

© Говбах И. А.

УДК 616. 833-056. 7-071

**Говбах И. А.**

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ НАСЛЕДСТВЕННОЙ МОТО-СЕНСОРНОЙ НЕЙРОПАТИИ 1 А ТИПА

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Украинский институт клинической генетики Харьковского национального  
медицинского университета

В статье рассмотрен клинический внутрисемейный полиморфизм наследственной мото-сенсорной нейропатии (НМСН) 1А типа. Целью исследования являлся анализ внутрисемейного полиморфизма НМСН 1А типа на основании различий фенотипических признаков и нейрофизиологических показателей у носителей идентичной генетической патологии – дупликации гена RMP22 в гетерозиготном состоянии в хромосомной области 17p11.2. У всех обследованных больных членов семьи С. было выявлено наличие типичных признаков клинической картины НМСН 1А типа: семейный характер заболевания, гипотрофии и парезы мышц дистальных отделов нижних конечностей; симметричность поражения; расстройство чувствительности; деформации стоп; нарушение походки; снижение скорости проведения импульса по двигательным волокнам периферических нервов. Клинический полиморфизм заболевания у носителей одной и той же генетической патологии проявлялся в различии в возрасте манифестации заболевания; степени парезов дистальных отделов конечностей, форм деформаций стопы; видов нарушения чувствительности; вовлеченности в патологический процесс верхних конечностей; патологических изменений со стороны скелетной системы; появлении признаков аксонопатии.

**Ключевые слова:** наследственные мото-сенсорные нейропатии, клинический полиморфизм, фенотипические признаки, нейрофизиологические показатели.

Данная работа является фрагментом НИР Украинского института клинической генетики Харьковского национального медицинского университета «Оцінка ефективності визначення фенотипових кореляцій в уточнюючій діагностиці спадкових нейропсихічних порушень», № государственной регистрации 5U000196.

**Введение.** Наследственные мото-сенсорные нейропатии (НМСН) – гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся поражением периферических нервов, проявляющихся

выраженным клиническим полиморфизмом с широким различием фенотипа; различным типом наследования; особенностями течения, электронейромиографических и морфогистохимических изменений; хроническим медленно прогрессирующим течением [1,7].

Актуальность изучения НМСН обусловлена их высокой распространенностью в популяциях, поражением преимущественно лиц молодого возраста, тяжелым течением с высокой степенью инвалидизации и отсутствием на сегодняшний день адекватных методов терапии [3,4].

НМСН – самая распространенная нозология в структуре моногенных наследственных болезней нервной системы, поскольку отсутствие влияния на продолжительность жизни приводит к значительному накоплению в семьях и в популяциях в целом. Частота всех форм НМСН в общей популяции составляет 1:3000 человек. Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, показатель распространенности НМСН в различных популяциях варьирует в широких диапазонах от 1 до 40 на 100 тыс. населения [6,8].

Самым высоким в мире показатель распространенности НМСН является в западной Норвегии, и составляет 41:100 000 населения. Достаточно высокими являются показатели заболеваемости НМСН в Италии – 40:100 000 и Испании – 28,2:100 000. В изученных среднеазиатских популяциях НМСН фиксируются редко. Так, в Туркмении (Ашгабад) распространенность НМСН составляет 2,13:100 000 среди туркмен и 3,8:100 000 среди русских. В Российской Федерации средний показатель распространенности НМСН составляет 5,7 на 100 000. В Украине эпидемиологические исследования проводились лишь в отдельных регионах; так, в Донецкой области распространенность всех форм НМСН составляет 4,8:100 000 населения [6,12].

В целом, обладая выраженным клиническим полиморфизмом и большим количеством субклинических случаев, НМСН являются сложным объектом для популяционно-генетических исследований.

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 молекулярно-генетических, электрофизиологических, морфологических методов исследования, а также характера поражения периферических нервов [4, 13].

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 клинико-генетические типы НМСН: 1) демиелинизирующий (СПИ < 38 м/с); 2) аксональный (СПИ > 38 м/с); 3) промежуточный (СПИ 25-45 м/с) [1, 2, 12].

