

© CC BY Коллектив авторов, 2020

УДК 616.833

DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-63-71

В. С. Федорова¹, А. Г. Смочилин^{1*}, А. И. Куляхтин¹, А. А. Яковлев^{1,2}, М. С. Пушкарев¹,
А. В. Гавриченко^{1,3}, Е. А. Гаврилова¹, Р. А. Гапешин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

БОЛЕЗНЬ ШАРКО – МАРИ – ТУТСА: ОПИСАНИЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЧЛЕНОВ ОДНОЙ СЕМЬИ (ОТЦА И ДОЧЕРИ)

Поступила в редакцию 28.02.2020 г.; принята к печати 26.06.20 г.

Резюме

Болезнь Шарко – Мари – Тутса (БШМ) относится к генетически гетерогенной группе моногенных заболеваний с преимущественным поражением периферической нервной системы, связанным с преимущественной дегенерацией миелиновой оболочки и (или) аксона двигательных и чувствительных нервов и спинномозговых корешков, сопровождающихся двигательными нарушениями и специфическим болевым синдромом. В статье представлено описание двух клинических случаев (отца и дочери), заболевание которых проявлялось хронически прогрессирующей слабостью и атрофией дистальных мышц конечностей, снижением глубоких рефлексов, деформацией стоп и кистей, изменением походки и чувствительными нарушениями. Были выполнены генетические тесты детекции дупликации/делеции гена *RMP22* и экспансии GAA-повторов в гене *FXN*, давшие отрицательные результаты. На основании жалоб, неврологического осмотра, семейного анамнеза и данных инструментального исследования установлен клинический диагноз «БШМТ» с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой степенью пенетрантности. На отделении пациентам проводили курсы инфузионной терапии (нейрометаболической терапии, витаминотерапии), курсы лечебной физкультуры по индивидуальному плану, физиотерапии и рефлексотерапии с умеренным положительным эффектом в виде субъективного увеличения мышечной силы в нижних конечностях, повышения устойчивости и уверенности при ходьбе. Также освещены особенности патогенеза различных генетических вариантов БШМТ и перспективы патогенетического лечения данного заболевания.

Ключевые слова: наследственная моторно-сенсорная нейропатия, болезнь Шарко – Мари – Тутса, аутосомно-доминантный тип наследования, стопа Фридрейха, ноги аиста

Для цитирования: Федорова В. С., Смочилин А. Г., Куляхтин А. И., Яковлев А. А., Пушкарев М. С., Гавриченко А. В., Гаврилова Е. А., Гапешин Р. А. Болезнь Шарко – Мари – Тутса: описание двух клинических случаев заболевания у членов одной семьи (отца и дочери). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(2):63 – 71. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-63-71.

* Автор для связи: Андрей Геннадьевич Смочилин, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: smochilin.a@gmail.com.

Veronika S. Fedorova¹, Andrei G. Smochilin^{1*}, Aleksei I. Kulyakhtin¹, Aleksei A. Yakovlev^{1,2},
Mikhail S. Pushkaryov¹, Artur V. Gavrichenko^{1,3}, Evgenia A. Gavrilova¹, Roman A. Gapeshin¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

CHARCOT – MARIE – TOOTS DISEASE: DESCRIPTION OF 2 CLINICAL CASES OF THE DISEASE IN MEMBERS OF THE SAME FAMILY (FATHER AND DAUGHTER)

