

ПРОЕКТ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению наследственных моторно-сенсорных невропатий у детей

Автор:

Гузева В.И.

Содержание

- 11.1. Сокращения
- 11.2. Определение
- 11.3. МКБ-шифры
- 11.4. Частота
- 11.5. Этиология и патогенез
- 11.6. Классификация
- 11.7. Клиника
- 11.8. Диагностика
- 11.9. Дифференциальный диагноз
- 11.10. Терапия
- Литература

11.1. Сокращения

БШМТ — болезнь Шарко—Мари—Тута

НМСН — наследственные моторно-сенсорные невропатии

ЭМНГ — электронейромиография

11.2. Определение

Первые клинические описания наследственной моторно-сенсорной невропатии (НМСП) как заболевания нервной системы, ведущего к мышечной слабости и атрофии, с преимущественной локализацией поражения в дистальных отделах конечностей, сделаны неврологами из Франции Charcot J., Marie P. и врачом из Англии Tooth H. в 1886 г.

НМСП, или невральная амиотрофия Шарко—Мари—Тута (БШМТ), — генетически гетерогенная группа моногенных заболеваний, в основе которых лежит первичный дефект в структуре периферических нервов (в миелиновой оболочке или осевом цилиндре — аксоне), различающихся по типу наследования, клиническому полиморфизму, особенностям ЭНМГ параметров и объединенных одним названием ввиду сходства основных клинических проявлений заболевания.

Высокий уровень ранней инвалидизации, ограничение продолжительности жизни вследствие легочно-сердечной недостаточности, отсутствие эффективных методов

лечения предопределяют исключительную медицинскую и социально-экономическую значимость данной проблемы.

11.3. МКБ-шифры

G60.0 Наследственная моторная и сенсорная невропатия

В данной подрубрике кодируются 6 из 7 типов HMCH (HMCH IV типа — болезнь Рефсума — коидируется в рубрике G60.1). HMCH I и II типа представляют собой варианты болезни Шарко—Мари—Тута, HMCH III — болезнь Дежерина—Сотта. При HMCH V типа слабость и амиотрофии мышц сочетаются с медленно нарастающим спастическим парапарезом, при HMCH VI типа — с атрофией зрительного нерва, HMCH VII типа — с пигментным ретинитом, кардиомиопатией и нейросенсорной тугоухостью.

G60.1 Болезнь Рефсума

HMCH IV типа

Наследственная фитановая ацидемия

11.4. Частота

Наследственные мотосенсорные нейропатии (HMCH) составляют до 80% всех наследственных невропатий. По данным Всемирной федерации неврологических обществ, по частоте встречаемости HMCH занимают одно из первых мест среди всех наследственно-дегенеративных заболеваний нервной системы. Частота встречаемости составляет от 1 : 10 000 до 1 : 2500 населения в различных популяциях.

Чаще встречается I, демиелинизирующий, тип наследственных мотосенсорных нейропатий с аутосомно-домinantным типом наследования. По данным McMillan J., Harper P. (2010), частота HMCH 1-го типа составляет 12, 9 на 100 000 населения.

11.5. Этиология и патогенез

Выделяют аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный, X-сцепленный частично доминантный типы наследования.

Около 20% случаев HMCH 1-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования обусловлены мутациями *de novo*, при этом 89% имеют отцовское происхождение, 11% — материнское.

В последние годы сделан большой шаг вперед в понимании молекулярных механизмов патогенеза болезни Шарко—Мари—Тута (БШМТ). Оказалось, что в основе БШМТ могут быть различные мутации в генах, кодирующих те или иные белки миелина периферических нервных волокон.

Более того, выяснилось, что различные мутации в одном и том же гене могут вызывать различные варианты НМСН.

БШМТ I типа — демиелинизирующий вариант БШМТ. Патогенез обусловлен гиперпродукцией белка миелина РМР22. Этот белок состоит из 160 аминокислот, относится к семейству иммуноглобулинов, экспрессируется в шванновских клетках и составляет 2–5% от всех белков периферического миелина. Основная функция РМР22 заключается в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза шванновских клеток. Увеличение экспрессии белка приводит к избыточному росту шванновских клеток. Шванновские клетки не образуют многослойный компактный миелин, а хаотично группируются вокруг осевого цилиндра, налагаются друг на друга. Вследствие пролиферации эндоневральных соединительноклеточных элементов формируются луковицообразные утолщения в миелиновой оболочке, состоящие из разрастаний отростков шванновских клеток с участками базальной мембранны и окружающей их соединительной ткани, чередующихся с участками де- и ремиелинизации. В итоге происходит замедление электрической импульсации и трофики мышечной ткани.

БШМТ II типа — аксональный вариант БШМТ. ЭНМГ-данные отражают поражение осевого цилиндра (аксона) мотосенсорных волокон периферических нервов.

Патогенез заболевания непосредственно связан с нейрофиламентами цитоскелета аксонов, нормальное функционирование которых непосредственно связано с входящими в структуру нейрофиламентов тремя субъединицами — легкой, средней и тяжелой, каждая из которых имеет небольшой терминальный домен, альфа-спиральный центральный домен и карбоксiterминальный «хвостовой» домен. Причем, наличие легкой цепи обязательно.

Ответственен за сборку субъединиц в промежуточный филамент альфа-центральный домен. Карбоксiterминальный («хвостовой») домен, богатый заряженными аминокислотными остатками, ответствен за взаимодействие промежуточных филаментов друг с другом и микротрубочками. Вместе с тем сборка нейрофиламентов осуществляется за счет процессов фосфорилирования или дефосфорилирования субъединиц, в результате чего нейрофиламенты способны регулировать диаметр аксона, а также влиять на функции других компонентов цитоскелета аксона — микротрубочек и актиновых нейрофиламентов. При нарушении структуры легкой цепи нейрофиламента в результате

мутации в гене происходит уменьшение диаметра аксона и снижение скорости аксонального транспорта с последующей дегенерацией аксона, денервацией и атрофией мышц.

11.6. Классификация

В течение длительного времени была общепринята классификация Dyck P.J. и Lambert E.H. (1968), согласно которой выделены семь типов НМСН (табл. 11.1).

Таблица 11.1. Классификация НМСН

Тип	Ключевые признаки
наследственной моторно-сенсорной невропатии (НМСН)	
НМСН I типа	Аутосомно-доминантное наследование, низкая скорость проведения возбуждения по нервам (демиелинизирующий вариант)
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 наследование, грубый неврологический дефицит, резкое снижение скорости проведения возбуждения по нервам (болезнь Дежерина—Сотта)
НМСН IV типа	Болезнь Рефсума
НМСН V типа	Аутосомно-доминантное наследование; сочетание рано развивающейся полиневропатии с позднее присоединяющимся и медленно нарастающим спастическим парапарезом; чувствительность не страдает, скорость проведения по нервам остается нормальной или несколько снижена; начало на втором десятилетии жизни
НМСН VI типа	Аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип наследования, сочетание полиневропатии с атрофией зрительного нерва; вариабельный возраст начала

HMCH VII типа Аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное наследование; полиневропатия с пигментной дегенерацией сетчатки, замедлением скорости проведения по нервам, кардиомиопатией и нейросенсорной тугоухостью; вариабельный возраст начала

Современная классификация базируется на молекулярно-генетических, клинико-генеалогических, электрофизиологических и патоморфологических данных (табл. 11.2).

Таблица 11.2. Современная классификация НМСН

Тип наследования	Демиелинизирующие невропатии	Аксонопатии	Невропатии с промежуточным значением скорости проведения
Аутосомно-доминантное	БШМТ 1 (A-E) ННСПС Болезнь Дежерина— Сотта	БШМТ 2 (A-E) HMCH V HMCH VI HMCH VII	DI-БШМТ (A-C) БШМТ 2Е
Аутосомно-рецессивное	БШМТ 4 (A-F) Болезнь Дежерина— Сотта	AP-БШМТ 2 (A, B)	
	Невропатия вследствие врожденной гипомиелинизации		
Сцепленно с X-хромосомой	Болезнь Рефсума БШМТ X1	БШМТ X	БШМТ X

Примечание: БШМТ — болезнь Шарко—Мари—Тута; АР — аутосомно-рецессивная; ННСПС — наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления

Тип 1 НМСН синонимичен БШМТ 1, но есть некоторые несоответствия в номенклатуре, особенно в отношении более редких форм. Например, ШМТ 4 классифицирована как демиелинизирующая форма аутосомно-рецессивной НМСН, тогда НМСН IV типа исходно соотносится с болезнью Рефсума.

Деление БШМТ на демиелинизирующий тип (БШМТ 1-го типа), характеризующийся снижением скорости возбуждения по нервам, и аксональный тип (БШМТ 2-го типа) с нормальной или незначительно сниженной скоростью проведения по нервам, сохраняет свое значение. Однако изучение молекулярно-генетических основ заболевания позволило разработать более детальную классификацию, отражающую его генетическую гетерогенность.

В соответствии с этой классификацией БШМТ 1 и БШМТ 2 наследующиеся преимущественно по аутосомно-доминантному типу, подразделяются на отдельные подтипы, связанные с различными генетическими дефектами (см. табл. 11.2).

11.7. Клиника

Основные представители группы наследственных моторно-сенсорных невропатий (НМСН) — болезнь Шарко—Мари—Тута (БШМТ), ранее обозначавшаяся как невральная (перонеальная) амиотрофия, а также НМСН I и II типов.

Несмотря на генетическое разнообразие, клинические проявления различных вариантов НМСН схожи, хотя наблюдаются колебания в выраженности симптомов даже у носителей одного и того же патологического гена, в том числе и у однояйцевых близнецов. Это указывает на определенную роль факторов внешней среды.

Основные клинические проявления заболеваний:

- слабость и атрофия мышц, преимущественно в дистальных отделах нижних конечностей, но по мере развития заболевания, распространяющиеся и на дистальные отделы верхних конечностей;
- минимальное или умеренное снижение чувствительности по типу «перчаток» и «носков», затрагивающее все сенсорные модальности;
- изменение формы стопы, обычно в виде высокого свода (полая стопа) и молоточкообразной деформации пальцев;
- постепенное начало и очень медленное прогрессирование с развитием выраженного дефекта в течение 1–2 десятилетий.

Характеристика основных типов БШМТ представлена в табл. 11.3.

Таблица 11.3. Сравнительная характеристика основных типов НМСН

Заболевание	Ген и место на хромосоме	Возраст начала	Начальные симптомы	Сухожильные рефлексы	Средние показатели скорости проведения
Демиелинизирующие невропатии с аутосомно-доминантным типом наследования					
БШМТ 1-го типа					
БШМТ 1А	PMP22 (17p11)	1-я декада	Слабость дистальных мышц	Не вызываются	15–20 м/сек
БШМТ 1В	P0 (1q22)	Тот же	Те же	Не вызываются	<20 м/сек
БШМТ 1С	LITAF (16Q13)	2-я декада	Те же	Снижены	16–25 м/сек
БШМТ 1Д	EGR2 (16q21)	Тот же	Те же	Не вызываются	26–42 м/сек
ННСПС	PMP22 (17p11)	3-я декада	Преходящие эпизоды фокальной слабости мышц	В норме	Снижена в зонах компрессии
Болезнь	PMP22	Первые	Выраженная	Не	<10 м/сек

Аксональные невропатии с аутосомно-доминантным типом наследования

БШИМТ 2-

го типа

БШМТ 2А	MFN2 (1p36)	1–2	Слабость дистальных мышц	Не вызываются	>38 м/сек
		декады	Слабость		
БШМТ 2В	RAB7A		дистальных мышц	Не	>38 м/сек
	RAB7B(3q13- q22)	2-я декада	Слабость дистальных мышц и	вызываются	
БШМТ 2С	TRPV4(12q24)		мышц голосовых связок 1-я декада	Не Слабость	>50 м/сек вызываются
	12q23-12q24		дистальных мышц	Те же	
				Те же	
БШМТ 2Д	GARS (7p14.3)	16-30 лет	Слабость проксимальных мышц, крампи	Снижены	>38 м/сек
БШМТ 2Е	NEFL	10–30 лет	Слабость мышц ног	снижены	>38 м/сек

БШМТ 2F	(8p21.2)	15–25 лет		снижены	42–58 м/сек
	HSPB1				
БШМТ 2G	(7q11.23)	17–50 лет		не	>38 м/сек
				вызываются	
	12q12–q13.3				
БШМТ 2I	MPZ 1q23.3	37–61 лет		снижены	Норма или
(J)					снижена

Аксональные невропатии с аутосомно-рецессивным наследованием

AP-

БШМТ 2

АР-БШМТ 2A	Ламин A/C (1q21)	4–24 лет	Слабость дистальных мышц	Снижены	>38 м/сек
АР-БШМТ 2B	19q13	28–42 лет	Те же	Не вызываются в дистальном отделе	>38 м/сек
АР-БШМТ 2C	8q21.3	4–8 лет	Слабость дистальных мышц, пирамидные знаки	Ахилловы небываются, остальные – оживлены,	>38 м/сек

патологические
кистевые
рефлексы

БШМТ 4-

го типа

БШМТ 4A	GDAP1(8q21. 11)	Детские годы	Слабость дистальных мышц	Снижены	Снижена
БШМТ 4B	MTMR2 (11q21)	2–4 годы	Слабость дистальных и проксимальных мышц	Не вызываются	Снижена
БШМТ 4B2	SBF2 (11p15.4)	1–2 декады	Слабость дистальных мышц, снижение чувствительности	Не вызываются	15–30 м/сек
БШМТ 4C	SH3TC2 (5q32)	5–15 лет	Затруднения при ходьбе	Снижены	14–32 м/сек
БШМТ 4D	NDRG1 (8q24.3)	1-я декада	Те же вызываются	Не	10–20 м/сек
БШМТ 4E	EGR2 (10q21.1–q22.1)	С рождения	Мышечная гипотония	Не вызываются	9–20 м/сек
БШМТ 4F	PRX	1–3 годы	Задержка	Не	Моторный

	(19q13.1–q13.2)		моторного развития	вызываются	ответ не
Болезнь	MPZ (1q23.3)	2 года	Выраженная	Не	<10 м/сек
Джерина—	EGR2		слабость мышц	вызываются	
Сотта	(10q21.3)				
	PMP22				
	(17p12)				
	PRX (19q13.2)				

Невропатии с промежуточными показателями скорости проведения возбуждения по нервам

БШМТ X	GJB1 (Xq13.1)	2-я декада	Слабость	Не	30-40 м/сек
			дистальных отделов	вызываются с	
				дистальных	
				отделов	
DI-БШМТ	10q24.1–q25.1	1–2	Те же	То же	25–50 м/сек
(с	19p13.2	декада			
промежуточной	1p35.1				
скоростью	1q23.3				
проведения)	14q32.33				

БШМТ I типа (демиелинизирующий вариант БШМТ, или НМСН I типа) составляет около 60% всех случаев БШМТ. Она проявляется на 1–2 десятилетии жизни (обычно до 20 лет) и наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Характерна медленно нарастающая симметричная слабость в дистальных отделах ног с развитием выраженных амиотрофий и характерной деформации стоп («полой» стопы), затем слабость и атрофии вовлекают кисти (появляются затруднения при застегивании пуговиц, открывании двери ключом и др.). В целом руки обычно вовлекаются не ранее чем через 10 лет от появления первых симптомов болезни.

В качестве начальных симптомов больные отмечают болезненные спазмы мышц голени, усиливающиеся после длительной ходьбы, слабость стоп, проявляющуюся изменением походки, затруднениями при беге или подъеме по лестнице, медленно нарастающую деформацию стоп. Некоторые родители замечают, что ребенок ходит на цыпочках.

При осмотре выявляются симметричная гипотрофия разгибателей пальцев стоп, малоберцовых мышц, передней большеберцовой мышцы. Икроножные мышцы вовлекаются лишь на поздней стадии. Резко выраженная разница в объеме голеней и бедер послужила поводом для метафорического сравнения ног больных с ногами аиста или перевернутыми бутылками. Но иногда подкожная клетчатка маскирует мышечную атрофию.

Ахилловы рефлексы обычно резко снижены или отсутствуют у всех больных, тогда как проксимальные рефлексы могут длительное время сохраняться. Нарушения всех видов чувствительности обычно бывают легкими и выявляются лишь в дистальных отделах.

Раньше других в процесс вовлекаются вибрационная и тактильная чувствительность, в дальнейшем — суставное-мышечное чувство и болевая чувствительность. У части больных снижение чувствительности при осмотре не выявляется.

В ряде случаев отмечается постуральный трепет, напоминающий эссенциальный, который иногда бывает довольно грубым.

У большинства (но не у всех!) больных развивается деформация стопы с увеличением ее свода (полая стопа) и молоточкообразной деформацией пальцев.

Примерно у трети больных можно пропальпировать утолщенные нервные стволы, в частности — поверхностного малоберцового и большого ушного нервов.

Медленное развитие мышечной слабости приводит к тому, что больные приспосабливаются к своему дефекту и, несмотря на слабость и похудание кистей, могут выполнять ручную работу. Даже при многолетнем течении обычно сохраняется способность к самостоятельному передвижению, хотя у отдельных пациентов, особенно с ранним началом болезни, может развиваться значительно более грубый и распространенный двигательный дефект.

У значительной части больных болезнь протекает в стертой форме, при осмотре у них может выявляться, например, лишь выпадение ахилловых рефлексов и деформация стоп.

При ЭНМГ выявляется симметричное равномерное замедление скорости проведения возбуждения по всем исследуемым нервам: как правило, ниже 38 м/с (на руках в среднем 20 м/с, на ногах — около 16 м/с). Даже при многолетнем течении обычно сохраняется способность к самостоятельному передвижению.

Атипичной формой БШМТ I типа является так называемый синдром Руси—Леви («наследственная арефлекторная дистазия»), при котором классические проявления БШМТ сопровождаются выраженным постуральным дрожанием, напоминающим эссенциальный трепет, а также постуральной неустойчивостью. Механизм развития трепета остается неясным.

У отдельных пациентов с БШМТ I типа выявляются другие атипичные формы, характеризующиеся сочетанием признаков полиневропатии с пирамидными знаками, наличием крампи и гипертрофией мышц голени, а также преимущественно сенсорными нарушениями.

БШМТ II типа (аксональный вариант БШМТ, или НМСН II типа) составляет более 20% случаев БШМТ. Первично страдают аксоны, отсутствует снижение скорости проведения возбуждения по нервам, а патоморфологически выявляются признаки аксональной дегенерации и вторичной демиелинизации без образования «луковичных головок». В большинстве случаев БШМТ II передается по аутосомно-домinantному типу, реже по аутосомно-рецессивному.

Клинически она напоминает БШМТ I типа, но имеются некоторые отличия:

- БШМТ II в среднем проявляется позднее, чем БШМТ I типа (часто на 2-м десятилетии жизни);
- выраженнее слабости и атрофии мышц нижних конечностей может быть выше, тогда как слабость собственных мышц кистей относительно менее выражена;
- менее выражены нарушения чувствительности и признаки полой стопы;

- хотя дистальные сухожильные рефлексы со временем выпадают или снижаются, проксимальные длительное время остаются сохранными;
- отсутствует утолщение нервных стволов;
- нередко отмечается синдром беспокойных ног.

Варианты БШМТ II с аутосомно-рецессивным наследованием отличаются более ранним началом, быстрым прогрессированием с выраженным вовлечением рук и частым вовлечением проксимальной мускулатуры.

Несмотря на указанные клинические различия реально дифференцировать БШМТ II и БШМТ I можно лишь с помощью ЭНМГ.

БШМТ, сцепленная с X-хромосомой (БШМТ X), составляет примерно 10–15% от всех случаев БШМТ. В подавляющем большинстве случаев БШМТ наследуется по доминантному типу. Основные проявления те же, что и при БШМТ I типа. Для БШМТ-X характерно, что симптомы заболевания (слабость и атрофия мышц, выпадение рефлексов) у лиц мужского пола выражены в большей степени, чем у женщин-гетерозигот. Об этой форме следует также подумать в тех случаях, когда признаки БШМТ не передаются у мужчин в семье из поколения в поколение. У части пациентов развивается нейросенсорная тугоухость.

БШМТ IV типа характеризуется демиелинизирующим типом поражения и аутосомно-рецессивным наследованием.

В настоящее время описаны различные генетические мутации при каждом из указанных типов БШМТ, которые мало отличаются клинически. Для всех них характерны практически 100% пенетрантность, но вариабельная экспрессивность патологического гена. У значительной части больных болезнь протекает в столь стертой форме, что они никогда не обращаются за медицинской помощью. При осмотре у них могут выявляться, например, лишь выпадение ахилловых рефлексов и деформация стоп. Поэтому исследование родственников нередко играет решающую роль в диагностике БШМТ.

Болезнь Рефсума (НМСН IV типа) — аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с дефицитом фитанол-КоА-гидроксилазы (фермента, содержащегося в пероксисомах, преимущественно в печени, почках и Т-лимфоцитах) и накоплением

фитановой кислоты. Обычно проявляется в детском или юношеском возрасте и характеризуется:

- дистальной симметричной демиелинизирующей сенсомоторной полиневропатией;
- мозжечковой атаксией;
- с пигментной дегенерацией сетчатки;
- катарктой;
- ихтиозом;
- аносмиией;
- нейросенсорной тугоухостью;
- костными деформациями (укорочение 4 предплосной кости, синдактилия);
- сердечной недостаточностью.

Характерно утолщение нервных стволов. У части больных развиваются полая стопа, сколиоз, кардиомиопатия, сахарный диабет.

Течение — медленно прогрессирующее, но иногда наблюдается быстрое ухудшение или флюктуирующее течение. Возможна внезапная смерть в результате поражения сердца.

Болезнь Дежерина—Сотта (НМСН III типа), впервые описанная Dejerine&Sottas в 1893 г. В настоящее время выявлена выраженная генетическая гетерогенность этого варианта наследственных нейропатий. Типы наследования — аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный. Это редкая демиелинизирующая форма НМСН, проявляющаяся в раннем детском возрасте и вызывающая тяжелый двигательный дефект.

Манифестация признаков в интервале от периода новорожденности до 7 лет.

Характерный симптом — задержка темпов раннего моторного развития.

Заболевание проявляется диффузной мышечной слабостью, более выраженной в дистальном отделе, генерализованной арефлексией. Часто выявляется утолщение периферических и черепных нервов, иногда асимметричное. Характерно грубое отставание в моторном развитии. Больные начинают ходить в возрасте 1, 5–4 лет и так и не могут научиться прыгать или бегать. Часто отмечаются выраженные нарушения чувствительности, иногда с развитием сенситивной атаксии. Возможны миоз, снижение реакции зрачков на свет, птоз, нистагм, легкая тугоухость. Больные обычно низкорослы, имеют грубые черты лица, пухлые губы. Часто наблюдаются кифосколиоз и деформация стоп. Заболевание прогрессирует относительно медленно, однако к подростковому или

юношескому возрасту многие больные теряют способность к самостоятельному передвижению.

