

УДК 616.833.–009.18-056.7.–036.22

Abstract**Hovbakh I.A.**

*Kharkiv Medical Academy of
Postgraduate Education
58, Kortchaginцев st.,
Kharkiv, 61176, Ukraine*

HEREDITARY MOTOR-SENSORY NEUROPATHY: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND GENETIC ASPECTS

Introduction. The epidemiological, clinical-genetic aspects of hereditary motor-sensory neuropathy (HMSN) have been considered in the article. HMSN are the heterogeneous group of hereditary diseases characterized by the injury of the axon and myelin sheath of peripheral nerves; HMSN manifest a marked significant clinical polymorphism with a broad distinction of phenotype; different type of inheritance; features of the clinical course, electroneuromyographic and morfohistochemical changes; chronic slowly progressive course.

NMSN epidemiology is characterized by a broad prevalence in all world populations and makes up ranging from 10 to 40 morbid events by 100 000 people with significant differences in distinct populations. The basic NMSN clinical manifestations are muscle weakness and atrophy, predominantly in the distal lower extremities, extending as far as disease development in the distal upper extremities; moderate decrease in sensitivity; changing of the foot shape; gradual onset and slow progress with the development of significant defect within 1-2 decades. At the present more than 29 genes in which mutations lead to HMSN development have been identified. According to the classification by Dyck PJ and Lambert EH 7 types of NMSN are specified. Taking in account conduction velocity (CV) in motor fibers of the median nerve in accordance with Harding and Thomas NMSN types are distinguished: 1) demyelinating (SV <38 m/s); 2) axonal (SV > 38 m/s) 3) intermediate (SV 25-45 m/s).

Discussion In consideration of that at the present NMSN pathogenetic therapy methods have not been developed early diagnosis and disease prevention in following generations have great important in disease prevention that causes the necessity of their further study and refinement of an integrated clinical and genetic testing of this disease.

Keywords: hereditary motor-sensory neuropathy, epidemiology, clinical manifestations, genetic polymorphism, inheritance patterns.

Corresponding author: * iragovbah@yandex.ru

Резюме**Говбах И.А.**

*Харьковская медицинская
академия последипломного
образования
ул. Корчагинцев, 58, Харьков,
61176, Украина*

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МОТО-СЕНСОРНЫЕ НЕЙРОПАТИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В статье рассмотрены эпидемиологические и клинико-генетические аспекты наследственных мото-сенсорных нейропатий (НМСН) – гетерогенной группы наследственных заболеваний периферических нервов, выраженным клиническим полиморфизмом, различным типом наследования, особенностями электронеуромиографических и морфогистохимических изменений; хроническим медленно прогрессирующим течением.

Распространенность НМСН составляет 10-40:100тыс. населения с существенными различиями в отдельных популяциях. Клинически основные формы НМСН проявляются слабостью и атрофией мышц конечностей, снижение чувствительности в конечностях, изменением формы стопы, медленным прогрессированием. Современная классификация НМСН основывается на данных электрофизиологических морфологических методов исследования и характере поражения периферических нервов. Выделяют демиелинизирующий, аксональный и промежуточный типы НМСН. К настоящему времени картировано более 40 локусов, отвечающих за НМСН; идентифицировано более 29 генов, мутации в которых приводят к развитию заболевания. Наиболее часто молекулярно-генетические дефекты происходят в белках: периферического миелина гена PMP 22, миелина гена P0, коннексина 32, фактора раннего роста 2 (EGR 2). Наибольшее значение в предупреждения НМСН в последующих поколениях приобретает ранняя диагностика заболевания.

Ключевые слова: наследственные мото-сенсорные нейропатии, эпидемиология, симптоматика, клинко-генетические типы, генетический полиморфизм.

Резюме

Говбах І.А.