Received 28.02.20; accepted 26.06.20

Summary

Charcot – Marie – Tooth disease belongs to a genetically heterogeneous group of monogenic diseases with a predominant lesion of the peripheral nervous system associated with predominant degeneration of the myelin sheath and/or axon of the

motor and sensory nerves and spinal roots, accompanied by motor disorders and specific pain syndrome. The article presents a description of 2 clinical cases of patients (father and daughter), whose disease was manifested by chronically progressive weakness and atrophy of the distal limb muscles, reflexes reduction, foot and hand deformation, gait changes and sensory disorders. Genetic tests were performed to detect duplication/deletion of the *PMP22* gene and the expansion of GAA repeats in the *FXN* gene, which yielded negative results. Based on complaints, neurological examination, family medical history and data of instrumental research (EMNG), we made a clinical diagnosis of the CMT with an autosomal dominant type of inheritance and a high degree of penetrance. At the department, patients received the infusion therapy (neurometabolic therapy, vitamin therapy), physical therapy courses according to an individual plan, physiotherapy and reflexotherapy with a moderate positive effect in the form of a subjective increase in muscle strength in the lower extremities, increasing walking stability and confidence. The article also highlights the peculiarities of the pathogenesis of different genetic variants of CMT and prospect for pathogenetic treatment of this disease.

Keywords: hereditary motor sensory neuropathy, Charcot – Marie – Tooth disease, autosomal dominant inheritance, Friedreich's foot, «stork legs»

For citation: Fedorova V. S., Smochilin A. G., Kulyakhtin A. I., Yakovlev A. A., Pushkaryov M. S., Gavrichenko A. V., Gavrilova E. A., Gapeshe R. A. Charcot – Marie – Toos disease: description of 2 clinical cases of the disease in members of the same family (father and daughter). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(2):63 – 71. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-2-63-71.

* **Corresponding author:** Andrei G. Smochilin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: smochilin.a@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Шарко – Мари – Тутса (БШМТ, или наследственная моторно-сенсорная нейропатия) является одним из наиболее распространенных наследственных нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся хронически прогрессирующей слабостью и атрофией дистальных мышц конечностей, снижением сухожильных рефлексов, деформацией стоп и кистей, изменением походки и сенсорными нарушениями [1, 2]. В 1886 г. во Франции профессор Жан Мартен Шарко (1825 – 1893) и его ученик Пьер Мари (1853 – 1940) опубликовали первое описание дистальной мышечной слабости и атрофии с началом в ногах, назвав заболевание перонеальной (малоберцовой) мышечной атрофией. Говард Генри Тутс (1856 – 1926) описал эту же болезнь в своей кембриджской диссертации в 1886 г., дав ей название прогрессирующей перонеальной мышечной атрофии. Он был первым, кто правильно объяснил развитие симптомов заболевания за счет нейропатии, а не миелопатии, как считалось до него [3]. Распространенность БШМТ в настоящее время оценивается в 10 – 28 случаев на 100 000 населения. Хотя оценить точную распространенность БШМТ трудно из-за широкого разнообразия клинических симптомов и различных форм заболевания, что обуславливает высокую вариабельность показателей распространенности в эпидемиологических исследованиях [4].

ОПИСАНИЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ БШМТ У ЧЛЕНОВ ОДНОЙ СЕМЬИ (ОТЦА И ДОЧЕРИ)

Пациент С. В. П., 1941 г. р. (77 лет), находился на обследовании и лечении в неврологическом отделении № 2 клиники научно-исследовательского института неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 11.01.2019 г. по 25.01.2019 г. Жалобы на слабость в кистях (сложности при письме, застегивании пуговиц), голенях и стопах (невозможность встать на носки и пятки); похудание кистей, голеней и стоп; снижение чувствительности в руках и ногах; неустойчивость, шаткость при ходьбе.

Первые проявления заболевания стал отмечать в возрасте 14 лет (в 1955 г.), когда заметил изменение походки, слабость в стопах, изменение свода стопы. Отмечает постепенное развитие указанных выше симптомов. К концу 1970-х гг. развилась выраженная слабость в стопах, свод стопы стал высоким, присоединилась слабость в голенях. К 2000 г. в возрасте 56 лет отмечалась выраженная мышечная атрофия стоп и голеней, деформация стопы по типу Фридрейха, а также впервые пациента стала беспокоить слабость в кистях. С 2004 г. стал отмечать похудание кистей, на стопах – грубая мышечная атрофия; гипестезия по типу «носок» и «перчаток».

