выраженная проксимальная мышечная слабость Проксимальная мышечная атрофия Гипертрофия икроножных мышц

ли при МД2 скорее являются пограничными с экспансией, нежели премутантными. Фенотип заболевания формируется при числе повторов от 75 до 11 000.

Описаны случаи совместной сегрегации экспансии ССТG-повтора и мутаций в генах *CLCN1* (недистрофическая миотония Томсена/Беккера) и *SCN4A* (гиперкалиемические периодические параличи, врожденная парамиотония, атипичная врожденная миотония, отвечающая на прием ацетазоламида), приводящие к более тяжелой мышечной спастичности и более выраженной гипотонии, усугубляющие фенотип заболевания. Считается, таких пациентов легче выявлять и диагностировать [16–18].

В табл. 2 обобщены данные о генетической этиологии МД.

Патогенез

Мутация в гене *DMPK* затрагивает нетранслируемый, но транскрибируемый регион. На этом основаны теории патогенеза МД1. Изначально предполагалось, что мутантный аллель может влиять на функцию нормального аллеля и тем самым вызывать развитие заболевания за счет гаплонедостаточности. Достаточных доказательств эта теория не получила. Тогда предположили влияние мутации в гене *DMPK* на функцию соседних генов — *DMWD* и *SIX5*. Однако анализ показал, что экспансия не влияет на экспрессию этих генов. Вскоре стало очевидным, что причина в токсичности транскрибируемой с поврежденного гена *DMPK* пре-мРНК. Такая пре-мРНК с большим числом CUG-повторов нарушает сплайсинг других транскриптов мРНК. Токсический эффект реализуется за счет взаимодействия с двумя РНК-связывающими белками: MBNL1 и CUGBP1. MBNL1 аккумулируется с рибонуклеарными включениями, сформированными мутантной РНК. До конца остается неясным, что приводит к снижению активности MBNL1: связывание с этой РНК или альтернативный сигнальный путь. Активность CUGBP1 наоборот увеличивается. Повышение активности CUGBP1 и потеря функции MBNL1 приводят к альтернативному сплайсингу пре-мРНК генов, участвующих в формиро-

вании фенотипа МД: *CLCN1* (хлорный канал, развитие миотонии), *INSR* (инсулиновый рецептор, инсулинорезистентность), *TNNT2*, *3* (тропонины сердечный, мышечный) и др. [8, 19–20].

Такой же механизм предполагается и для МД2.

Распространенность МД1 и МД2

МД является самой частой мышечной болезнью взрослых. Распространенность МД в общей популяции оценивается от 0,5 до 18,1 на 100 000 [21]. В России распространенность МД1 составляет 0,5–21,3 на 100 000 [22]. Частота МД1 в общей популяции — 1 на 8000. По МД2 проведено очень мало эпидемиологических исследований. МД1 распространена повсеместно, МД2 более характерна для европейцев [15, 23]. В ряде европейских стран (Польша, Германия и Финляндия) МД2 встречается со сходной с МД1 частотой [4, 24].

Представлен анализ группы пациентов с направительным диагнозом *миотоническая дистрофия*, диагностированных в период между 2002 и началом 2018 года в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ.

Материалы и методы

С 2002 в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ были проанализированы образцы ДНК 745 пациентов с направительным диагнозом *миотоническая дистрофия* и 153 родственника. Все обследуемые — жители Российской Федерации.

Возраст больных составил от периода новорожденности до 81 года.

ДНК выделена из лимфоцитов периферической крови пациентов, забранной в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА или на бумажный фильтр.

Экстракцию ДНК проводили с использованием наборов реактивов для выделения из цельной крови Wizard® GenomicDNA Purification Kit (Promega, USA) и для выделения из образцов сухой крови DNAtom™ DNAPurifier 100 (Галарт Диагностикум, Россия) по протоколам производителей.