Харківська медична академія
післядипломної освіти
вул. Корчагінців, 58, Харків,
61176, Україна

СПАДКОВІ МОТО-СЕНСОРНІ НЕЙРОПАТІЇ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

У статті розглянуті епідеміологічні та клініко-генетичні аспекти спадкових мото-сенсорних нейропатій (НМСН) – гетерогенної групи спадкових захворювань периферичних нервів, вираженим клінічним поліморфізмом, різним типом спадкоємства, особливостями електронейроміографічних і морфогістохімічних змін; хронічно повільно прогресуючим перебігом. Поширеність НМСН складає 10-40:100тыс. населения з істотними відмінностями в окремих популяціях. Клінічно основні форми НМСН виявляються слабкістю і атрофією м'язів кінцівок, зниженням чутливості в кінцівках, зміною форми стопи, повільним прогресом. Сучасна класифікація НМСН ґрунтується на даних електрофізіологічних морфологічних методів дослідження та характеру поразки периферичних нервів. Виділяють демієлінізуючий, аксональний і проміжний типи НМСН. До теперішнього часу картировано більше 40 локусів, що відповідають за НМСН; ідентифіковано більше 29 генів, мутації в яких приводять до розвитку захворювання. Найчастіше молекулярно-генетичні дефекти відбуваються в білках: периферичного мієліну гена PMP 22, мієліну гена P0, коннексина 32, чинника раннього зростання 2 (EGR 2). Найбільше значення в запобіганні НМСН в подальших поколіннях набуває рання діагностика захворювання.

Ключові слова: спадкові мото-сенсорні нейропатії, епідеміологія, симптоматика, клініко-генетичні типи, генетичний поліморфізм.

Автор, відповідальний за кореспонденцію: * iragovbah@yandex.ru

Введение

Актуальность изучения наследственных мото-сенсорных нейропатий (НМСН) обусловлена их широкой распространенностью в популяциях, поражением преимущественно лиц молодого возраста и тяжелым течением с высокой степенью инвалидизации. НМСН, являясь заболеванием периферической нервной системы, вызывают сложный и вариабельный комплекс двига-

тельных и сенсорных нарушений, а также характерную динамику клинических проявлений, которая определяется не только особенностями их генетической природы, но и закономерностями морфо-функциональной организации периферической нервной системы. НМСН характеризуются чрезвычайным многообразием нозологических форм, генетической гетерогенностью и выраженным клиническим полиморфиз-

мом, что значительно затрудняет их клиническую диагностику. Учитывая то, что на сегодняшний день не разработаны методы патогенетической терапии данной группы заболеваний, большое практическое значение приобретает их ранняя пресимптоматическая диагностика, а также предупреждение заболеваемости в последующих поколениях.

НМСН – гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся поражением осевого цилиндра и миелиновой оболочки периферических нервов, проявляющихся выраженным клиническим полиморфизмом с широкой вариабельностью фенотипа; различным типом наследования; особенностями течения, электронейромиографических и морфогистохимических изменений; хроническим медленно прогрессирующим течением [1].

НМСН – самая распространенная нозология в структуре моногенных наследственных болезней нервной системы. НМСН мало влияют на продолжительность жизни, что приводит к значительному их накоплению в семьях и в популяциях в целом. Частота всех НМСН в общей популяции составляет 1:3000 человек. Обладая выраженным клиническим полиморфизмом и большим количеством субклинических случаев НМСН являются сложным объектом для популяционно-генетических исследований. Фундаментальные популяционно-генетические исследования НМСН были проведены в Западной Норвегии (распространенность составляет 41:100 тыс. населения), Италии (40:100 тыс.), Испании (28,2:100 тыс.). В изученных среднеазиатских популяциях НМСН фиксируются редко; так, в Туркмении (Ашхабад) распространенность НМСН составляет 2,13:100 тыс. среди туркмен и 3,8:100 тыс. среди русских. В изученных российских популяциях наиболее высокая распространённость НМСН отмечается в Кировской области – 16,3:100 тыс. населения, в Воронежской области - 12,5:100 тыс. населения, в Мордовии - 9,8 : 100 тыс., в Краснодарском крае – 9,2:100 тыс. населения. В Украине эпидемиологические исследования проводились лишь в отдельных регионах; так, в Донецкой области распространенность НМСН составляет 4,8:100 тыс. населения[2].

Выраженная гетерогенность НМСН при значительном сходстве клинических проявления

существенно затрудняет диагностику отдельных генетических вариантов, что обуславливает необходимость совершенствования систематики этой группы заболеваний [1].

Первоначальная классификация НМСН была предложена в 1968г. P.J. Dyck и E.H. Lambert, согласно которой выделяют 7 типов НМСН (табл.1) [1,3].