Наследственность: у отца, старшей сестры и дочери – деформация стопы по типу стопы Фридрейха (рис. 1).

На момент поступления в неврологическом статусе у пациента С. В. П., 77 лет: сознание – ясное. Ориентирован в пространстве, времени и собственной личности верно. Психотические нарушения: не выявлены. Эмоциональные и интеллектуально-мнестические нарушения: эмоциональный фон ровный. Когнитивные функции не снижены. Черепные нервы: гемианопсии не выявлено. Зрачки правильной формы, среднего диаметра, D=S. Реакция зрачков на свет (прямая и содружественная) живая, симметричная. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Диплопию отрицает. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна с двух сторон. Убедительных данных за наличие нарушений чувствительности на лице не получено. Сглаженность носогубной складки слева. Речь не нарушена. Дисфагии, дисфонии нет. Язык по средней линии. *Uvula* по средней линии. Мягкое небо подвижно, глоточные рефлексы живые. Симптомов орального автоматизма нет. Двигательная система: выраженная атрофия мышц кистей (рис. 2), голеней и стоп. Форма голеней изменена по типу перевернутых бутылок (рис. 3). Объем мышц правого бедра – 58,5 см, левого – 56 см, правой голени – 27 см, левой – 28 см. Форма стоп изменена по типу Фридрейха (рис. 4). Походка по

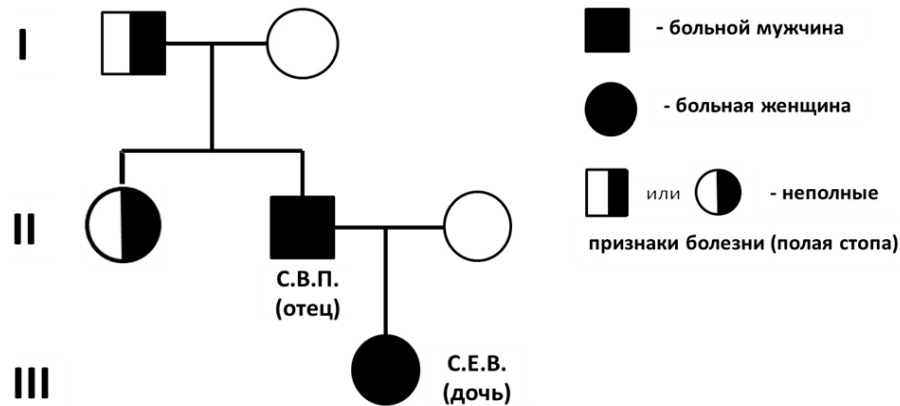


Рис. 1. Родословная семьи с болезнью Шарко – Мари – Тутса

Fig. 1. Family tree with Charcot – Marie – Tooth

типу «степпаж». Мышечная сила с верхних конечностей: проксимально – 5 баллов, дистально: разгибатели кистей – 3,5 балла, разгибатели пальцев (дистальные фаланги) – 0 баллов, сгибатели – 3 балла, п/поставление большого пальца – 1 балл; с нижних конечностей: проксимально – 5 баллов, дистально: сгибатели и разгибатели стоп – 0 баллов. Тонус мышц верхних и нижних конечностей не изменен. Глубокие рефлексы с верхних конечностей: бицепс-рефлексы S=D, средней живости, карпорадиальные и трицепс-рефлексы S=D, низкие. Патологических кистевых знаков не выявлено. Глубокие рефлексы с нижних конечностей: коленные D=S, низкие, ахилловы D=S=abs. Патологических стопных знаков не выявлено. Экстрапирамидная система: экстрапирамидных расстройств на момент осмотра не выявлено. Чувствительность: гипалгезия верхних конечностей (до уровня плечевого сустава) и нижних конечностей (до уровня паховой складки). Вибрационная чувствительность с верхних конечностей снижена, с нижних конечностей отсутствует. Суставно-мышечное чувство сохранено.