Таблица 2

Генетические причины МД

Форма	МД1	МД2
Локус	19q 13.3	3q 21.3
Ген	<i>DMPK</i>	<i>ZNF9</i>
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный
Механизм	Экспансия СТG-повтора	Экспансия ССТG-повтора
Нормальное число повторов	5–34	11–26
Премутация	35–49	27–74
Патологическое число повторов	>50 (50–4000)	>75 (75–5000–11000)
Феномен антиципации	Есть	Нет

Для выявления экспансии CTG-повторов в гене *DMPK* и CCTG-повторов в гене *ZNF9* в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ разработана двух-этапная система.

На первом этапе осуществляется детекция коротких аллелей методом ПЦР-ПДАФ. В случае выявления двух аллелей с нормальным количеством повторов МД1/МД2 исключается.

При выявлении одного короткого аллеля в геми-/го-мозиготном состоянии проводится исследование методом трехпраймерной ПЦР, в которой один из праймеров одновременно комплементарен повтору и FAM-меченному праймеру, с последующим фрагментным анализом на секвенаторе для подтверждения или исключения экспансии (рис. 1). Данный метод является качественным и не определяет абсолютного числа повторов, однако необходим и достаточен для молекулярно-генетического подтверждения диагноза МД1 или МД2. Кроме того, трехпраймерная ПЦР быстрее и экономически выгоднее по сравнению с более трудоемким и дорогим количественным методом блот-гибридизации, также применяемым для ДНК-диагностики МД.

Последовательности праймеров и условия ПЦР представлены в табл. 3 и 4.

Разделение продукта реакции первого этапа проводилось в полиакриламидном геле (соотношение АА/БА 29:1,3, 8%) в камере для вертикального электрофореза Helicon (Россия). Анализ осуществлялся на системе гель-документирования BioRad (USA) (рис. 2).

Результаты трехпраймерной ПЦР оценивались методом фрагментного анализа на приборе 3130XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Japan) (рис. 3).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных инструментов: Excel MS Office 2016, Statistica 8.0.

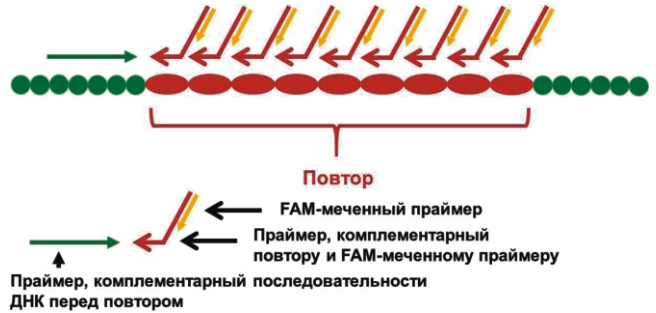


Рис. 1. Схема трехпраймерной ПЦР.

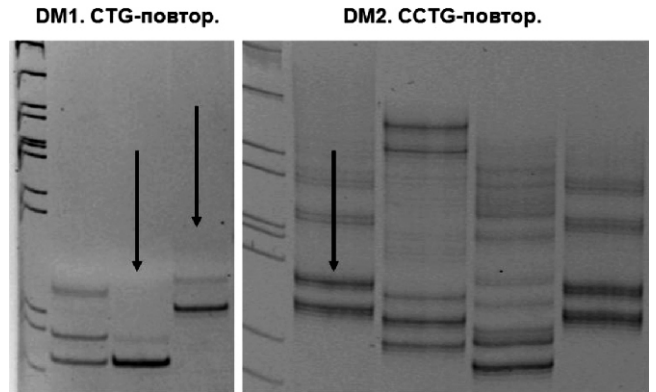


Рис. 2. Детекция коротких аллелей методом ПЦР-ПДАФ с последующим разделением продукта в полиакриламидном геле. Стрелками указаны короткие аллели в геми-/гомозиготном состоянии.

Результаты и обсуждение

В лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ обследовано 745 больных и 153 их родственника. На рис. 4 представлена динамика обращений в ФГБНУ МГНЦ по поводу диагностики МД (пробанды).