11.8. Диагностика

Современный диагностический паттерн НМСП включает следующие обследования:

- клинико-синдромологический метод;
- клинико-генеалогический метод;
- молекулярно-генетический метод;
- лабораторные исследования:
 - а) радиологические методы;
 - б) функциональные методы.
- гистологические исследования.

Клинико-синдромологический метод диагностики предусматривает изучение анамнеза и оценки клинического состояния с помощью адаптированной и модифицированной шкалы невропатических нарушений NIS LL (1996): оценка мышечной силы (0–4 балла) (табл. 11.4), сухожильных рефлексов (0–2 балла) (табл. 11.5), сенсорных нарушений (оценка поверхностной и вибрационной чувствительности (0–5 баллов) (табл. 11.6, 11.7), объема активных движений в голеностопных суставах (0–5 баллов) (табл. 11.8), функции ходьбы (0–4 балла) (табл. 11.9).

Таблица 11.4. Определение степени мышечной слабости

Присваива емый балл	Объем движений	Степень пареза
0 баллов	норма	—
1 балл	Активное движение против силы тяжести	Легкий
2 балла	Слабое сокращение против силы тяжести	Средний
3 балла	3,25 — активное движение при устраниении силы тяжести; 3,5 — движения с минимальным сокращением;	Тяжелый
	3,75 — сокращение мышц без движения.	

4 балла	Отсутствие признаков напряжения при попытке произвольного напряжения	Паралич
---------	--	---------

Таблица 11.5. Оценка сухожильных рефлексов

Рефлекторный ответ	Присваиваемый балл
Норма	0
Снижение	1
Отсутствие	2

Таблица 11.6. Оценка тактильной, болевой и температурной чувствительности (по каждому виду чувствительности присваиваются баллы)

Уровень, до которого чувствительность нарушена	Балльная оценка
Нет нарушений	0 баллов
Основание пальцев	1 балл
Середина стопы	2 балла
Лодыжки	3 балла
Середина голени	4 балла
Колено	5 баллов

Таблица 11.7. Шкала вибрационной чувствительности

Порог вибрационной чувствительности на 1 пальце, с	≥ 7	6–	0–	0–	0	0
	5	4	4			
Порог вибрационной чувствительности на лодыжке, с	≥ 8	≥ 7	6–	0–	0–	0
	5	4	4			
Балл	0	1	2	3	4	5

NB! Для каждого вида нарушения чувствительности высчитывается средняя величина баллов по двум ногам (правая + левая)/2

Таблица 11.8. Шкала оценки амплитуды движений по методу нейтрального 0-проходящего положения

Голенос	60°	>60–	20–	14–	7–1°	0
топный сустав		<20°	15°	8°		
Баллы	0	1	2	3	4	5

Таблица 11.9. Шкала оценки функции ходьбы

0	Передвижение без ограничений
баллов	
1	Легкое ограничение передвижения — сохранение возможности передвижения на большие расстояния (неограниченные) при незначительном замедлении темпа ходьбы и легком изменении походки, без вспомогательных средств и посторонней помощи
балл	
2	Умеренное ограничение передвижения (пониженная мобильность) — ограничение расстояния передвижения (до 1,5–2 км), медленный темп ходьбы, явное изменение походки, необходимость посторонней помощи или простых вспомогательных средств при подъеме, спуске по лестнице
балла	
3	Значительное ограничение передвижения — ограничение расстояния передвижения до 0,5 км с посторонней помощью при поддержке за подмышечные впадины, изменение походки, ритма и темпа ходьбы; подъем, спуск по лестнице невозможны
балла	
4	Полная утрата передвижения — ограничение мобильности пределами жилья, передвижение на инвалидной коляске
балла	

Полученные данные вносятся в таблицу шкалы невропатических нарушений, после математической обработки оценивается степень выраженности полиневропатии (табл. 11.10).

Таблица 11.10. Шкала невропатических нарушений

	Права я сторона	Лева я сторона	Суммарная балльная оценка
Мышечная сила			
Сухожильные рефлексы			
Тактильная, болевая,			

температурная чувствительность

Вибрационная чувствительность

на I пальце стопы

Вибрационная чувствительность

на лодыжке

Объем движений в

голеностопных суставах

Функция ходьбы

Полученные результаты позволяют определить стадию клинических проявлений заболевания (0,5–6,0 баллов — полиневропатия легкой степени, стадия начальных проявлений; 7–17,25 балла — полиневропатия средней степени, стадия развернутых клинических проявлений; 17,5–25,0 баллов — полиневропатия тяжелой степени, стадия декомпенсации).

Клинико-генеалогический метод позволяет верифицировать наследственный характер заболевания, установить тип наследования, гетерозиготное носительство, пенетрантность патологического гена и прогноз для будущего потомства.

Возможны спорадические случаи, причиной которых может быть мутация *denovo* (10–19% случаев БШМТ 1А). Отсутствие положительного семейного анамнеза нередко отмечается также при БШМТ X и БШМТ 4.

На сегодняшний день **ДНК-диагностика** служит эффективным методом профилактики и основой для разработки патогенетического метода лечения НМСП.

Функциональные методы

Упомянутые методы диагностики и оценки клинического состояния не позволяют определить степень выраженности миелинопатического и аксонопатического поражения на различных стадиях патологического процесса при НМСП, что, безусловно, ограничивает возможность распознавания глубины патогенетических нарушений.

Ведущим методом диагностики миелино- и аксонопатического поражения на разных стадиях заболевания является **клиническая электронейромиография** (ЭНМГ) и длительный ЭНМГ-мониторинг.