Демиелинизирующий тип НМСН характеризуется снижением СПИ по периферическим нервам и признаками их сегментарной демиелинизации. Около 70% всех случаев демиелинизирующих НМСН наследуются по аутосомно-доминантному типу, 20% – имеют X-сцепленный характер наследования и в 10% случаев отмечается аутосомно-рецессивный тип наследования. Наиболее распространенной и составляющей до 80% всех форм НМСН являются НМСН IA типа, обозначавшаяся ранее как невральная миотрофия, или болезнь Шарко-Мари-Тута (БШМТ) [1, 3, 5].

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 снижены, однако уменьшено количество функционирующих двигательных единиц. В зависимости от типа наследования выделяют: 1) аутосомно-доминантный – тип Ламбера; 2) аутосомно-рецессивный – тип Увриера [8, 11].

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, 5].

Несмотря на генетическое многообразие, клинические и фенотипические проявления различных вариантов НМСН достаточно схожи, что обуславливает трудности их диагностики.

Основными клиническими проявлениями НМСН IA типа 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» или полая стопа); молоточкообразной деформации пальцев;

- постепенное начало и очень медленное прогрессирование с развитием выраженного дефекта в течение 1-2 десятилетий [7, 9, 10].

Подобно многим моногенным заболеваниям нервной системы, для НМСН также присущ выраженный клинический полиморфизм. Исследования природы клинического полиморфизма наследственных заболеваний, начатые еще в 1930-х годах ученым С. Н. Давиденковым, показали, что в основе разнообразия фенотипических проявлений одних и тех же мутаций лежит модифицирующее влияние генетической средой каждого конкретного индивидуума. Полиморфность фенотипических проявлений мутаций обусловлена, прежде всего, генотипической конституцией индивидуума, обеспечивающей уникальность таких фундаментальных процессов как пенетрантность, экспрессивность, плейотропия, межгенные взаимодействия. Согласно существующей гипотезе, разнообразие генотипических проявлений может быть обусловлено также усилительным тропизмом, проявления которого связаны с наличием в одном генотипе патологических мутаций и других наследственных факторов сходно направленного действия. Вместе с тем, факторы внешней среды, как в перинатальном, так и постнатальном периодах онтогенеза, находящиеся в постоянном взаимодействии с генетической средой, играют немаловажную роль в формировании индивидуальной наследственной конституции. Таким образом, клинический полиморфизм моногенных наследственных заболеваний обусловлен взаимодействием генетических и средовых факторов [3, 4, 12].

Особый клинический интерес представляют случаи полиморфизма в пределах одной семьи у носителей одного и того же патологического гена, демонстрирующие вариабельность фенотипических проявлений одинаковых по типу и локализации генных мутаций.

**Цель исследования** состояла в анализе внутрисемейного полиморфизма НМСН IA типа на основании различий фенотипических признаков и нейрофизиологических показателей у носителей идентичной генетической патологии – дупликации гена RMP22 в гетерозиготном состоянии в хромосомной области 17p11. 2.

**Материалы и методы.** Объект исследования – больные НМСН IA, являющиеся членами одной семьи. Семья С. находится под наблюдением Харьковского специализированного медико-генетического центра с 1980г. Диагноз наследственной мото-сенсорной нейропатии 1 А типа установлен у 5-ти членов семьи С. на основании жалоб, анамнеза заболевания, клинико-генеалогического анализа, клинико-неврологического осмотра, электронейромиографического и молекулярно-генетического исследований. В результате проведенного молекулярно-генетического исследования у всех клинически

больных членов семьи выявлена дупликация гена RMP22 в гетерозиготном состоянии в хромосомной области 17p11. 2. Также молекулярно-генетическое исследование было проведено у 2-х клинически здоровых родственников, у которых данная патология не была выявлена.

Клинико-генеалогический анализ осуществлялся согласно международных стандартов, принятых в медицинской генетике, и графически отображался в виде генеалогического дерева. Каждому члену семьи присваивался индивидуальный номер, состоящий из номера поколения и собственной нумерации в поколении (например, отец: I, 1).

Всем больным проводился неврологический осмотр на предмет выявления неврологического дефицита. Использовалась общепринятая методика стандартного неврологического обследования, включающая исследование черепно-мозговых нервов; двигательной, координаторной, чувствительной, высшей корковой сфер нервной системы.

При исследовании двигательных функций оценивались объем активных и пассивных движений, мышечный тонус, мышечная сила, сухожильные и периостальные рефлекссы.