Таблица 3

Последовательность праймеров для детекции коротких аллелей, условия ПЦР

Последовательность праймеров, 5'→3'		t _{отж} , количество циклов
МД1	F: GCTCGAAGGGTCCTTGTAGCC R: CTGGCCGAAAGAAAGAAATGGTC	65°C, n = 34
МД2	F: GAATGAGTGAATGAGTATTACTGCCAG R: GGGACAAAGTGAGACAGACAGG	65°C, n = 34

Таблица 4

Последовательность праймеров для трехпраймерной ПЦР, условия ПЦР

Последовательность праймеров, 5'→3'		t _{отж} , количество циклов
F-Fam: GTTCGTACGTGAATCGCGGTAC		
МД1	F: GCTCGAAGGGTCCTTGTAGCC RL: GTTCGTACGTGAATCGCGG TACGCAGCAGCAGCAGCAGCAGC	57°C, n = 50
МД2	F: GAATGAGTGAATGAGTATTACTGCCAG RL: GTTCGTACGTGAATCGCGGTAC GCAGGCAGGCAGGCAGGCAGC	55°C, n = 55

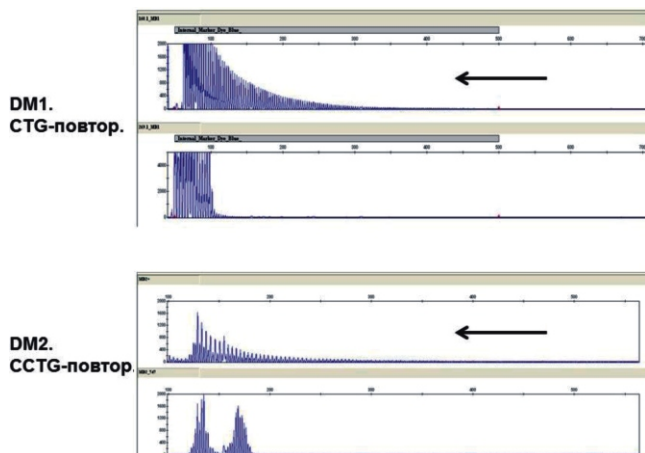


Рис. 3. Фрагментный анализ на секвенаторе для подтверждения или исключения наличия длинного аллеля с увеличенным числом повторов. Образец с экспансией указан стрелкой.

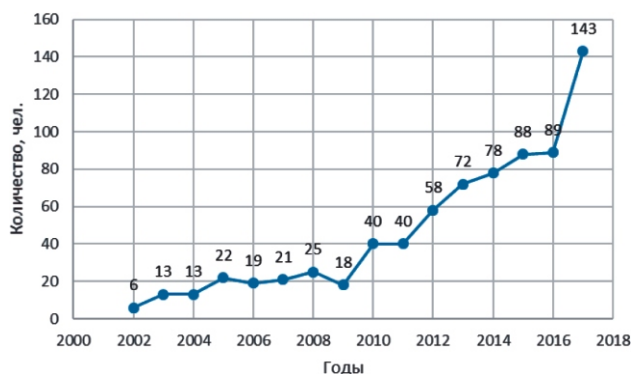


Рис. 4. Диаграмма динамики роста обращений пациентов с диагнозом миотоническая дистрофия.

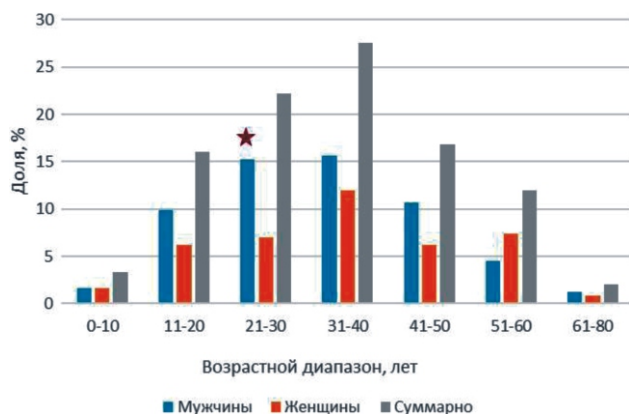


Рис. 5. Выборка больных с мутацией в гене *DMPK*. Возрастной диапазон пациентов на момент обращения, разделенный по полу.