Несмотря на многочисленность электромиографических методик (соматосенсорные вызванные потенциалы, F-волна, аксон-рефлекс, интерференционная ЭМГ, мигательный рефлекс, Н-рефлекс, сакральный рефлекс, джиттер, ритмическая ЭМГ) информативными, чувствительными и специфичными методиками в диагностике миелино-, аксонопатий являются стимуляционная ЭМГ и игольчатая ЭМГ.

Согласно международным стандартам электронейромиографической диагностики миелинопатическая невропатия, по данным стимуляционной ЭМГ, проявляется диффузным снижением скоростей проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам на 25% и более, М-ответ и потенциал сенсорного ответа — зазубрены, деформированы, «растянуты».

Данные игольчатой ЭМГ характеризуются следующими признаками:

- нарастанием средней амплитуды ПДЕ (1000–3500 мкВ); изучены закономерности увеличения амплитуды ПДЕ при денервационных процессах и констатировано, что чем выраженнее тяжесть патологического процесса, тем выше показатели амплитуды ПДЕ;

- увеличением средней длительности ПДЕ преимущественно за счет нарастания фазности ПДЕ (50% и более), что обусловлено, скорее всего, гибелью миофибрилл вследствие денервации.

Аксонопатическая полиневропатия согласно международным стандартам электронейромиографической диагностики по данным стимуляционной ЭНМГ характеризуется следующими признаками:

- скорость проведения импульса существенно не изменяется;
- отмечается резкое снижение амплитуды М-ответа на 30% и более;
- длительность М-ответа снижена на 30% и более;
- форма не изменяется.

По данным игольчатой ЭМГ на фоне денервационных изменений ПДЕ (в виде увеличения длительности, фазности, амплитуды ПДЕ) регистрируется «бурная» спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляции и положительных острых волн.

Особенности ЭНМГ при БШМТ I. При ЭНМГ у больных с различными генетическими вариантами БШМТ 1 выявляется симметричное снижение скорости проведения возбуждения по всем исследуемым нервам — как правило, ниже 38 м/сек. В среднем скорость проведения по двигательным волокнам спинного нерва оказывается чуть выше 20 м/сек, а по малоберцовому нерву — около 16 м/сек. Отмечается также снижение амплитуды М-ответа.

Характерно, что замедление проведения возбуждения оказывается равномерным, то есть скорость проведения примерно одинаково снижена по всей длине исследуемого нерва (как в проксимальных, так и в дистальных участках), а также при исследовании разных нервов.

Равномерность нарушения проведения может нарушаться, если у пациента с БШМТ I дополнительно развивается компрессия нерва (например, сдавление малоберцового нерва в области головки малоберцовой кости).

Сенсорные потенциалы действия не вызываются или имеют низкую амплитуду, особенно при исследовании нервов нижних конечностей. Замедление скорости проведения начинает выявляться уже в первые два года жизни и значительно опережают клинические проявления болезни.

Пенетрантность по электрофизиологическим изменениям выше, чем по клиническим проявлениям, что дает возможность определять наследственный характер заболевания, проводя ЭНМГ фенотипически здоровым родственникам пациента.

Особенности ЭНМГ при БШМТ I. ЭНМГ при БШМТ II выявляет признаки аксональной сенсомоторной полиневропатии. При БШМТ II отсутствует существенное снижение скорости проведения по нервам. Скорость у большинства пациентов остается в пределах нормы, но иногда может и снижаться, хотя и не опускается ниже 38 м/сек. В тоже время амплитуда М-ответа с мышц нижних конечностей значительно снижена, а иногда его не удается получить.

При исследовании проведения по сенсорным волокнам выявляются равномерное снижение амплитуды или отсутствие потенциалов действия.

Выявление патологии сенсорных волокон позволяет надежно дифференцировать БШМТ II от спинальных амиотрофий, с некоторыми из которых БШМТ II клинически схожа. Тем не менее по данным ЭНМГ БШМТ II трудно отличить от БШМТ X и БШМТ 4. При игольчатой ЭМГ выявляют признаки денервации и реиннервации мышц с повышением амплитуды и длительности ПДДЕ. В дистальных мышцах могут выявляться полифазные потенциалы и потенциалы фибрилляций.

У отдельных пациентов БШМТ II скорость проведения возбуждения существенно снижается, иногда до 25 м/сек. Тем не менее, правильный диагноз в подобных случаях может быть поставлен при электрофизиологическом обследовании родственников пациента.

Особенности ЭНМГ при болезни Дежерина — Сотта. При ЭНМГ характерно резкое равномерное снижение скорости проведения по двигательным волокнам до 10% от

нижней границы нормы (как правило, ниже 10 м/сек). Дистальная латенция увеличена в 6–7 раз. При стимуляции проксимального участка нерва возможна временная дисперсия, однако она сопровождается резким снижением амплитуды М-ответа. Сенсорные ответы не регистрируются.

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование при БШМТ I. При исследовании биоптата кожного нерва выявляют признаки демиелинизации и ремиелинизации с образованием «луковичных головок» (зоны концентрического скопления шванновских клеток и их отростков вокруг миелинизированных или немиелинизированных аксонов), уменьшение количества толстых миелинизированных волокон, в меньшей степени — тонких миелинизированных волокон.

Гистологическое исследование при БШМТ II. Патоморфологически при исследовании биоптата нерва выявляют уменьшение числа крупных миелинизированных волокон, аксональная атрофия, отсутствие признаков демиелинизации. Численность тонких миелинизированных волокон остается в пределах нормы и даже оказывается повышенной (особенно в проксимальных сегментах нервов), что можно объяснить регенерацией аксонов. «Луковичные головки» в большинстве случаев отсутствуют, но иногда небольшие «луковичные головки» все же определяются, так же как и признаки ремоделирования миелина.

Гистологическое исследование при болезни Дежерина—Сотта. Резкое уменьшение числа крупных миелинизированных волокон, истончение миелиновой оболочки, аксональная атрофия. «Луковичные головки» выявляются редко.

11.9. Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с приобретенными полиневропатиями, прежде всего с хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией (ХВДП), учитывая ее курабельность. Оба заболевания могут дебютировать преимущественно моторной полиневропатией и в дальнейшем иметь хроническое течение, но при ХВДП обычно более высокий темп прогressирования, неравномерное течение, менее характерна (хотя и возможна!) деформация стоп, мышечные гипертрофии, возникающие при длительном течении болезни, не имеют столь избирательного

характера, арефлексия рано приобретает тотальный характер. Более характерны для ХВДП парестезии и другие позитивные сенсорные нарушения.

При ЭНМГ в случае ХВДП выявляют множественные блоки проведения и временная дисперсия М-ответа. В трудных случаях иногда прибегают к биопсии сурального нерва, которая в случае ХВДП выявляет суб- и эндоневральный отек, лиммоцитарную инфильтрацию.

При дифференциальной диагностике следует также иметь в виду, что атрофия и слабость перонеальных мышц возможны при спиноцеребеллярных атаксиях, дистрофической миотонии. Сходная картина возможна также при дистальной форме спинальной амиотрофии и дистальной мышечной дистрофии, при которых, однако нет нарушения чувствительности, отсутствуют гистологические изменения в нервах, а картина ЭНМГ качественно иная.

Амиотрофии и снижение силы в дистальных мышцах возможны также при сирингомиелии и болезни моторных нейронов.

11.10. Терапия

Специфической терапии БШМТ не разработано. Дозированная ЛФК с упражнениями на укрепление и растяжение мышц, массаж, помогают длительно сохранять подвижность в суставах и способность к передвижению. Вместе с тем, при занятиях лечебной гимнастикой важно избегать избыточной нагрузки, провоцирующей мышечные боли и усиление слабости конечностей, благотворное влияние оказывают аэробные упражнения (например, занятия ходьбой и плаванием).

Большое значение имеют хорошая гигиена стоп и правильная профессиональная ориентация, учитывающая возможность развития в будущем нарушения тонких движений кисти.

В ряде случаев для поддержания подвижности целесообразны ортопедические мероприятия, в частности, ношение ортопедической обуви или оперативное вмешательство (например, артродез голеностопных суставов).

Больным следует избегать приема алкоголя и других потенциально нейротоксических веществ (винкристин, литий, метронидазол, нитрофураны, фенитоин, хлорамфеникол). **Противопоказан наркоз с тиопенталом (!).** Нужно придерживаться полноценной сбалансированной диеты.

В тех случаях, когда отмечается ускорение развития заболевания с быстрым нарастанием слабости, появлением асимметрии симптомов, парестезий и других позитивных сенсорных симптомов, целесообразна иммунотропная терапия (кортикостероиды и/или в/в иммуноглобулин или плазмаферез).

Имеются экспериментальные данные о положительном влиянии высоких доз аскорбиновой кислоты при БШМТ I типа.

Эффективность витаминов, препаратов креатина, коэнзима Q и других нейрометаболических средств не доказана.

Болезнь Рефсума. Назначают диету с ограничением фитола, хлорофилла, фитановой кислоты (гороха, сои, бобов, фасоли, пшеничных изделий, риса) приводит к улучшению состояния, что подтверждается увеличением скорости проведения по нервам и уменьшению уровня белка в ЦСЖ. При резко выраженным повышении содержания фитановой кислоты показан плазмаферез.

В определении тактики лечения невральных амиотрофий помогают ЭНМГ-данные, позволяющие установить преимущественный тип поражения нервного волокна (аксональный, демиелинизирующий, смешанный).

При обнаружении миелинопатии целесообразно назначение метаболического, антиоксидантного действия: витамины группы В и ноотропные препараты.

Предлагается следующая схема терапии: мильгамма (входящий в состав данного препарата бенфотиамин увеличивает биодоступность в ткани, пиридоксин усиливает регенеративные процессы в нервной ткани) (дозировки: детям с 5 лет до 8 лет по 0,5–1 мл в/м № 10 через день, с 8 до 15 лет по 1–2 мл в/м № 10 через день с дальнейшим переходом напероральный прием по 1 драже 2–3 раза в день); нуклео ЦМФ форте, проявляющий трофические свойства за счет обеспечения фосфатных групп, необходимых для формирования сфингомиелина и глицерофосфата — основных компонентов миелиновой оболочки (дозировки: детям от 1 года до 3 лет по 1/4 мл в/м 1 раз в день № 6, от 3 до 7 лет 1/2–1 мл в/м 1 раз в день № 6, старше 7 лет по 2 мл 1 раз в день № 6 с дальнейшим переходом на пероральный прием в виде капсул по возрастным дозировкам), в промежутках между приемами назначаем семакс 0,1%, брэйн комплекс, тиоцетам.

При аксонопатическом типе НМСН назначалась терапия нейротрофического, антихолинэстеразного действия: нейромидин 0,5% раствор (0,1 мл на год жизни ребенка в/м № 10 с дальнейшим переходом на пероральный прием таблеток по 20 мг в следующих дозировках: 1–5 лет — 5–10 мг 2 раза в день, 5–12 лет — по 10 мг 2–3 раза в сутки — 3

мес.), цераксон (раствор для приема внутрь) 1 мес. — 3 года по 1 мл 2 раза в день, 3–5 лет — 1 мл 3 раза в день, 5–8 лет — по 2 мл 3 раза в день. Курс —2 месяца. С 12 лет — раствор цераксона по 500 мг в/м № 10 с дальнейшим переходом на пероральный прием. При сочетанном (миелиноаксонопатическом) типе НМСН назначалась комбинация препаратов, отличающихся механизмом действия (например: мильгамма + нейромидин; цераксон + мильгамма; кортексин +нейромидин).

Литература

Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей. / Пер. с англ. под ред. А.А. Скоромца. — М.: Бином и Издательство Панфилова, 2013. — 568 с.

Бочков Н.П. Клиническая генетика. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 479 с.

Горбунова В.Н., Савельева-Васильева Е.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология. Заболевания нервно-мышечной системы. Часть 1. — СПб.: Интермедика, 2000. — 319 с.

Гузева В.И. Руководство по детской неврологии. — 3 изд. — М.: Мед.информ. агентство, 2009. — 640 с.

Гриню Л.П. Атлас нервно-мышечных болезней. — М.:АНС, 2004. — 235 с.

Дадали Е.Л. Наследственные нервно-мышечные заболевания: диагностика и медико-генетическое консультирование: Автореф. ...дис. докт. мед. наук. — М., 1999. — 35 с.

Зыков В.П. Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей. — М.: Триада-Х, 2008. — 212 с.

Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р. Новые современные технологии в терапии нервно-мышечных заболеваний, направленные на замедление их прогрессирования. // Укр. вісн. психоневрол. — 2009. — Т. 17, вип. 2 (59). — С. 125 –130.

Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: Справочник практического врача 7-е изд. — М.: Медпресс-информ, 2011. — 1024 с.

Левин О.С. Полинейропатии. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005.- 496 с.

Мументалер М., Маттле Х. Неврология. / Пер. с нем.; под ред. О.С. Левина. – 2-е изд. — М.:МЕДпресс-информ, 2009. — 920 с.

Шаймурзин М.Р. Новые модифицированные стандарты диагностики и терапии миелино- и аксонопатий у детей с наследственными мотосенсорными невропатиями

(научный обзор и личные наблюдения). // Международный неврологический журнал. — 2012. — №1 (47).- С.11-12

Шаймурзин М.Р. Особенности электромиографического паттерна на стадии начальных и развернутых клинических проявлений при наследственных мотосенсорных полиневропатиях у детей. // Український вісник психоневрології. — 2012. — Т. 20, Вип. 1 (70). — С.29.

Шаймурзин М.Р. Ранняя клинико-инструментальная диагностика миелино- и аксонопатий у детей с наследственными мотосенсорными полиневропатиями и их патогенетическая терапия. // Український неврологічний журнал. — 2012. — № 1. — С. 46–52.

Шток В.Н., Левин О.С. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 520 с.

Dyck P.J. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, and Lambert EH. Peripheral Neuropathy. 2. 1. Philadelphia: Saunders; 1975:825 –867.

Bertorini T., Narayanaswami P., Rashed H. Charcot—Marie—Tooth disease (hereditary motor sensory neuropathies) and hereditary sensory and autonomic neuropathies. // Neurologist. — 2004. — Vol. 10 (6). — P. 327–337.

Matiasek K., Drugemuller C. Charcot—Marie—Tooth disease: inherited neuropathies revisited. // Vet. J. — 2011. — Vol. 188 (3). — P. 254–255.

Kamholz J., Menichella D., Jani A. et al. Charcot —Marie —Tooth disease type 1. Molecular pathogenesis to gene therapy. // Brain. — 2000. — V. 123. — P. 222 –233.

Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. Tooth disease. // - 2004. — V. 21, № 1. — P. 207 –210.

Charcot —Marie —Tooth disease. // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 2001. — V. 110. — P. 1072–1076.

Lupski, James R., Reid et al. Whole-Genome Sequencing in a Patient with Charcot —Marie —Tooth Neuropathy. // New England Journal of Medicine. — 2010. — Vol. 362 (13). — P. 1181–91.

Kinga Szigeti, James R. Lupski. Charcot—Marie—Tooth disease. // European Journal of Human Genetics. — 2009. — Vol. 17. — P. 703–710.

Evgrafov O.V., Mersiyanova I., Irobi J. et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot—Marie—Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. // Nat. Genet. — 2004. — V. 36. — P. 602–606.

Abe K.T., Lino A.M., Hirata M.T. et al. A novel stop codon mutation in the PMP22 gene associated with a variable phenotype. // Neuromusc. Disord. — 2004. — V. 14. — P. 313–320.

Fabrizi G.M., Simonati A., Taioli F. et al. PMP22 related congenital hypomyelination neuropathy. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2001. — V. 70. — P. 123–126.

Badano J.L., Inoue K., Katsanis N., Lupski J.R. New polymorphic short tandem repeats for PCR-based Charcot-Marie-Tooth disease Type 1A duplication diagnosis. // Clinical Chemistry. — 2001. — V. 47. — P. 838–843.

Clouston P.D., Kiers L., Ziniga G., Cros D. Quantitative analysis of the compound muscle action potential in early acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. — 2004. — Vol. 93, № 4. — P. 245–254.

Berghoff C., Berghoff M., Leal A. et al. Clinical and electrophysiological characteristics of autosomal recessive axonal Charcot—Marie—Tooth disease (ARCMT2B) that maps to chromosome 19q13.3. // Neuromusc. Disord. — 2004. — V. 14. — P. 301–306.

Brownlees J., Ackerley S., Grierson A.J. et al. Charcot—Marie—Tooth disease neurofilament mutations disrupt neurofilament assembly and axonal transport // Hum. Mol. Genet. — 2002. — V. 11. — P. 2837–2844.

DiBenedetto M. Sensory nerve conduction in lower extremities. // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2000. — Vol. 51. — P. 253.

Gemignani F., Melli G., Alfieri S. et al. Sensory manifestations in Charcot—Marie—Tooth disease. // J. Peripher. Nerv. Syst. — 2004. — V. 9. — P. 7–14.

Treatment and Management of CMT / Charcot—Marie—Tooth Association. // Press release. — 2010

Hashiguchi A., Takashima H. Hereditary neuropathy: variety of disease-causing genes and progress of molecular genetic diagnosis. // Brain Nerve. — 2011. — Vol. 63 (6). — P. 539–548.

Bischoff C., Fridriksen A., Vendelbo L. et al. Standards of instrumentation of EMG. In Recommendation for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the International Federation of clinical neurophysiology, 2009.