Мышечная сила определялась путем противодействия сокращению исследуемых мышц. Для оценки мышечной силы и степени выраженности парезов использовалась 5-ти бальная система от 0 до 5, где 0 баллов – отсутствие мышечной силы (плегия); до 2-х баллов – выраженная степень пареза; от 2,5 до 3,5-х баллов – умеренная степень пареза; свыше 3,5 баллов – легкая степень пареза; 5 баллов соответствовали нормальной мышечной силе. Мышечная сила в сгибателях и разгибателях стоп дополнительно оценивалась с помощью диагностической пробы ходьбы на носках и пятках. Обязательным являлось сравнение мышечной силы и объема выполненного движения справа и слева.

Мышечный тонус оценивался способом пассивных движений в суставе в среднем темпе.

При исследовании рефлексов последовательно сравнивались правая и левая стороны; оценивалась скорость, сила рефлекторной реакции и амплитуда движений в суставе. Сухожильные и периостальные рефлекссы оценивались по 4-х бальной шкале (от 0 до 4), где 0 баллов соответствовало отсутствию (выпадению) рефлекса, а 4 балла – резкому повышению рефлекса.

Исследование поверхностных и глубоких видов чувствительности проводилось в условиях минимизации афферентных раздражителей, при температуре окружающей среды не ниже +20°C, без участия зрительного контроля (при закрытых глазах больного).

С целью определения характера поражения периферических нервов больным проводилась стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) конечностей. Исследование проводилось с помощью компьютерного электронейромиографа «M-Test» («DX-Systems», Украина, 2012 г. в.) при температуре окружающей среды не ниже +20°C. Исследовались

чувствительные и двигательные нервы (лучевой, срединный, малоберцовый, большеберцовый) на симметричных участках дистальных и проксимальных отделов верхних и нижних конечностей. Оценивались следующие показатели: скорость проведения импульса (СПИ) и М-ответ.

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Результаты проведенного клинико-генеалогического анализа отображены в виде генеалогического дерева семьи С., представленного на рис.

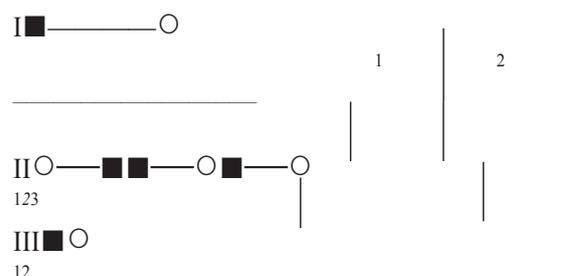


Рис. Генеалогическое дерево семьи С.

Больной (отец) I, 1, 1948 г. р.; в анамнезе отмечает наличие подобных симптомов у отца и его родного брата. Жалобы на момент осмотра на слабость в руках и ногах; затруднение при ходьбе, ограничение двигательной активности; не способен выполнять мелкие движения в кистях; парестезии в руках и ногах.

Первые симптомы заболевания появились в возрасте 7 лет. В начале заболевания беспокоили жалобы на слабость в ногах; парестезии в ногах; затруднение при подъеме по лестнице; деформация стоп; спотыкания на правую ногу; «подворачивание» правой стопы. Заболевание медленно прогрессировало. Через 10 лет с момента манифестации заболевания появились парестезии и слабость в руках; возросла слабость в ногах; снизилась двигательная активность. Способность к самообслуживанию сохранялась, больной продолжал трудовую деятельность. На момент осмотра длительность заболевания составляет около 60 лет.

При внешнем осмотре отмечается симметричные гипотрофии стоп, голени, проксимальных отделов нижних конечностей, кистей, предплечий; выраженная гипотония мышц верхних и нижних конечностей; деформация стоп по типу «полой стопы»; кистей рук по типу «когтистой лапы». Мышечная сила симметрично снижена в стопах до 2-х баллов; в дистальных отделах голени до 2-х баллов; в проксимальных отделах нижних конечностей до 3,5 бв кистях до 2-х б.; в мышцах предплечий до 3-х б.; в мышцах плеча до 3,5 б. Больной не может стоять на носках и пятках; шаг при ходьбе. Рефлекссы с верхних и нижних конечностей не вызываются. При исследовании чувствительной сферы отмечается нарушение суставно-мышечного чувства; поверхностной чувствительности в виде гипоалгезии по типу высоких «гольф» и «перчаток». Со стороны черепно-мозговых нервов и ЦНС без патологии.