В общей выборке больных на долю женщин приходится 46,2% (344/745), на долю мужчин — 53,8% (401/745). Возраст пациентов широко варьировал от периода новорожденности до 81 года. Средний возраст обратившихся составил 31,7 года (SD ± 18,2 года).

Всем пациентам была проведена ДНК-диагностика и МД1 (ген *DMPK*), и МД2 (ген *ZNF9*). В результате исследований МД1 была подтверждена молекулярно-генетически у 263 больных, МД2 — у 51. У пяти человек выявлено состояние премутации в гене *DMPK*, у одного — премутация в гене *ZNF9*. У 425 человек увеличений числа повторов в генах МД не выявлено.

Миотоническая дистрофия 1 типа

Выборка больных с мутацией в гене *DMPK* составила 263 человека. Из них 43,3% (114/263) — женщины, 56,7% (149/263) — мужчины. Возрастные характеристики группы: диапазон от периода новорожденности до 72 лет, средний возраст 33,4 года (SD ± 13,8 года). Наибольшая доля пациентов приходится на возрастной период от 20 до 50 лет и составляет 61,6% (162/263). При внутригрупповом анализе общей выборки пациентов с МД1 выявлено статистически значимое преобладание пациентов мужского пола в возрастном диапазоне от 21 года до 30 лет (p<0,05) (рис. 5, табл. 5).

В группе мужчин наиболее часто за консультацией обращались пациенты в возрастной группе от 21 до 40 лет. У женщин этот диапазон составил от 31 до 40 лет. Кроме того, выявлено смещение между группами в возрастном периоде от 51 до 60 лет с преобладанием женщин (p<0,05).

По совокупности данных можно сделать вывод о преобладании более ранних и хорошо клинически выраженных форм МД1 среди мужчин, в то время как женщины демонстрируют более позднее начало и, по-видимому, менее выраженные проявления заболевания. В недавнем большом мультицентровом франко-канадском исследовании, в которое вошли 1409 больных МД1, и в работе, отражающей данные регистра МД в Великобритании (556 пациентов), также показано модифицирующее влияние пола на формирование фенотипа МД [25, 26]. К сожалению, на сегодняшний день биологические механизмы, определяющие гендерные различия при МД, остаются неизвестными.

На протяжении анализируемого периода за медико-генетической консультацией обратились 145 членов семей,отягощенных по МД1. У 62 родственников было зарегист-

Таблица 5

Характеристики выборок мужчин и женщин с МД1

	Возрастной диапазон, лет	Средний возраст, лет	Преобладающий возрастной период, лет
Женщины	0–62	34,3 ± 14,8	31–40 (25,4%, 29/114)
Мужчины	0–73	32,8 ± 13,1	21–40 (50%, 75/149)

рировано увеличение повторов CTG, 82 экспансию не унаследовали. Зарегистрирован один случай аллеля с премутацией у клинически здорового отца одного из пробандов.

В 14 семьях оказалось возможным оценить феномен антиципации при передаче от родителей детям. Интересно отметить, что более ранние проявления заболевания у детей наблюдались независимо от того, от матери или от отца была унаследована экспансия (рис. 6).

Кроме того, зарегистрировано три случая врожденной МД1 с передачей мутантного аллеля от матерей, что обусловлено нестабильностью ДНК в материнских половых клетках, приводящей к дополнительным вставкам CTG-повтора во время оогенеза [27].

За все время было проведено девять пренатальных ДНК-диагностик МД1. В четырех случаях прогноз оказался неблагоприятным в отношении данного заболевания.