Координация: пальценосовую пробу выполняет с мимопопаданием с двух сторон; пяточно-коленную пробы выполняет с интенцией с двух сторон. В позе Ромберга неустойчив, без четкой латерализации. Менингеальные симптомы: на момент осмотра менингеальные знаки не выявлены.

Данные дополнительных методов обследования. Лабораторные результаты: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи – без особенностей. Было выполнено генетическое исследование в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического Центра по молекулярной медицине ПСПбГМУ им. И. П. Павлова: детекция дупликации/делеции гена *PMP22* при болезни Шарко – Мари – Тутса 1А и наследственной нейропатии с подверженностью параличу от сдавления с помощью метода ПЦР в реальном времени: дупликации гена *PMP22* не обнаружено, делеции гена *PMP22* не обнаружено. Обнаружение экспансии GAA-повторов в гене *FHN* при атаксии Фридрейха с помощью метода ПЦР-тройных повторов и фрагментного анализа: число



Рис. 2. Атрофия межкостных мышц, усиление сухожильного рисунка кистей. Деформация дистальных фаланг кистей по типу «когтистой лапы»

Fig. 2. Interosseous muscles atrophy, hand tendon pattern enhancement. Distal phalanx deformation according to the clawed paw type



Рис. 3. «Ноги аиста», или по типу «перевернутой бутылки»

Fig. 3. «Stork legs», or «inverted bottle» type

ГАА-повторов в первой аллели гена *FXN* — 7 (<33 ГАА-повторов — норма), число ГАА-повторов во второй аллели гена *FXN* — 7 (<33 ГАА-повторов — норма).

Электронеуромиография (ЭНМГ): признаки диффузного грубого поражения периферических нервов (моторно-сенсорная полинейропатия). Учитывая значительные снижения скорости проведения, можно думать о первично-демиелинизирующем процессе со вторичным грубым аксональным поражением. Стабилометрическое исследование: умеренная фронтальная асимметрия влево, сагиттальная асимметрия в норме, умеренное нарушение функции равновесия, преобладает зрительный контроль (рис. 5).

На основании данных анамнеза, неврологической симптоматики в виде полинейропатии с моторным и сенсорным компонентами дистальных отделов верхних и нижних конечностей, смешанной атаксии, данных ЭНМГ за первично-демиелинизирующий процесс выставлен клинический диагноз: «Наследственная моторно-сенсорная полинейропатия Шарко — Мари — Тутса».

Пациентка С. Е. В., 1987 г. р. (31 год) (дочь пациента С. В. П.) находилась на обследовании и лечении в неврологическом отделении № 2 клиники научно-исследовательского института неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 11.01.2019 г. по 25.01.2019 г.

Жалобы на неустойчивость, шаткость при ходьбе; слабость в стопах (невозможность встать на пятки); ощущение покалывания в стопах.

Первые проявления заболевания стала отмечать в возрасте 14 лет (в 2000 г.) в виде нарушения походки, появления онемения, слабости в стопах, изменения свода стопы, которые постепенно прогрессировали. С 22 лет (2008 г.) стала отмечать нарушение чувствительности в стопах и покалывание. Среди перенесенных заболеваний: коклюш в 14 лет (в 2000 г.). Хронические заболевания: сахарный диабет I типа с 2000 г; узловой нетоксический зоб; узел левой щитовидной железы; эутиреоз.