Соматический статус соответствует возрастной норме.

При ЭНМГ—исследовании отмечаются признаки аксонально-демиелинизирующей полинейропатии; СПИ по срединному нерву снижена до 18,5 м/с; большеберцовому – 12,7 м/с; амплитуда дистального М-ответа со срединного нерва 2,5 мВ, большеберцового нерва – 1,7 мВ.

*Пробанд II, 1, 1972 г. р.*, от первой беременности, протекавшей без осложнений; роды на 39 неделе; масса при рождении 3400 г, длина 49 см.

Жалобы на момент осмотра на выраженную слабость в руках и ногах; резкое ограничение ходьбы; передвигается с поддержкой; деформации стоп и кистей; утрата способности письма, выполнения мелких движений в кистях рук; не удерживает предметы; парестезии верхних и нижних конечностей.

Ранее моторное и психо-речевое развитие соответствовало возрасту. Первые признаки заболевания появились в возрасте 6-ти лет. Заболевание манифестировало со слабости в ногах. В начале болезни отмечались жалобы на быструю утомляемость в ногах; трудности при подъеме по лестнице; деформацию стоп. Через 4 года от начала заболевания стала беспокоить слабость в кистях рук. В течение последующих 5 лет появились деформация кистей рук; выраженное снижение моторных функций рук и ног; ограничение двигательной активности. Через 15 лет с момента манифестации заболевания отмечалась утрата способности самостоятельной ходьбы. С 1987 года является инвалидом II группы. В течение последних 10 лет прогрессивности процесса не отмечает. Длительность заболевания на момент осмотра составляет 37 лет.

При осмотре отмечается выраженная симметричная гипотрофия мышц голеней, стоп, проксимальных отделов нижних конечностей, кистей, предплечий. Деформации стоп по типу «полой стопы»; кистей рук по типу «когтистой лапы». Не может стоять на носках и пятках. Самостоятельно передвигаться не может; ходьба возможна при поддержке. Мышечная сила симметрично снижена в стопах до 1,5 баллов, в дистальных отделах голеней до 2-х баллов; в проксимальных отделах нижних конечностей до 2,5-3-х б.; в кистях до 2-х б.; в мышцах предплечий до 3-х б.; в мышцах плеча до 3,5 б. Сухожильные и периостальные рефлексы с верхних и нижних конечностей не вызываются. При исследовании чувствительной сферы отмечается нарушение поверхностной чувствительности в виде гипоалгезии по типу высоких «гольф» и «перчаток»; нарушение суставно-мышечного чувства и вибрационной чувствительности. Отмечается кифосколиоз грудного отдела позвоночника. Со стороны черепно-мозговых нервов без патологии. Интеллектуально-мнестические функции соответствуют возрастной норме.

При проведении ЭНМГ—исследования верхних и нижних конечностей выявлены признаки грубого аксонально-демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов; амплитуда дистальных М-ответов резко

снижена и составляет со срединного нерва – 0,4 мВ, большеберцового нерва – 0,2 мВ; СПИ по срединному нерву 15,2 м/с; по большеберцовому нерву – 11,5 м/с.

*Пробанд II, 2, 1976 г. р.*, от второй беременности, протекавшей без осложнений; роды в срок; масса при рождении 3200 г, длина 51 см.

Жалобы на момент осмотра на слабость в ногах и руках; затруднение при ходьбе; «подворачивание» стоп; деформации стоп; парестезии в руках и ногах; фасцикулярные подергивания в мышцах верхних и нижних конечностей. С 1988 года является инвалидом III группы. У больного сохраняется способность к самообслуживанию, больной ведет трудовую деятельность. Длительность заболевания на момент осмотра составляет около 36 лет.

Ранее моторное и психо-речевое развитие соответствовало возрасту. Первые признаки заболевания появились в возрасте 1,5 лет в виде нарушения приобретения навыков ходьбы. Самостоятельно ходить начал с 2-х лет. С самого начала заболевания отмечалось снижение двигательной активности; затруднение при ходьбе; парестезии в ногах. Первые признаки деформации стопы в виде плоскостопия появились в 3-х летнем возрасте. Длительность заболевания на момент осмотра составляет около 37 лет.