Миотоническая дистрофия 2 типа

Проанализирована выборка больных с мутацией в гене *ZNF9* (n = 51). Ее составили 58,8% (30/51) женщин и 41,2% (21/51) мужчин в возрасте от 22 до 81 года (табл. 6). Средний возраст 49,7 года (SD ± 16,0 лет). Выделяются два возрастных периода с наибольшим числом обращений: от 31 до 40 лет — 19,6% (10/51), и от 51 до 60 лет — 25,4% (13/51).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий среди больных до 40 лет наблюдается преобладание пациентов мужского пола, старше сорока лет — пациентов-женщин достоверно значимо больше (p<0,05) (рис. 6). В исследовании, проведенном в Германии в выборке 307 пациентов с МД2, установлены два фактора-модификатора течения заболевания. Это раннее начало, т.е. чем раньше дебют заболевания, тем больше мультисистемных нарушений разовьется. И женский пол — женщины имеют более тяжелое течение [28]. Однако для МД2, как и для МД1, на сегодня не известны механизмы влияния пола на проявление заболевания.

Обследовано восемь родственников больных. У пяти из них выявлена экспансия CCTG-повтора в гене *ZNF9*: в трех семьях экспансию сыновья унаследовали от матерей, в одной — два сына от отца. При анализе передачи мутантного аллеля от родителей детям утяжеления клинического течения заболевания либо более раннего дебюта не наблюдалось.

Зарегистрирован один случай экспансии в гене *ZNF9* в гомозиготном состоянии у мужчины 72 лет. Однако гомозиготность по данной мутации не привела к утяже-

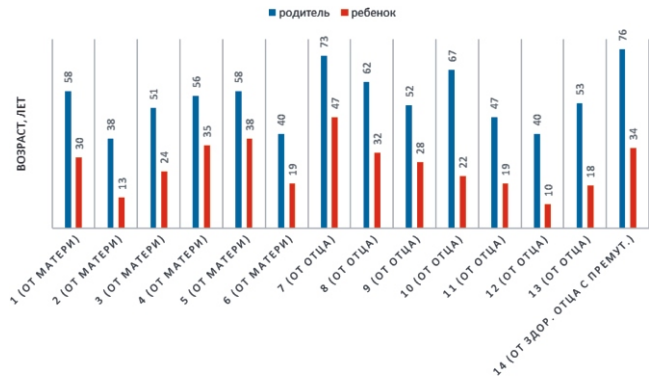


Рис. 6. Семьи МД1 с антиципацией.

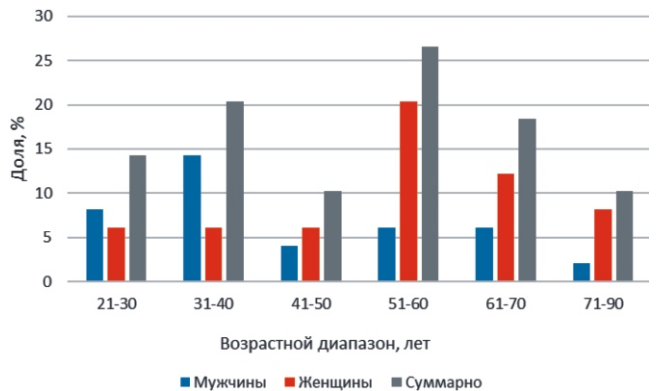


Рис. 7. Выборка больных с мутацией в гене *ZNF9*. Возрастной диапазон пациентов на момент обращения, разделенный по полу.

лению клинических проявлений. В литературе описан подобный случай в семье из Афганистана [29]. В сообщении указано, что наличие экспансии в гомозиготном состоянии обуславливает развитие такого же фенотипа, что и увеличение числа CCTG-повторов в гетерозиготном состоянии. Интересно отметить, что в обследованной нами семье супруга пробанда являлась носительницей премутантного аллеля в гене *ZNF9*.