В настоящее время в связи со стремительным прогрессом молекулярной генетики классификация НМСН постоянно меняется и дополняется. Достигнутый в последние десятилетия прогресс в выявлении генетических основ НМСН позволил по-новому рассмотреть их классификацию и патогенез. К настоящему времени картировано более 40 локусов, отвечающих за НМСН; идентифицировано более 29 генов, мутации в которых приводят к развитию заболевания, и их поиск продолжается.

Современная классификация НМСН основывается на данных электрофизиологических морфологических методов исследования, а также характера поражения периферических нервов. Международным консорциумом по исследованию наследственных нервно-мышечных заболеваний в качестве порогового значения скорости проведения импульса (СПИ) по двигательным волокнам срединного нерва принят показатель 38 м/с. На основании СПИ по двигательным волокнам срединного нерва и особенностям морфологического дефекта в структурах периферических нервов выделяют следующие типы НМСН: 1) демиелинизирующий (СПИ < 38 м/с); 2) аксональный (СПИ > 38 м/с); 3) промежуточный вариант (СПИ 25-45 м/с). В таблице 2 представлена современная классификация основных типов НМСН [1,4-7].

Демиелинизирующие варианты НМСН характеризуются снижением СПИ по периферическим нервам и признаками их сегментарной демиелинизации. Идентифицировано 7 генов, мутации в которых приводят к развитию различных вариантов демиелинизирующих НМСН. Продуктами данных генов являются структурные белки шванновских клеток миелиновой оболочки, транскрипционные факторы регуляции экспрессии миелиновых генов, а также белки, формирующие ионные каналы глии и локализованные в перехватах Ранвье.

Таблица 1

**Классификация наследственных моторно-сенсорных невропатий
(по Р.Дж. Дюк и Е.Н. Ламберт, 1968г.)**

| <i>Тип наследственной моторно-сенсорной невропатии (НМСН)</i> | <i>Ключевые признаки</i> |
|---|--|
| НМСН I типа | Аутосомно-доминантное (АД) наследование, низкая скорость проведения возбуждения по нервам (демиелинизирующий вариант болезни Шарко-Мари-Тута) |
| НМСН II типа | Аутосомно-доминантное наследование, нормальная или незначительно сниженная скорость проведения возбуждения по нервам (аксональный вариант болезни Шарко-Мари-Тута) |
| НМСН III типа | Предположительно аутосомно-рецессивное (АР) наследование, грубый неврологический дефицит, резкое снижение скорости проведения возбуждения по нервам (болезнь Дежерин-Сотта) |
| НМСН IV типа НМСН V типа | Болезнь Рефсума Аутосомно-доминантное наследование, сочетание рано развившейся полинейропатии с поздней присоединяющимся и медленно нарастающим спастическим парезом; чувствительность сохранена; скорость проведения по нервам нормальная или несколько снижена; начало во 2-м десятилетии или позже |
| НМСН VI типа | Аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип наследования; сочетание полинейропатии с атрофией зрительного нерва; переменный возраст начала заболевания |
| НМСН VII типа | Аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип наследования; полинейропатия с пигментной дегенерацией сетчатки; замедление скорости проведения по нервам; кардиомиопатией и нейросенсорной тугоухостью; переменный возраст дебюта заболевания |

Таблица 2

Современная классификация наследственных мото-сенсорных нейропатий

| <i>Тип Наследования</i> | <i>Демиелинизирующие НМСН</i> | <i>Аксональные НСМН</i> | <i>Промежуточный вариант НСМН</i> |
|-------------------------|--|---|-----------------------------------|
| Аутосомно-доминантный | НМСН I (БШМТ I А-Е) ННСПС Болезнь Дежерина-Сотта | НМСН II (БШМТ II А-J) ННСПС V ННСПС VI ННСПС VII | DI- НМСН (БШМТ I А-С) БШМТ 2Е |
| Атосомно-рецессивный | НСМН IV (БШМТ 4 А-F) Болезнь Дежерина-Сотта Невропатия вследствие врожденной гипомиелинизации Болезнь Рефсума | АР- БШМТ 2 (А,В) | |
| Х-сцепленный | НМСН I (БМШТ XI) | НМСН I (БМШТ X) | НМСН I (БМШТ X) |

Примечание: БШМТ – болезнь Шарко-Мари-Тута, ННСПС – наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; АР – аутосомно-рецессивный; DI - промежуточный вариант.

Экспрессия генов ведет к нарушению миелинизации, в результате чего шванновские клетки не создают многослойный компактный миелин, а группируются вокруг осевого цилиндра, наслаиваясь друг на друга подобно чешуйкам лукавицы, что морфологически формируется в сегментарную гипертрофическую демиелинизацию нервов с образованием «луковичных головок». Данные изменения сопровождаются пролифера-

цией эндоневральных соединительно-тканых элементов, что приводит к существенному утолщению нерва и нарушению процесса проведения импульса, результатом чего является снижение электрической импульсации и трофики мышц. Функциональный дефицит демиелинизирующих НМСН является результатом постепенного развития вторичной аксональной дегенерации. Около 70% всех случаев демиели-

низирующих НМСН наследуются по аутосомно-доминантному типу, 20% - имеют Х-сцепленный характер наследования и в 10% случаев отмечается аутосомно-рецессивный тип наследования [3,4].

В основе НМСН II типа лежит аксональная дегенерация преимущественно дистальной части аксона с сохранением миелиновой оболочки. СПИ при НМСН II типа, как правило, в норме или незначительно снижена, однако умень-

шено количество функционирующих двигательных единиц. В зависимости от типа наследования выделяют: 1) аутосомно-доминантный – тип Ламбера; 2) аутосомно-рецессивный – тип Увриера. В настоящее время картировано 11 локусов, лежащих в основе развития аксонального типа НМСН, однако идентифицировано всего 3 гена [5,6].

Таблица 3

Молекулярно-генетические дефекты основных НМСН

| Белок | Локализация и характер генетического дефекта | Заболевания |
|--|--|---|
| Белок периферического миелина 22(PMP 22) | Локус 17p11.2-12: Дупликация Делеция Дупликация в гомозиготном состоянии или точечная мутация | БШМТ 1А ННСПС Болезнь Дежериана-Сотта |
| Белок миелина P0 | Локус 1g22: Точечные мутации | БШМТ 1В, БШМТ 1Е, БШМТ 2I/DI, БШМТ 3, болезнь Дежериана-Сотта, невропатия вследствие врожденной гипомиелинизации |
| Коннексин 32 | Локус Xg13-22: Точечная мутация | БШМТ X 1 типа |
| Фактор раннего роста 2 (EGR 2) | 10q21.1-22.1 | БШМТ ID, болезнь Дежериана-Сотта, невропатия вследствие врожденной гипомиелинизации |

Отмечается существенное преобладание демиелинизирующих НМСН (70,5 %) над аксональными НМСН (29,5 %) [6].

Промежуточный тип НМСН характеризуются в большинстве случаев смешанными вариантами с нарушением миелиновой оболочки и наличием аксональной дегенерации. Показатели СПИ могут варьировать в широких диапазонах [1,4].

В последние годы развитие молекулярной генетики внесло существенный вклад в понимание молекулярных механизмов патогенеза НМСН. Было выявлено также, что различные мутации в одном и том же гене могут вызывать различные варианты НМСН. В тоже время наблюдаются значимые колебания в выраженности симптомов заболевания у носителей одного и того же патологического гена, в том числе и у однояйцовых близнецов. Вероятнее всего, это указывает на модифицирующую роль некоторых факторов внешней и внутренней среды, а также наличия специфических генов-модификаторов, значение которых требует дальнейшего изучения для понимания патогене-

за заболевания. В таблице 3 представлены известные молекулярно-генетические дефекты НМСН [5-7].

Аутосомно-доминантные НМСН I типа представленными следующими известными к настоящему времени генетическими вариантами:

- *НМСН 1А* - ген белка периферического миелина **PMP22** в хромосомной области 17p11.2, в большинстве случаев выявляется дупликация гена, значительно реже - точечные мутации; делеция гена лежит в основе наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления.
- *НМСН 1В* - ген миелинового белка **MPZ** или **P0** на хромосоме 1g22-23;
- *НМСН 1С* - ген липополисахарид-индуцированного фактора некроза опухоли α -LITAF, локализованный на хромосоме 16p13.3;
- *НМСН ID* – ген **EGR2 (Early Growth Response)** на хромосоме 10q21.1 -22.1;
- *НМСН IE* - ген **Po protein** на хромосоме 1q22;

- *HSMH 1F* - ген белка легкого нейрофиламента *NEFL* на хромосоме 8p21.