При осмотре отмечается изменение формы голеней в виде «перевернутых бутылок». Симметричные гипотрофии мышц стоп, голеней, кистей рук в области тенора и гипотенора. Не может стоять на носках; степпаж. Деформации стоп в виде стопы Фридрейха; деформации кистей нет. Мышечная сила симметрично снижена в стопах до 3-х баллов, в дистальных отделах голеней до 3-х баллов; в кистях до 3-х б.; в мышцах предплечий до 3,5-х б. Отмечается симметричное снижение коленных, сгибательно-локтевых и разгибательно-локтевых рефлексов; ахиллов и карпорадиальный рефлексы не вызываются. При исследовании чувствительной сферы отмечается нарушение поверхностной чувствительности в виде гипоалгезии по типу высоких «гольф» и «перчаток». Отмечается сколиоз грудного отдела позвоночника. Со стороны черепно-мозговых нервов без патологии. Интеллектуально-мнестические функции соответствуют возрастной норме.

При проведении ЭНМГ — исследования верхних и нижних конечностей выявлены выраженные признаки аксонально-демиелинизирующего поражения периферических нервов; СПИ по срединному нерву 32 м/с; по большеберцовому нерву – 23,7 м/с; амплитуда дистального М-ответа со срединного нерва 3,4 мВ большеберцового нерва – 1,2 мВ.

*Пробанд II, 3., 1984 г. р.*, от третьей беременности, протекавшей без осложнений; роды в срок; масса при рождении 3500 г, длина 52 см.

Жалобы на момент осмотра на слабость в ногах и кистях; «подворачивание» правой стопы; частые спотыкания на правую ногу; деформации стоп; парестезии в ногах и руках.

Ранее моторное и психо-речевое развитие соответствовало возрасту. Первые признаки

заболевания появились в возрасте 8-ми лет в виде быстрой утомляемости в ногах; не мог относительно долго находиться в положении стоя; парестезии в стопах и голенях; деформации стоп. Через 5 лет с момента появления первых симптомов заболевания появились слабость и парестезии в кистях. Длительность заболевания на момент осмотра составляет 23 года.

В результате осмотра выявлено изменение формы голени по типу «перевернутых бутылок». Симметричные гипотрофии мышц стоп, голени, кистей. Деформации стоп в виде стопы Фридрейха. Мышечная сила симметрично снижена в стопах до 3-х баллов, в дистальных отделах голени до 3,5-х баллов; в кистях до 3,5-й б.; в мышцах предплечий до 3,5-й б. Отмечается симметричное угнетение коленных, сгибательно-локтевых, разгибательно-локтевых рефлексов; отсутствуют ахилловы и карпорадиальные рефлексы. При исследовании чувствительной сферы определяется нарушение глубокой чувствительности. Отмечается сколиоз грудного отдела позвоночника. Со стороны черепно-мозговых нервов без патологии. Интеллектуально-мнестические функции соответствуют возрастной норме. Соматический статус без изменений.

При проведении ЭНМГ—исследования верхних и нижних конечностей выявлены выраженные признаки аксонально-демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов; СПИ по срединному нерву 34 м/с; по большеберцовому нерву – 25,4 м/с; амплитуда дистального М-ответа со срединного нерва 2,8 мВ, большеберцового нерва – 1,6мВ.

*Пробанд III, 1, 1997 г. р.*, родился от первой беременности, протекавшей без осложнений; роды в срок; масса при рождении 3500 г, длина 51 см.

Жалобы на момент осмотра на слабость и утомляемость в ногах; «подворачивание» стоп при ходьбе; деформации стопы; парестезии в ногах и руках.

Ранее моторное и психо-речевое развитие соответствовало возрасту. Первые признаки заболевания появились с 3-х лет в виде слабости в ногах; ограничение двигательной активности; ступажа; изменения формы стопы в виде «высокого свода». Заболевание медленно прогрессировало. На момент осмотра длительность заболевания составила 15 лет.