На момент поступления в неврологическом статусе у пациентки С. Е. В., 31 года: сознание — ясное. Ориентирована в пространстве, времени

и собственной личности верно. Психотические нарушения: не выявлены. Эмоциональные и интеллектуально-мнестические нарушения: интеллектуально-мнестически снижена (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) — 16 баллов). Черепные нервы: гемианопсии не выявлено. Зрачки правильной формы, среднего диаметра, $D=S$. Реакция зрачков на свет (прямая и содружественная) живая, симметричная. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Диплопию отрицает. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна с двух сторон. Убедительных данных за наличие нарушений чувствительности на лице не получено. Легкая асимметрия лицевой мускулатуры (за счет дизрафических изменений в виде деформации черепа). Глазная щель справа шире. Дизартрии нет. Дисфагии, дисфонии нет. Язык по средней линии. *Uvula* по средней линии. Мягкое нёбо подвижно, глоточные рефлексы живые. Симптомы орального автоматизма не выявлены. Двигательная система: гипотрофия мышц кистей и стоп. Форма голеней изменена по типу «перевернутых бутылок» (рис. 6). Объем мышц правого бедра — 58 см, левого — 58 см, правой голени — 35 см, левой — 35 см. Форма стоп изменена по типу Фридрейха (рис. 7). Походка по типу «степшажа». Мышечная сила с верхних конечностей: проксимально — 5 баллов, дистально: разгибатели кистей — 4 балла, разгибатели пальцев (дистальные фаланги) — 4 балла, сгибатели — 4 балла, п/поставление большого пальца — 3 балла; с нижних конечностей: проксимально — 5 баллов, дистально — 2 балла. Тонус мышц верхних и нижних конечностей не изменен. Глубокие рефлексы с верхних конечностей: бицепс-рефлексы, карпо-радиальные и трицепс-рефлексы $S=D$, средней живости. Патологические кистевые знаки: симптом Россолимо слева. Глубокие рефлексы с нижних конечностей: коленные $D=S$, средней живости, ахилловы $D=S$, низкие. Патологических стопных знаков не выявлено. Экстрапирамидная система: экстрапирамидных расстройств на момент осмотра не выявлено. Чувствительность: гиперестезия стоп. Вибрационная чувствительность с верхних конечностей снижена в кистях, с нижних конеч-



Рис. 4. Атрофия голеней и стоп. Деформация стопы по типу Фридрейха
Fig. 4. Legs and feet atrophy. Friedreich's foot

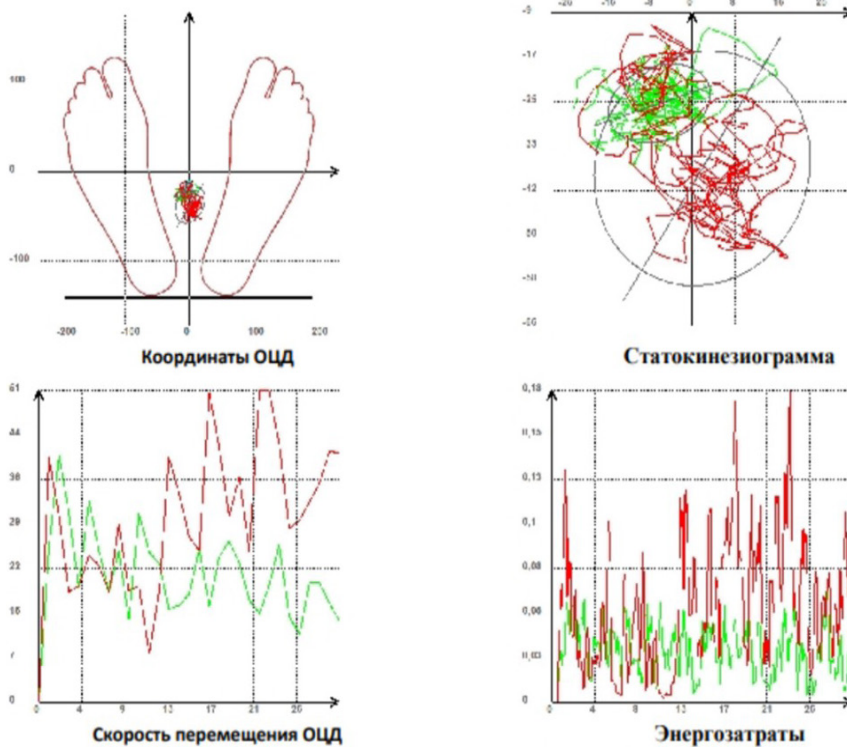


Рис. 5. Стабилометрическое исследование пациента С. В. П., 77 лет
Fig. 5. Stabilometric study, patient S. V. P., 77 years



Рис. 6. «Ноги аиста», или по типу «перевернутой бутылки»
Fig. 6. «Stork legs», or «inverted bottle» type

ностей снижена в стопах. Суставно-мышечное чувство сохранено. Координация: пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга неустойчива, без четкой латерализации. Менингеальные симптомы: на момент осмотра менингеальные знаки не выявлены.

Данные дополнительных методов обследования. Лабораторные результаты: общий анализ крови, общий анализ мочи — без особенностей. В биохимическом анализе крови было выявлено повышение уровня креатинфосфокиназы до 166 (норма — 26 — 140 Ед./л). Остальные биохимические показатели без особенностей. Было выполнено генетическое исследование в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического Центра по молекулярной медицине ПСПбГМУ им. И. П. Павлова: детекция дупликации/делеции гена *PMP22* при болезни Шарко — Мари — Тутса 1А и наследственной нейропатии с подверженностью параличу от сдавления с помощью метода ПЦР в реальном времени — дупликации гена *PMP22* не обнаружено, делеции гена *PMP22* не обнаружено. Обнаружение экспансии GAA-повторов в гене *FXN* при атаксии Фридрейха с помощью метода ПЦР-тройных повторов и фрагментного анализа: число GAA-повторов в первой аллели гена *FXN* — 7 (<33 GAA-повторов — норма), число GAA-повторов во второй аллели гена *FXN* — 7 (<33 GAA-повторов — норма). ЭНМГ: выявлена сенсомоторная дисфункция проведения по нервам ног и рук, с преимущественным (выраженным) поражением моторных волокон ног смешанного характера, с преоблада-

нием демиелинизации. **Стабилометрическое исследование:** умеренная фронтальная асимметрия влево, выраженная сагиттальная асимметрия вперед, умеренное нарушение функции равновесия, преобладает проприоцептивный контроль (рис. 8).

Консультация генетика: аутосомно-доминантный тип наследования с высокой степенью пенетрантности. Высокая степень экспрессивности. **Консультация эндокринолога:** сахарный диабет, тип I. Целевой уровень гликированного Hb <6,5 %. Диабетическая непролиферативная ретинопатия ОУ, диабетическая сенсорная полинейропатия нижних конечностей. На основании данных анамнеза, неврологической симптоматики в виде полинейропатии с моторным и сенсорным компонентами дистальных отделов верхних и нижних конечностей, смешанной атаксии, данных ЭНМГ за демиелинизирующий процесс выставлен клинический диагноз: «Смешанная моторно-сенсорная полинейропатия (наследственная моторно-сенсорная полинейропатия Шарко — Мари — Тутса). Сахарный диабет, тип I, диабетическая полинейропатия». На отделении пациентам проводили курсы инфузионной терапии (нейрометаболической терапии, витаминотерапии), курсы лечебной физкультуры по индивидуальному плану, физиотерапии и рефлексотерапии с умеренным положительным эффектом в виде субъективного увеличения мышечной силы в нижних конечностях, повышения устойчивости и уверенности при ходьбе. После выписки из стационара пациенты были взяты на динамическое наблюдение.