Соотношение МД1 и МД2

Как уже упоминалось, МД является наиболее распространенной формой мышечной дистрофии среди взрослых и составляет приблизительно 1 на 8000 человек в общей популяции. Соотношение МД, обусловленных мутациями в гене *DMPK* (МД1) и в гене *ZNF9* (МД2), не определено, поскольку частота МД2 остается неизвестной

Таблица 6

Характеристики выборок мужчин и женщин с МД2

	Возрастной диапазон, лет	Средний возраст, лет
Женщины	22–81	53,7 ± 15,9
Мужчины	23–72	43,9 ± 14,6

из-за широкого варьирования клинических проявлений и трудности постановки диагноза. Анализ выборки в текущей работе показал, что среди российских пациентов МД1 встречается в пять раз чаще, чем МД2. Интересно отметить, что такое же соотношение наблюдается и в США [30]. Однако «5:1» справедливо не для всех регионов Российской Федерации. Например, для Якутии, где, как известно, очень высокая частота МД1 (21,3 на 100 000) [31]. Поэтому вопрос о генетической эпидемиологии МД требует дальнейшего изучения.

Дифференциальная диагностика МД

Согласно ретроспективному анализу данных пациентов без экспансии части больных были продолжены поиски молекулярно-генетических причин заболевания. В результате исследований выявлены мутации в генах, отвечающих за развитие миотонии Томсена/Беккера, окулофарингеальной мышечной дистрофии, наследственных моторно-сенсорных нейропатий, нейропатии с миотонией, спинальной мышечной атрофии, пояснично-конечностных мышечных дистрофий и др.: *GDAP1*, *TTN*, *MYOT*, *DES*, *GCH1*, *CAV3*, *SCN4A*, *CLCN1*, *SMN1*, *MYH7*, *CAPN3*, *FKRP*, *HINT1*, *PABN1*. Таким образом, спектр заболеваний, клинически схожих с МД, широко варьирует, что создает трудности в их диагностике.

Заключение

Анализ группы больных с МД показал тенденцию влияния пола на проявление заболеваний, что согласуется с результатами данных недавно опубликованных европейских исследований и ставит задачу поиска модифицирующих факторов МД.

Установлено, что в России на долю МД2 приходится около 17% (соотношение МД1 к МД2 составляет 5 к 1). Поэтому при подозрении на МД нельзя недооценивать вклад МД2 и, в случае исключения мутаций в гене *DMPK*, необходимо проводить исследование гена *ZNF9*.

Стоит обратить внимание и на то, что за 15 лет в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ были подтверждены всего 263 случая МД1 и 51 случай МД2. Учитывая, что население России составляет 144,3 миллиона, по данным переписи 2016 года, и по совокупности литературных данных об европейских популяциях, мы можем предположить гиподиагностику как МД1, так и МД2. Очевидно, это обусловлено трудностью клинической диагностики данных форм МД из-за широкого спектра проявлений и варьирования тяжести течения, наличием большой группы перекрывающихся клинически заболеваний, малым количеством специалистов, недостаточной осведомленностью как пациентов, так и врачей о возможности проведения генетической диагностики МД. Таким образом, необходимы разработка диагностических алгоритмов и дальнейшее усовершенствование медико-генетического консультирования семей с МД.