При внешнем осмотре отмечается изменение формы голени по типу «перевернутых бутылок»; симметричные умеренно выраженные гипотрофии мышц стоп, голени; деформации стоп в виде полой стопы; кисти без деформаций. Мышечная сила симметрично снижена в стопах до 3,5-й баллов, в дистальных отделах голени до 3,5-х баллов; в кистях до 4,5-й б. Коленные рефлексы симметрично снижены; ахилловы отсутствуют. При исследовании чувствительной сферы определяется нарушение поверхностной чувствительности по полиневротическому типу. Со стороны черепно-мозговых нервов и ЦНС без патологии. Интеллектуально-мнестические функции соответствуют возрастной норме. Соматический статус без изменений.

При проведении ЭНМГ— исследования верхних и нижних конечностей выявлены признаки демиелинизирующего поражения моторных волокон периферических нервов; СПИ по срединному нерву 28,3 м/с; по большеберцовому нерву – 27,7 м/с; амплитуда дистального М-ответа со срединного нерва 3,2 мВ, большеберцового нерва – 2,1 мВ.

Таблица 1

**Клинические признаки НМСН у больных семьи С.**

Клинический признак	Больные члены семьи				
	I, 1	II, 1	II, 2	II, 3	III, 1,
Длительность заболевания до 5 лет от 5 до 10 лет свыше 10 лет	+	+	+	+	+
Возраст манифестации заболевания: до 1 года 1-5 лет 6-10 лет 11-20 лет старше 20 лет	+	+	+	+	+
Гипотрофии мышц нижних конечностей: стоп голеней проксимальных отделов	+	+	+	+	+
Гипотрофии мышц верхних конечностей: кистей предплечий	+	+	+	—	—
Деформации стоп: полая Фридрейха	+	+	+	+	+
Деформации кистей: «когтистая лапа» «обезьянья лапа»	+	+	—	—	—
Дистальный парез нижних конечностей: легкий умеренный выраженный	+	+	+	+	+
Дистальный парез верхних конечностей: легкий умеренный выраженный	+	+	+	+	—
Гипо/арефлексия сухожильных рефлексов: верхних конечностей нижних конечностей	+	+	+	+	+
Затруднение при ходьбе: на пятках на носках	+	+	+	+	+
Ступаж	+	+	+	+	+
Нарушения видов чувствительности: глубокой поверхностной	+	+	+	+	+
Нарушения со стороны скелетной системы: сколиоз кифосколиоз	—	+	+	+	—

**Показатели стимуляционной ЭНМГ у обследованных больных**

Больные НМСН 1А типа	СПИ, м/с				Дистальная амплитуда М-ответа, мВ			
	n. tibialis	n. peroneus	n. median.	n. ulnaris	n. tibialis	n. peroneus	n. median.	n. ulnaris
I,1	12,74	16,32	18,5	15,61	0,78	0,56	1,53	1,48
II,1	11,57	14,54	15,27	14,80	0,24	0,16	0,41	0,30
II,2	23,59	20,87	32,36	34,55	1,25	1,34	3,44	3,71
II,3	25,45	28,55	34,97	29,32	1,66	1,42	2,82	3,65
III,1	27,73	28,92	28,34	22,97	1,81	1,35	3,25	2,98

Основные клинически признаки заболевания у больных семьи С. представлены в **таблице 1**.

В **таблице 2** представлены данные, полученные при проведении стимуляционной ЭНМГ у больных семьи С.

Как видно из представленной **таблицы 2**, у всех обследованных больных отмечается достоверное снижение значений СПИ и амплитуды М-ответа, что свидетельствует об аксонально-демиелинизирующем типе поражения.

**Выводы.**

1. Данный клинический случай демонстрирует внутрисемейный полиморфизм фенотипических проявлений НМСН у носителей идентичных патологических генов.

2. Клинический полиморфизм заболевания у больных членов семьи С. проявляется в разнице: возраста манифестации заболевания; степени парезов дистальных отделов конечностей, варьирующих от легких до тяжелых; форм деформаций стопы