Рис. 7. Мышечная гипотрофия голеней и стоп. Деформация стопы по типу Фридрейха

Fig. 7. Legs and feet muscle hypotrophy. Friedreich's foot

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

БШМТ является наиболее частой формой наследственной невропатии с большим разнообразием фенотипов, моделей наследования и причинных генов. Согласно медианной скорости проводимости двигательного нерва (MNCV), БШМТ принято разделять на демиелинизирующий (СМТ1) с MNCV ниже 38 м/с, аксональный (СМТ2) с MNCV выше 38 м/с и промежуточный СМТ с MNCV между 25 и 45 м/с. В каждой категории передача может быть аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной или Х-сцепленной [5]. В нашем случае у пациентов, учитывая семейный анамнез и консультацию генетика, — БШМТ с аутосомно-доминантным типом наследования. На основании данных ЭНМГ, у наших пациентов полинейропатия носит демиелинизирующий характер.

Для всех групп наследственных моторно-сенсорных нейропатий (НМСН) характерна триада основных клинических симптомов: атрофия дистальных отделов кистей и стоп с их деформацией, расстройства чувствительности в области атрофированных мышц, гипо- или арефлексия с мышц верхних и нижних конечностей [6]. У наших пациентов отмечается вся триада основных клинических симптомов. НМСН I типа с аутосомно-доминантным наследованием дебютирует в возрасте 9–17 лет. На ранних стадиях заболевания пациенты предъявляют жалобы на слабость и подворачивание стоп, трудности при беге, прыжках. Первоначально атрофии возникают в мышцах стоп, голеней, в дальнейшем распространяются на дистальные отделы рук. Вследствие атрофических изменений в икроножных мышцах ноги имеют форму опрокинутой бутылки, галифе. У всех пациентов отмечается перонеальный тип ходьбы («степаж»). Основным симптом — деформация стоп по типу фридрейховских, полых, эквиноварусных. Характерными симптомами НМСН I типа являются сенсорные расстройства в виде поверхностной гипестезии в кистях и стопах, нарушения проприоцептивной чувствительности, болезненные мышечные сокращения по типу крампи, парестезии, сенситивная атаксия. Нередки и

периферические вегетативные расстройства, такие как дистальный гипергидроз, цианоз кистей и стоп. При ЭНМГ практически всегда определяется значительное снижение скорости проведения импульса (СПИ) по двигательным нервам нижних конечностей (10–30 м/с). Течение данного типа НМСН, как правило, медленно прогрессирующее, без глубокой инвалидизации [7].

К I типу (НМСН1) относятся 6 основных генетических вариантов демиелинизирующих полинейропатий с аутосомно-доминантным и Х-сцепленным доминантным типом передачи мутации и СПИ по срединному нерву ниже 38 м/с. По аутосомно-доминантному типу наследуются типы 1A, 1B, 1C, 1D и 1E, а 1X тип имеет редко встречающееся Х-сцепленное доминантное наследование [8–13]. При демиелинизирующих формах НМСН имеют место мутации в генах, определяющих синтез белков миелиновой оболочки нерва, причем изменение объема миелиновой оболочки может быть как в сторону его увеличения, так и в сторону уменьшения. Так, при наиболее распространенном демиелинизирующем варианте невропатий — НМСН типа 1A (на его долю приходится не менее 65 % всех заболеваний этой группы) — миелиновая оболочка оказывается утолщенной, что объясняется характером мутации в гене *PMP22*. Основной тип мутации в этом гене — дупликация протяженностью 1,5 Мб в области хромосомы 17p11.2–12, что приводит к увеличению количества структурного белка периферического миелина и увеличению числа слоев миелиновой оболочки вокруг аксона с одновременным формированием демиелинизированных участков. Клинические проявления НМСН типа 1A характеризуются достаточно ранним началом и медленно прогрессирующим течением, деформацией стоп по типу фридрейховских, деформацией кистей по типу «когтистой лапы», поверхностной гипестезией стоп и кистей, сенситивно-мозжечковой атаксией и сколиозом [13]. В нашем случае проведенное генетическое исследование не дало подтверждения наличия дупликации или делеции гена *PMP22*, но не исключает наличия других мутаций, ответственных за развитие НМСН типа 1A.