Точковая мутация в гене *PMP22* вызывает также НМСН с нейросенсорной тугоухостью и параличом голосовых связок. Гомозиготность по дупликации гена *PMP22* приводит к более тяжелому течению заболевания, чем гетерозиготная мутация, с повышением белка в ликворе и гипертрофией корешков конского хвоста [5-7].

К настоящему времени известно восемь генетических вариантов *аутосомно-рецессивных НМСН I типа*:

- *HMCH 4A* – ген *GDA P1* в локусе 8q13-21;
- *HMCH 4B1* – ген *MTMR2* в локусе 1q23;
- *HMCH 4B2* – ген *SBF2* в локусе 11p15;
- *HMCH 4C* - ген *KIAA* в локусе 5q23-33;
- *HMCH 4D* – ген *NDRG1* в локусе 8q24.3;
- *HMCH 4E* – ген *EGR2* в локусе 10q21.1-22.1;
- *HMCH 4F* – ген *PRX* в локусе 19q13.1-13.3;
- *HMCH 4H* - ген не идентифицирован, локус 12q1.2.

Данные заболевания описаны в единичных семьях с кровнородственными браками, имеют более тяжёлое течение, часто сочетаются с глухотой и атрофией зрительного нерва [1,7].

HMCH II типа являются относительно редким заболеванием (в Швеции их распространенность составляет 4:100 000 населения, в Канаде - 12:100 000 населения). Для НМСН II характерны более позднее начало болезни, меньшее вовлечение мелких мышц кистей и малая степень угнетения сухожильных рефлексов [1,6,7].

Аутосомно-доминантные формы НМСН II типа представлены следующими генетическими вариантами:

- *HSMH 2A* – ген *KIF1Bb* в локусе 1p36.2;
- *HSMH 2B* - ген *MFN2* в локусе 3q13-22;
- *HSMH 2C* – ген *RAB7* в локусе 12q23-q24;
- *HSMH 2D* – ген *GARS* в локусе 7p14;
- *HSMH 2E* – ген *NF-L* в локусе 8p21;
- *HSMH 2F* – ген *NEFL* в локусе 7q11-q21;

- *HSMH 2G* - ген *HSPB1* в локусе 12q12;
- *HSMH 2I* - ген не идентифицирован, локус 1q22;
- *HMCH 2J* – ген *P₀* в локусе 1q22;
- *HMCH 2L* - ген *P₀* в локусе 12q24.

HMCH 2B типа описана в 4 семьях в Америке, Австрии, Англии, Шотландии; *HMCH 2D* описана в 5 семьях Северной Америки, Болгарии, Монголии; *HMCH 2E* - в русской семье; *HMCH 2F*- в русской (Воронеж) и бельгийской семьях; *HMCH 2G* в испанской семье; *HMCH 2L*- в китайской семье [3,4,6].

Аутосомно-рецессивные формы НМСН II типа являются редким заболеванием. Локусы генов, ответственных за их развитие, картированы на хромосомах 1q21.2-21.3 и описаны в одной марокканской семье и 19q13.3 и одной костариканской семье [6,8,9].

Промежуточные варианты НМСН представлены следующими генетическими вариантами:

- *HMCH D IA*- на хромосоме 10q24.1-q25.1;
- *HMCH DIB* - ген *DNM2* на хромосоме 19p12;
- *HMCH DIC* - на хромосоме 1p34;
- *HMCMH D13* - ген *P₀* на хромосоме 1q22 [4,10].

Промежуточные варианты являются также достаточно редкими типами НМСН, так *HMCH DIC* типа известны 2 семьи в Болгарии и 1 одна Германии [1,10,11].

Наиболее распространенными и составляющими до 80% всех форм НМСН являются *HSMH I* и *II* типов, обозначавшиеся ранее как невральная амиотрофия или болезнь Шарко-Мари-Тута (БШМТ). БШМТ – группа заболеваний, проявляющихся сходной клинической картиной, но имеющие различные генетические и молекулярные дефекты. Несмотря на генетическое многообразие, клинические и фенотипические проявления различных вариантов БШМТ достаточно схожи, однако могут отмечаться различия клинических симптомов в пределах одной семьи у носителей одного и того же патологического гена, что представляется определенными трудностями в диагностике данной группы заболеваний [3,4,6,7].