**Список литературы**

1. Бадалян Ј. О. Наследственные заболевания нервно-мышечной системы / Ј. О. Бадалян. – М. : Медицина, 1974. – С. 4-25.
2. Бадалян Ј. О. Клиническая электронейромиография / Ј. О. Бадалян, Н. А. Скворцов. – М. : Медицина, 1986. – 245 с.
3. Бочков Н. П. Клиническая генетика / Н. П. Бочков. – М. : Изд-во ГЭОТАР-МЕД., 2004. – 479 с.
4. Иллариошкин С. Н. ДНК- диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С. Н. Иллариошкин, И. А. Иванова-Смоленская, Е. Д. Маркова. – М. : Мед. информ. агент, 2002. – 591 с.
5. Лобзин В. С. Ранняя диагностика и дифференциация невралгической амиотрофии Шарко-Мари / В. С. Лобзин, Л. А. Сайкова, Л. А. Полякова, В. Д. Косачев // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1984. – Т. 84. – С. 1601-1605.
6. Маркова Е. Д. Распространенность наследственных заболеваний нервной системы в различных популяциях (обзор) / Е. Д. Маркова, Р. В. Магжанов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1990. – Т. 90. – С. 113-119.
7. Наследственные болезни нервной системы // Под ред. акад. Вельтищева Ю. Е. – М. : Медицина, 1998. – 496 с.
8. Хохлов А. П. Миелопатии и демиелинизирующие заболевания / А. П. Хохлов, Ю. Н. Савченко. – М. : Медицина, 1990. – 208 с.
9. Assignment of the Charcot-Marie-Tooth neuropathic, type 1 (CMT 1 A) gene to 17p11. 2-pl2 / V. Timmerman, P. Raeymaekers, P. de Jonghe [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1990. -Vol. 47. – P. 680-685.
10. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a clinical, electrophysiological, pathological, and genetic study / S. Y. Hsieh, H. C. Kuo, C. C. Chu [et al.] // Chang Gung Med. J. – 2004. – Vol. 27, № 4. – P. 300-306.
11. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations on myelin related proteins (PMP 22, MPZ, Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients / N. Hattori, M. Yamamoto, T. Yeshihama [et al.] // Brain. – 2003. – Vol. 26. – P. 134-151.
12. Garcia C. A. A clinical review of Charcot-Marie-Tooth / C. A. Garcia // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 883. – P. 69-76.
13. Hereditary motor and sensory neuropathies / P. J. Dyck, P. Chance, R. Lebo, J. A. Carney // Peripheral neuropathy / eds. by P. J. Dyck [et al.]. – 3 ed. – Philadelphia : Saunders W. B., 1993. – Vol. 2. – P. 1094-1136.

**Таблица 2** (полая или фридрейховская); видов нарушения чувствительности; вовлеченности в патологический процесс верхних конечностей; патологических изменений со стороны скелетной системы.

3. У всех обследованных больных членов семьи С. отмечается наличие типичных признаков клинической картины НМСН 1А типа: семейный характер заболевания, гипотрофии и парезы мышц дистальных отделов нижних конечностей; симметричность поражения; расстройство чувствительности; деформации стоп;

нарушение походки; снижение скорости проведения импульса по двигательным волокнам периферических нервов.

4. У большинства больных отмечается аксональное поражение, признаком которого является уменьшением амплитуды М-ответа. Возможными причинами поражения аксонов при демиелинизирующей НМСН может быть плеiotропность патологического гена, экспрессирующегося как в шванновских клетках миелиновой оболочки так и в осевых цилиндрах аксонов, а также межгенные взаимодействия приводящие к нарушению функциональных связей между шванновскими клетками миелиновой оболочки и аксоном.

**Перспективы дальнейших исследований.**

Дальнейшие исследования, направленные на изучение патогенеза НМСН, позволят определить механизмы развития аксонопатии, а также причины, лежащие в основе клинического полиморфизма, что даст возможность прогнозирования тяжести заболевания и проведения эффективной медикаментозной коррекции данной патологии.

УДК 616. 833-056. 7-071

**КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ СПАДКОВОЇ МОТО-СЕНСОРНОЇ НЕЙРОПАТІЇ 1А ТИПУ**

Говбах І. О.

**Резюме.** У статті розглянуто клінічний внутрішньосімейний поліморфізм спадкової мото-сенсорної нейропатії (СМШН) 1А типу. Метою дослідження був аналіз внутрішньосімейного поліморфізму СМШН 1А типу на підставі відмінностей фенотипічних ознак і нейрофізіологічних показників у носіїв ідентичної генетичної патології – дуплікації гена PMP22 у гетерозиготному стані в хромосомній ділянці 17p11. 2. У всіх обстежених хворих членів сім'ї С. було виявлено наявність типових ознак клінічної картини СМШН 1А типу: сімейний характер захворювання, гіпотрофії та парези м'язів дистальних відділів нижніх кінцівок; симетричність ураження; розлади чутливості; деформації стоп; порушення ходи; зниження швидкості проведення імпульсу по рухових волокнах периферійних нервів. Клінічний поліморфізм захворювання у носіїв однієї і тієї ж генетичної патології проявлявся в різниці у віці маніфестації захворювання; ступеню парезів дистальних відділів кінцівок, формі деформацій стопи; видів порушення чутливості; залученості до патологічного процесу верхніх кінцівок; патологічних змін з боку скелетної системи; появи ознак аксонопатії.