Список литературы

1. Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann Neurol*. 1994;35:269-72.
2. Abbruzzese C, Krahe R, Liguori M et al. Myotonic dystrophy phenotype without expansion of (CTG)_n repeat: an entity distinct from proximal myotonic myopathy (PROMM)? *J Neurol*. 1996;243:715-21.
3. Liguori CL, Ricker K, Moseley ML et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science*. 2001;293:864-867.
4. Udd B, Meola G, Krahe R et al. Report of the 115th ENMC workshop: DM2/PROMM and other myotonic dystrophies: 3rd Workshop, 14-16 February 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscl. Disord*. 2003;13:589-596.
5. Meola G. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myol*. 2013 Dec;32(3):154-65.
6. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(4):594-606.
7. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2012;11:891-905.
8. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;81:358-367.
9. Arsenault ME, Prevost C, Lescault A et al. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. *Neurology*. 2006;66:1248-50.
10. Руденская ГЕ, Поляков АВ. Миотоническая дистрофия 2-ого типа. *Медицинская генетика*. 2012;6(2):55-60.
11. Day JW, Ricker K, Jacobsen JF et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology*. 2003;60:657-64.
12. Martorell L, Cobo AM, Baiget M et al. Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families. *Prenat Diagn*. 2007;27:68-72.
13. Logigian EL, Moxley RT 4th, Blood CL et al. Leukocyte CTG repeat length correlates with severity of myotonia in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2004;62:1081-9.
14. Martorell L, Monckton DG, Sanchez A et al. Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation. *Neurology*. 2001;56:328-35.
15. Liguori CL, Ikeda Y, Weatherspoon M et al. Myotonic dystrophy type 2: human founder haplotype and evolutionary conservation of the repeat tract. *Am J Hum Genet*. 2003;73:849-62.
16. Suominen T, Schoser B, Raheem O et al. High frequency of co-segregating CLCN1 mutations among myotonic dystrophy type 2 patients from Finland and Germany. *J. Neurol*. 2008;255:1731-1736.
17. Cardani R, Giagnacovo M, Botta A et al. Co-segregation of DM2 with a recessive CLCN1 mutation in juvenile onset of myotonic dystrophy type 2. *J. Neurol*. 2012;259:2090-2099.
18. Bugiardini E, Rivolta I, Binda A et al. SCN4A mutation as modifying factor of Myotonic Dystrophy Type 2 phenotype. *Neuromuscul Disord*. 2015;25:301-307.
19. Cho DH, Tapscott SJ. Myotonic dystrophy: Emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2007;1772(2):195-204.
20. Schoser B, Timchenko L. Myotonic Dystrophies 1 and 2: Complex Diseases with Complex Mechanisms. *Current Genomics*. 2010;11(2):77-90.
21. Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2014;43:259-68.

22. Ахмедова ПГ. Эпидемиология наследственных нервно-мышечных заболеваний в Республике Дагестан. Разработка основ нейрорегистра: дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2015. 174 с.
23. Bachinski LL, Udd B, Meola G et al. Confirmation of the type 2 myotonic dystrophy (CCTG)_n expansion mutation in patients with proximal myotonic myopathy/proximal myotonic dystrophy of different European origins: A single shared haplotype indicates an ancestral founder effect. *Am J Hum Genet.* 2003;73:835-848.
24. Suominen T, Bachinski LL, Auvinen S et al. Population frequency of myotonic dystrophy: Higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:776-782.
25. Dogan C, De Antonio M, Hamroun D et al. Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. *PLoS One.* 2016 Feb 5;11(2):e0148264.
26. Wood L, Cordts I, Atalaia A et al. The UK Myotonic Dystrophy Patient Registry: facilitating and accelerating clinical research. *J Neurol.* 2017;264:979-988.
27. Dean NL, Tan SL, Ao A. Instability in the transmission of the myotonic dystrophy CTG repeat in human oocytes and preimplantation embryos. *Fertil Steril.* 2006Jul;86(1):98-105.
28. Montagnese F, Mondello S, Wenninger S et al. Assessing the influence of age and gender on the phenotype of myotonic dystrophy type 2. *J Neurol.* 2017;264:2472-2480.
29. Schoser BG, Kress W, Walter MC et al. Homozygosity for CCTG mutation in myotonic dystrophy type 2. *Brain.* 2004a;127:1868-77.
30. Meola G, Cardani R. Myotonic Dystrophy Type 2: An Update on Clinical Aspects, Genetic and Pathomolecular Mechanism. *Journal of Neuromuscular Diseases.* 2015;2(2):59-71.
31. Сухомясова АЛ. Аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия в Республике Саха (Якутия): дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2005. 169 с.