Основными клиническими проявлениями БШМТ являются:

- слабость и атрофии мышц, преимущественно в дистальных отделах нижних конечностях, распространяющиеся по мере развития

заболевания на дистальные отделы верхних конечностей;

- минимальное или умеренное снижение чувствительности по типу «носков» и «перчаток», затрагивающее все сенсорные модальности;
- изменение формы стопы, обычно в виде высокого свода («фридрейховская» полая стопа) и молоточкообразной деформации пальцев;
- постепенное начало и очень медленное прогрессирование с развитием выраженного дефекта в течение 1-2 десятилетий [1,3,4,7].

Несмотря на значительное клиническое и фенотипическое сходство БШМТ 1 и 2 типов, существуют определенные различия. Так, для БШМТ2 характерным являются:

- более поздний дебют заболевания (часто во 2-м десятилетии; в отдельных случаях – на 6-7 десятилетии);
- большая степень выраженности слабости и атрофии мышц нижних конечностей, тогда как слабость и атрофия мышц кистей выражена менее;
- менее выраженные признаки нарушения чувствительности и полой стопы;
- достаточно длительная сохранность проксимальных сухожильных рефлексов наряду с выпадением или снижением дистальных сухожильных рефлексов;
- отсутствие утолщения нервных стволов;
- достаточно частое развитие симптома беспокойных ног [1,6,7].

Различные генетические варианты БШМТ1 и 2 типов клинически мало различимы.

Болезнь Дежарина-Сотта (НСМН III типа) – представляет собой интерстициальный гипертрофический неврит. Патоморфологической основой заболевания является гипертрофия леммоцитов, разрастание соединительной ткани, отложение мукоподобного вещества между нервными волокнами, что ведет к утолщению нервных стволов, иногда и задних корешков. Клинически отмечается выраженная схожесть с БШМТ. Характеризуется клиническим и генетическим полиморфизмом. Наиболее часто дебют симптомов встречается в течение первых лет жизни; протекает в виде гипертрофического неврита с выраженным снижением СПИ (менее 10,0 м/с), повышенным уровнем белка в ликворе, сколиозом, ранней инвалидизацией. Заболевание встречается в четырех генетических вариантах: *1-й вариант* – наследуется аутосомно-доминантно, характеризуется наличием точко-

вых мутаций в гене *PMP 22* на хромосоме 17p11; *2-й вариант* – наследуется аутосомно-доминантно, является аллельным для НСМН 1В типа, характеризуется наличием точковых мутаций в гене *MPZ* на хромосоме 1q22; *3-й вариант* – наследуется аутосомно-доминантно, является аллельным для НСМН 1D типа, обусловлен точковыми мутациями в гене *EGR 2*; *4-й вариант* – наследуется аутосомно-рецессивно, обусловлен точковыми носенс-мутациями гена, локализованного на хромосоме 19q13.1-13.3 [1,4,10].

Наследственная нейропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления (ННСПС) характеризуется развитием рецидивирующих демелинизирующих мотонейропатий, обусловленных повышенной чувствительностью периферических нервов к адекватной компрессии. В основе развития заболевания лежит делеция гена *PMP22*, кодирующего синтез белка 22-го периферического миелина, картированного локусе 17p11.2-12. Ген *PMP22* также ответствен за развитие БШМТ 1А типа, в основе которой лежит дупликация данного гена. Молекулярный механизм как ННСМС, так и БШМТ 1А типа, одинаков и связан с нарушением спаривания гомологичных хромосом и обменом нервными участками хромосом в мейозе. В основе патогенеза парезов и параличей при ННСПС лежит переходящее нарушение проводимости по периферическим нервным волокнам под влиянием адекватной компрессии. Клинические проявления ННСПС дебютируют в широком возрастном диапазоне от 10 до 68 лет. Мужчины заболевают раньше, чем женщины. «Критический возраст» дебюта ННСПС имеет два пика: в возрасте 20–29 и 40–49 лет. Одновременно с развитием паралича могут наблюдаться чувствительные расстройства, проявляющиеся болями или парестезиями. Клинически ННСМС представлены следующими вариантами: 1) манифестные формы мотонейропатий и плексопатий в виде рецидивирующих параличей, развивающиеся под влиянием адекватной компрессии; 2) феномен «отлеживания – отсживания», представляющие собой эпизоды кратковременных нарушений чувствительности под влиянием статических нагрузок и адекватной компрессии; 3) эпизоды кратковременных параличей, проявляющиеся в виде утраты в течение нескольких секунд (минут) движений в том или ином двигательном сегменте, подвергшемся адекватной компрессии [1,4,10,11,12].

Невропатия вследствие врожденной гипомиелинизации развивается вследствие нарушения продук-

ции миелина шванновскими клетками, в основе которого лежат мутации в генах, кодирующих белки P0 и EGR2. Клиническая картина заболевания сходна с болезнью Дежери́на-Сотта, но характеризуется более тяжелым течением. У больных с рождения отмечаются выраженной степени мышечная гипотония, дыхательная недостаточность, слабость, нарушения глота-

ния; часть больных так и не начинают ходить. При исследовании биоптата нерва обнаруживаются волокна, полностью лишённые миелиновой оболочки [1,4,10,12].

В таблице 4 представлена сравнительная клинико-генетическая характеристика основных типов НМСН [1,4-7,12].

Таблица 4

Сравнительная характеристика основных типов НМСН

| Заболевание | Ген | Возрастначала | Начальные симптомы | Сухожильные рефлексы | Средние показатели скорости проведения |
|--|--|-------------------|--|----------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| <i>Демиелинизирующие нейропатии с аутосомно-доминантным типом наследования</i> | | | | | |
| НСМН1 типа (демиелинизирующий вариант БШМТ) | | | | | |
| 1A | PMP22 (17p11) | 1-я декада | Слабость дистальных | Не вызываются | 15-20 м/с |
| 1B | | 1-я декада | мышц | Не вызываются | < 20 м/с |
| 1C | P0 (1g22) | 2-я декада | Те же | Снижены | 16-25 м/с |
| 1D | LITAF (16p13) EGR2 (10g21) | 2-я декада | Те же | Не вызываются | 26-42 м/с |
| ННСПС | PMP22 (17p11) | 3-я декада | Преходящие эпизоды фокальной слабости мышц | В норме | Снижена в зонах компрессии |
| Болезнь Дежери́на-Сотта | PMP22 (17p11) EGR2 (10g21) 8 g23 | Первые годы жизни | Выраженная слабость мышц | Не вызываются | < 10 м/с |
| <i>Аксональные нейропатии с аутосомно-доминантным типом наследования</i> | | | | | |
| НСМН2- типа (аксональный вариант БШМТ) | | | | | |
| 2A | MFN 2 (1p36) | 1-2 декады | Слабость дистальных мышц ног | Не вызываются | >38 м/с |
| 2C | 12g23-g24 | 1-я декада | Слабость дистальных мышц ног и мышц голосовых связок | Не вызываются | >50 м/с |
| 2D | GARS (7p14) | 16 - 30 лет | Слабость дистальных мышц | Снижены | >38 м/с |
| 2E | | 10 - 30 лет | | | >38 м/с |
| 2F | | 15 - 25 лет | | | 42-58 м/с |
| 2G | NF -68 (8p21) 7g11 | 17 - 50 лет | Те же Те же | Снижены Снижены | >38 м/с |
| 2I (J) | 3g13 | 37 - 61 лет | Слабость проксимальных мышц. | Не вызываются | Норма или снижены |

| | | | | | |
|--|-------------------------------------|-------------|--|--|-----------------------|
| | P0 (1g22) | | Крампи, слабость мышц ног | Снижены | |
| <i>Аксональные нейропатии с аутосомно-рецессивным наследованием</i> | | | | | |
| НСМН 2- типа (аксональный вариант БШМТ) | | | | | |
| 2А | Ламин A/C | 4 - 24 лет | Слабость дистальных мышц | Снижены | >38 м/с |
| 2В | | 28 - 42 лет | Те же | Не вызываются | >38 м/с |
| 2С | (1g21) 19g13 8g21.3 | 4 - 8 лет | Слабость дистальных мышц, пирамидные знаки | Ахилловы не вызываются; остальные – оживлены; патологические рефлексы | >38 м/с |
| <i>Демиелинизирующие нейропатии с аутосомно-рецессивным типом наследования</i> | | | | | |
| НСМН 4- типа | | | | | |
| 4А | GPA P1 (8g13) | 1-я декада | Слабость дистальных мышц | Снижены | < 20 м/с |
| 4В | MTMR (11g22) | 2 - 4 лет | Слабость дистальных и проксимальных мышц | Не вызываются | < 38 м/с |
| 4В2 | | 1-2 декады | Слабость дистальных мышц, снижение чувствительности | Не вызываются | < 38 м/с |
| 4С | SBF2 (11p15) | 5 - 15 лет | Затруднения при ходьбе | Снижены | 15-30 м/с 4-32 м/с |
| 4D | | 1-я декада | Те же | Не вызываются | 10-20 м/с |
| 4E | KIAA1985 (5g23) | С рождения | Мышечная гипотония | Не вызываются | 9-20 м/с |
| 4F | NDRGI (8g24) EGR2 (10g21) | 1 - 3 лет | Задержка моторного развития | Не вызываются | Не регистрируется |
| Болезнь Дежерина-Сотта | | | | | |
| | Периаксин (19g13) P0 (1g22) | 2 года | Слабость дистальных мышц | Не вызываются | < 10 м/с |
| Нейропатии вследствии врожденной гипомиелиниза- ции НСМН X типа | | | | | |
| | PMP22 (17p11) EGR2 (10g21) | С рождения | Мышечная гипотония | Не вызываются | < 10 м/с |
| НСМН с промежуточной скоростью проведения | | | | | |
| | Коннексин 32 (X g13) | 2-я декада | Слабость дистальных мышц | Не вызываются с дистальных отделов | 30-40 м/с |
| | 19p12 10g24 1p34 P0 (1g22) | 1-2 декады | Слабость дистальных мышц | Не вызываются с дистальных отделов | 25-50 м/с |

В заключение необходимо отметить, что достаточно высокая распространенность отдельных форм НМСН и часто поздняя диагностика,

обуславливают необходимость дальнейшего изучения в отдельных территориально-этнических регионах эпидемиологических осо-

бенностей НМСН и совершенствования комплекса клиничко-генетических исследований, оптимальных для конкретного региона. Раннее выявление НМСН позволит своевременно проводить терапевтические и реабилитационные

мероприятия, способствующие замедлению темпов прогрессирования заболевания, а также предупреждение НМСН в последующих поколениях.

References (список литературы)

1. Dyck P. J., Chance P. F., Lebo R., Carney J. A. Hereditary motor and sensory neuropathies // Peripheral neuropathy. 3 ed. Philadelphia, 1993. P. 1094–1136.
2. Emery A. E. H. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases: a world survey // Neuromusc. Disord. 1991. Vol. 103. P. 19–29.
3. Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME: Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. Ann Neurol 2011, 69:22-33.
4. <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/time/hmsn.html>. Neuromuscular Disease Center.
5. Chance P. F., Fischbeck K. H. Molecular genetics of Charcot – Mari – Tooth disease and related neuropathies // Hum. Mol. Genet. 1994. Vol. 3. P. 1503–1507.
6. Bienfait H., Baas F., Koelman J. et al. Phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease Type 2. Neurology 2007; 68: 1658—1667.
7. Harding A. E., Thomas P. K. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II // Brain. 1980. Vol. 103, № 2. P. 259–280.
8. Birouk N., Azzedine H., Dubourg O. et al. Phenotypical features of a Moroccan family with autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease associated with the S194X mutation in the GDAP1 gene. Arch Neurol 2003; 60: 4: 598—604.
9. Vallat J.M., Grid D., Magdelaine C. et al. Autosomal recessive forms of Charcot-Marie-Tooth disease. Curr Neurol Neurosci Rep 2004; 4: 5: 413—419
10. <http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/DataSource/MutByGene>. cfm. CMT mutation data base.
11. Nelis E., Erdem S., Van Den Bergh P.Y. et al. Mutations in GDAP1: autosomal recessive CMT with demyelination and axonopathy. Neurology 2002; 59: 12: 1865—1872.
12. De Sandre-Giovannoli A., Chaouch M., Bocaccio I. et al. Phenotypic and genetic exploration of severe demyelinating and secondary axonal neuropathies resulting from GDAP1 nonsense and splicing mutations. JMedGenet 2003; 40: 7: e87.

(received 02.02.2015, published online 30.03.2015)

(получено 02.02.2015, опубліковано 30.03.2015)