**Ключові слова:** спадкові мото-сенсорні нейропатії, клінічний поліморфізм, фенотипічні ознаки, нейрофізіологічні показники.

UDC 616. 833-056. 7-071

**Clinical Polymorphism of 1A type Hereditary Motor-Sensory Neuropathy**

Govbah I. A.

**Abstract.** The article describes the clinical interfamilial polymorphism of 1A type hereditary motor-sensory neuropathy (HMSN). HMSN – is the most common nosology in the structure of monogenic hereditary diseases of the nervous system, since there is no effect on life expectancy it leads to a significant accumulation in families and in populations at whole. The frequency of all HMSN forms in the general population is 1:3000.

For nowadays it was quartered over 40 locus, responsible for HMSN; more than 29 genes were identified, the mutations in which leads to the development of the disease, and their search is continuing. Modern HMSN classification is based on the molecular-genetic data, electrophysiological, morphological methods of study, as well as the nature of the peripheral nerves damage.

International consortium on the hereditary neuromuscular diseases study as the threshold level of signal (impulse) realization speed (IRS) for motor fibers of the median nerve accepted the rate 38 m/s. On the basis of IRS among motor fibers of the median nerve and the morphological special characteristics of the defect on the structures in peripheral nerves are identify the following clinico-genetic types of HMSN: 1) demyelinating (IRS < 38 m/s); 2) axonal (IRS > 38 m/s); 3) intermediate (IRS 25-45 m/s).

Like many monogenic diseases of the nervous system, for HMSN inherent pronounced clinical polymorphism. The reason of phenotypic features of hereditary pathology differences is interaction of genetic and environmental factors.

The aim of the research was the analysis of 1A type interfamilial polymorphism HMSN on the basis of phenotypic features differences and neurophysiologic indicators of identical genetic pathology bearer – duplication of the gene PMP22 in heterozygous state in a chromosomal zone 17p11. 2.

The object of the research were involved patients HMSN 1A, who are the members of the same family. This family is under the supervision of the Kharkiv specialized medical genetic center since 1980. The diagnosis of 1 A type hereditary motor-sensory neuropathy was determined among 5 members of this family on the basis of complaints, disease anamnesis, clinical-genealogical analysis, clinical neurological examination, electroneuromyography and molecular – genetic investigation.

All the members of this family who were the investigated patients revealed the presence of typical signs of clinical HMSN 1A type: family nature of the disease, hypotrophy and paresis of distal parts muscles of lower limbs; symmetrical damage; sensitivity disorder; foot deformations; gait disorders; decrease of impulse conduction of motor fibers of peripheral nerves. Clinical polymorphism of the disease of the same genetic pathology bearers occurs in the age differences of disease onset; paresis degree of the distal limbs, forms of foot deformities; types of sensitivity disorders; involvement into the pathological process of the upper limbs; pathological changes of the skeletal system; axonopathy signs occur.

The majority of patients indicated axonal-demyelinating type of damage, the symptom of which is the decrease of the amplitude of M-response. Possible cause of the axons damage with demyelinating HMSN can be the pleiotropy of pathological gene, expressed in Schwann cells of the myelin sheath and the neuraxons. Another possible cause of axonopathy may be intergenic interaction, leading to the loss of functional connections between Schwann cells of the myelin sheath and the axons.

Further research aimed at the study of the pathogenesis HMSN, will let us to determine the nature of the axonopathy – primary or secondary. The study of the causes underlying the clinical polymorphism, will give us the chance of prediction the severity of the disease and effective pharmacological correction of this pathology.

**Keywords:** hereditary motor-sensory neuropathy, clinical polymorphism, phenotypic features, neurophysiological indicators.

Стаття надійшла 16.11.2015 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування