



УДК 616833

А. Галым

Университетская клиника «Аксай» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, пос. Тастыбулак,  
г. Алматы, Казахстан

## СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ НЕЙРОПАТИИ ШАРКО-МАРИ-ТУТА В ПЕДИАТРИИ

Наследственные болезни нервной системы являются важной медико-социальной проблемой, поскольку многие из них имеют тяжелое течение, в связи с чем наступает ранняя инвалидизация, а имеющиеся методы лечения не приносят должного эффекта. В структуре наследственной патологии немаловажную роль составляют нервно-мышечные заболевания, среди которых одно из первых мест по частоте встречаемости составляет болезнь Шарко-Мари-Тута.

**Цель исследования:** Наследственная нейропатия Шарко-Мари-Тута (ШМТ) является наиболее распространенной клинической формой наследственных полинейропатий. Цель – изучить методы ранней диагностики, проанализировать причины поздней постановки диагноза.

**Методы:** В статье приведены результаты клинического, инструментального и лабораторного исследования ребенка К.С. 12 лет.

**Результаты:** Нейромышечные заболевания актуальны и привлекают внимание клиницистов уже много лет. Значимость нейропатии Шарко-Мари-Тута определяется ее частой распространенностью. Наследственная нейропатия ШМТ поражает все расы и национальности без возрастных различий, но чаще страдают люди молодого, трудоспособного возраста. Несмотря на то, что в последние годы достижения нейрогенетики позволяют далеко продвинуться в механизме развития наследственной нейропатии ШМТ и существенно облегчить возможности ее диагностики, выявление этого заболевания врачами первичного звена здравоохранения зачастую бывает уже на поздних стадиях развития патологического процесса, когда эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий низкая. Поэтому важную роль в ранней диагностике наследственной нейропатии ШМТ играют междисциплинарный подход и настороженность в отношении данного заболевания у практикующих врачей (неврологов, педиатров, врачей общей практики). В статье предоставлен случай собственного клинического наблюдения, который в свою очередь может пополнить список клинических случаев данного заболевания и увеличит возможность своевременной диагностики.

**Ключевые слова:** ШМТ, аутосомно-доминантный тип наследования, RMR22.

**Введение.** Наследственная нейропатия Шарко-Мари-Тута – обширная, часто встречаемая группа наследственных болезней нервной системы, которая проявляется прогрессирующей слабостью, атрофией мышц конечностей в дистальных отделах, деформацией конечностей, изменением походки и сенсорными нарушениями. Она характеризуется потерей мышечной ткани и сенсорного ощущения, преимущественно в ступнях и ногах. Является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний. Частота встречаемости в мире 35: 100 000 человек. Молекулярная причина возникновения вызвана мутациями, которые вызывают дефекты в белках нейронов. Нервные сигналы проводятся аксонами, которые в свою очередь покрыты миелиновой оболочкой. Большинство мутации при ШМТ поражают миелиновую оболочку и некоторые аксоны [1].

Манифестация симптомов обычно отмечается на первом или втором десятилетии жизни. Среди всех возможных типов наследования ШМТ преобладает аутосомно-доминантное. Молекулярно-генетические исследования в течение последних двух десятилетий показали, что наследственные невропатии характеризуются выраженной генетической гетерогенностью. [2]. Отдельные генетические варианты ШМТ могут не различаться на клиническом уровне, поскольку для ШМТ характерен значительный меж- и внутрисемейный полиморфизм, приводящий к перекрытию фенотипов различных форм невропатий. ШМТ наследуется по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу. Обнаруживается сегментарная демиелинизация в нервах, в мышцах – денервация с явлениями «пучковой» атрофии мышечных волокон. В начале болезни характерными симптомами



являются мышечная слабость, патологическая утомляемость в дистальных отделах нижних конечностей. Больные быстро устают при длительном стоянии на одном месте и нередко для уменьшения утомления в мышцах прибегают к ходьбе на месте («симптом топтания») [3]. Реже заболевание начинается с расстройств чувствительности – боли, парестезии, ощущения ползания мурашек в дистальных отделах ног. Симметричные атрофии первоначально развиваются в мышцах голени и стоп. Поражаются перонеальная группа мышц и передняя большеберцовая мышца. Вследствие атрофии ноги резко сужаются в дистальных отделах и приобретают форму «перевернутых бутылок» или «ног аиста». Стопы деформируются, их мелкие мышцы исчезают, становится высоким свод. Парез стоп изменяет походку больных [4].

Диагноз строится на основании данных генетического анализа (аутосомно-доминантный аутосомно-рецессивный, рецессивный сцепленный с X-хромосомой тип наследования), особенностей клиники (атрофии дистальных отделов конечностей, расстройства чувствительности по полиневритическому типу, медленное прогрессирующее течение), результатов глобальной, игольчатой и стимуляционной электромиографии и в ряде случаев биопсии нервов. Дифференцировать заболевание следует от дистальной миопатии Говерса-Веландера, наследственной дистальной спинальной амиотрофии, миотонической дистрофии, периферических нейропатий, интоксикационных, инфекционных полиневритов и других болезней [5].

Трудности диагностики ШМТ связаны с клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью. Важной составляющей ранней диагностики ШМТ является тщательно собранный семейный анамнез (анализ родословной) и, по возможности, обследование всех больных членов семьи первой и второй степени родства, включая клинически асимптомных («здоровых») носителей мутантного гена. Это важно для уточнения типа наследования и расчета генетического риска наследования ШМТ в данной семье [6-10].

У клинически симптомных больных основным методом диагностики является фенотипирование. На доклинической стадии заболевания, при отсутствии ЭНМГ-признаков демиелинизации

или аксонопатии, молекулярно-генетическое исследование является единственно возможным методом ранней диагностики ШМТ [11, 12]. Но в связи с тем, что ДНК-диагностика является дорогостоящим методом диагностики, редко даже клинически поставленный диагноз подтверждается молекулярно-генетическим тестированием. В отягощенных семьях профилактика ШМТ основывается на медико-генетическом консультировании и пренатальной ДНК-диагностике [13, 14, 15].

**Цель работы.** В связи с учащением и распространением наследственных нервно-мышечных заболеваний – привести свое наблюдение из клинического случая, которое может помочь распознать данное заболевание на раннем этапе.

**Материалы и методы.** В Республиканскую детскую клиническую больницу г. Алматы в отделение неврологии поступил пациент К.С. 12 лет с жалобами на мышечную слабость, утомляемость, головные боли. Из анамнеза было известно, что ребенок болен с 2007 года, когда впервые заметили частые спотыкания, утомляемость при незначительной физической нагрузке. На электронейромиографии с 2010 года: грубое снижение амплитуды М-ответа и скорости проведения по моторным и сенсорным ветвям малоберцовых нервов с обеих сторон. Снижение скорости проведения по моторным ветвям срединного нерва справа, что соответствует наследственной сенсомоторной нейропатии Шарко-Мари. В ноябре 2015 года находился на стационарном лечении в ГДБ №2 отделении неврологии г. Алматы, где выставлен диагноз: наследственное нервно-мышечное заболевание, аутосомно-доминантный тип наследования. Семейный анамнез отягощен по материнской линии (наследственная сенсомоторная нейропатия Шарко-Мари-Тута у бабушки).

Состояние при поступлении средней степени тяжести.

Неврологический статус – Голова округлой формы. ЧМН – зрительная реакция хорошая, глазные щели D=S, зрачки округлой формы, птоза нет. Конвергенция и аккомодация сохранены, движения глазных яблок в полном объеме. Язык по средней линии. Бульбарная группа не нарушена. Сила мышц снижена. Тонус мышц диффузно снижен по всем группам. Гипотрофия мышц плечевого пояса, тазового пояса, проксимальных отделов



конечностей. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей – вызываются, с нижних конечностей – коленные и ахилловы торпидны. Нарушение осанки – кифосколиоз, деформация свода стоп по типу фридрейховской, гипотрофия мышц дистальных отделов нижних конечностей, легкий степаж при ходьбе, нарушение чувствительности по полиневритическому типу. Координаторные пробы выполняет. Функцию тазовых органов контролирует.

Соматический статус – Самочувствие не страдает. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Лимфатические узлы не увеличены. В зеве спокойно. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритм правильный. Перкуторно границы сердца и легких не увеличены. Живот мягкий, безболезненный. Печень при пальпации не увеличена, селезенка при пальпации не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный. Стул оформленный. Мочеиспускание свободное в норме.

#### **Проведено обследование:**

Общий анализ крови – эр –  $4,63 \cdot 10^{12}/л$ , Нв – 148 г/л, ЦП – 0,95 %, L –  $8,6 \cdot 10^9/л$ , с/я – 42 %, м – 7%, лимф – 48 %, СОЭ – 2 мм/час.

Кровь на креатинфосфокиназу – Общая КФК – 373,7 U/L.

Кровь на лактатдегидрогеназу – Общая ЛДГ – 201,3 U/L.

ЭхоКГ – Недостаточность митрального клапана с минимальной степенью регургитации.

По данным электронейромиографии зарегистрировано снижение скорости проведения импульса по двигательным нервам конечностей. Одновременно отмечено снижение амплитуды М-ответов у больного.

По результатам ДНК-анализа установлено, что причиной заболевания явилась дупликация в гене периферического белка миелина (PMP 22).

**Выводы.** Таким образом, учитывая данные анамнеза, неврологического статуса, инструментальных и лабораторных исследований было сделано заключение, что у пациента имеет место данное заболевание. Клинический диагноз был подтвержден нами нейрофизиологически и генетически. Данные электронейромиографии со снижением скорости проведения импульса по двигательным нервам конечностей и ДНК анализа с наличием дупликации в гене периферического белка миелина (PMP 22), соответствуют для вышеуказанного диагноза. Приняв во внимания классическое проявление клиники данного заболевания, появляется шанс определить и распознать ШМТ в начальной стадии.

Болезнь Шарко-Мари-Тута может быть диагностирована при наличии характерных симптомов и с помощью измерения скорости электромиографии, биопсии нерва, а так же путем анализа ДНК. ДНК- тестирование может дать окончательный, достоверный диагноз, но не все генетические маркеры для ШМТ на сегодня являются известными. Первым симптомом болезни является слабость в голени и деформация стопы. Но сами по себе признаки не являются основанием для установления диагноза болезни, именно поэтому пациенты должны быть направлены к невропатологу. Таким образом, на клиническом примере убедительно показано, что молекулярно-генетическое исследование лежит в основе диагностики носителей мутантного гена и является основным возможным подходом к профилактике прогрессирования наследственной нейропатии Шарко-Мари-Тута.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК – диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. Москва: Медицинское информационное агентство, 2002. – 591 с.

2. Badano J.L., Inoue K., Katsanis N., Lupski J.R. New polymorphic short tandem repeats for PCR-

based Charcot-Marie-Tooth Disease type 2 // Clinic Chem. – 2001. – Vol. 47. – 838-43.

3. Иллариошкин С.Н., Дадали Е.Л., Федотов В.П., Исмаилов Ш.М., Ключников С.А., Пирогов В.Н., Иванова-Смоленская И.А. Новая форма наследственной нейропатии: болезнь Шарко-Мари-Тута типа 2F С.Н // Атмосфера. Нервные

болезни. – 2005. - №2. - с. 42-46.

4. Глущенко Е.В., Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А., Козулина Е.А., Воевода М.И., Максимов В.Н., Аллахвердян А.А. Опыт организации диагностической и медико-социальной помощи больным с наследственной нейропатией Шарко-Мари-Тута в Красноярском крае // Нервно-мышечные болезни. – 2012. – №1. - с. 41-52.

5. Генетические заболевания. Перонеальная дистрофия Шарко-Мари-Тута (часть вторая). Все про гены. URL: [http://vse-pro-geny.ru/ru\\_disease\\_1\\_Dystrofiya-Sharko-Mari-Tuta-2\\_](http://vse-pro-geny.ru/ru_disease_1_Dystrofiya-Sharko-Mari-Tuta-2_)

6. Гинтер Е.К. Медицинская генетика: учебник. – М: Медицина, 2003. - 446 с.

7. Левин О.С. Полиневропатии. – М.: МИА, 2006. – 496 с.

8. Lee Y.C., Lee T.C, Lin K.P. et al. Clinical characterization and genetic analysis of a possible novel type of dominant Charcot-Marie-Tooth disease // Neuromuscul. Disord. – 2010. – Vol. 20(8). – P. 534-539.

9. Marrosu M.G., Vaccargiu S., Marrosu G. et al. A novel point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A // Neurology. – 1997. – Vol. 48(2). – P. 489-493.

Pomeren M., Selles R.W., Ginneken B.T. et al. The hypothesis of overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth: a critical evaluation // J Rehabil Med. – 2009. – Vol. 41(1). – P. 32-4.

10. Левин О.С. Полиневропатии. – М.: МИА, 2006. – 354 с.

11. Шнайдер Н.А., Глущенко Е.В., Кантимирова Е.А. и др. Наследственная нейропатия: эпидемиология, классификация, особенности течения // Вестн. НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 152-159.

12. Мальмберг, С.А. Нервно-мышечные заболевания. // Болезни нервной системы. Т. I. / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М., 2001. – С. 627-632.

13. Kang J.H., Kim H.J., Lee E.R. Electrophysiological evaluation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and Charcot-Marie-Tooth Type 1: dispersion and correlation analysis. J Phys Ther Sci. – 2013. – Vol. 25. – P. 1265-1268.

14. Shnyder N.A., Gluschenko E.V., Dmitrenko D.V. et al. Method of computer esthesiometry on distal parts of the lower extremities in diagnostics of Charcot-Marie-Tooth disease // Med Health Sci J. – 2010. – Vol. 3. – P. 20-4.

## ТҮЙІНДЕМЕ

*А. Ғалым*

*ҚазҰМУ, «Ақсай» УҚ, Тастыбұлақ ауылы, Алматы қаласы, Қазақстан*

## **ШАРКО-МАРИ-ТУТ ТҰҚЫМ ҚУАЛАЙТЫН АУРУЫНЫҢ ПЕДИАТРИЯДА КЕЗДЕСУІ**

**Мақсаты.** Мақалада жеке клиникалық бақылаудағы тұқым қуалайтын Шарко-Мари-Тут ауруының мәліметтері келтірілген. Берілген мақала көмегімен әр түрлі клиникалық белгілерді танып, білу және ерте диагностика жасау тиімділігі зерттелген.

**Әдістері.** Ауру синдромдары бар науқасты клиникалық тұрғыда зерттеу және лабораториялық мәліметтерді ұсыну.

**Нәтижесі.** Диагностиканың жалпы тиімділігі

және нәтижелері алынды. Толық лабораториялық және клиникалық мәліметтер ұсынылды.

**Қорытынды.** Клиникалық мәліметтерге сүйене отырып, науқастың анамнезін, аспаптық және зертханалық мәліметтерді ескере отырып, көрсетілген аурудың белгілері табылды. Мақаладағы мәліметтер тиімді диагностикалық зерттеулерге үлес қосады.

**Негізгі сөздер:** ШМТ, аутосомды-доминантты тұқым қуалау түрі, PMP22.



## SUMMARY

A. Galym

University Clinics Aksay, Kazakh Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

### **CASE OF HEREDITARY NEUROPATHY CHARCOT-MARIE-TOOTH IN PEDIATRICS**

**Objectives.** The goal is to improve early diagnosis, analyze the causes of late diagnosis, develop an algorithm for diagnostic help.

**Methods.** The article presents the results of clinical, instrumental and laboratory examination of the child, patient K.S., 12 years old.

**Results.** The article provides a case of own clinical observation, which in turn can supplement the list of clinical cases of the disease and increase the possibility of timely diagnosis

**Conclusion.** Taking into account the history, neurological status, instrumental and laboratory studies, it was concluded that the patient has this disease. The clinical case will contribute to the study of this hereditary disease.

**Key words:** CMT, an autosomal dominant pattern of inheritance, PMP22.