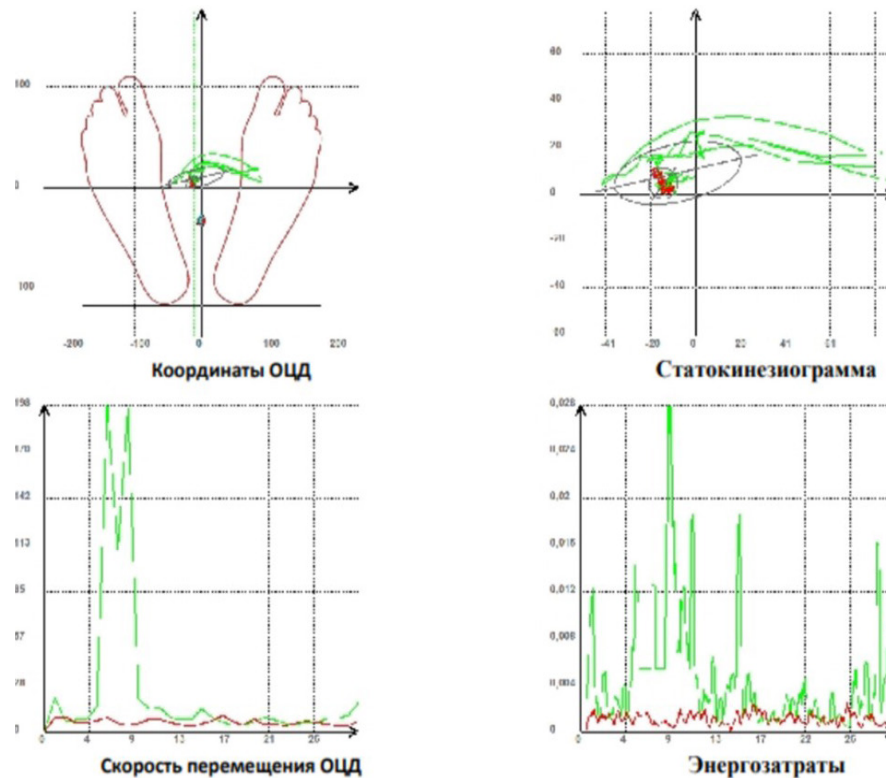


Рис. 8. Стабилометрическое исследование пациентки С. Е. В., 1987 г. р. (31 год)

Fig. 8. Stabilometric study, patient S. E. V. born in 1987 (31 years)

Другой патогенетический механизм демиелинизации выявлен при варианте 1В НМСН, обусловленном мутациями в гене основного белка миелина (P0, или MPZ) на хромосоме 1q22.1. Установлено, что структура миелиновой оболочки на 50 % сформирована этим белком [14]. Мутации в этом белке приводят к значительному нарушению функции миелиновой оболочки и выраженному снижению СПИ (значения СПИ по срединному нерву не превышают 12 м/с). Этот достаточно редкий вариант составляет от 5 до 7 % всех наследственных демиелинизирующих полиневропатий. Долгое время считалось, что клинические проявления НМСН 1В характеризуются только признаками демиелинизирующей полиневропатии с ранним началом, выраженными атрофиями и слабостью мышц голени, стоп и кистей, а также значительным снижением СПИ (показатели по срединному нерву не превышают 10 м/с). Однако недавно было показано существование двух фенотипов полиневропатий с мутациями в гене MPZ. Помимо вышеописанной классической демиелинизирующей полиневропатии, у ряда больных заболевание манифестирует во взрослом возрасте, а при проведении ЭНМГ-исследования выявляются типичные признаки аксональной полиневропатии с сохранной СПИ по периферическим нервам. В соответствии с международной классификацией, демиелинизирующий вариант, обусловленный мутацией в гене MPZ, обозначается как НМСН типа 1В, а аксональный — как НМСН

типа 2I [14]. Еще один вариант демиелинизирующих полиневропатий с аутосомно-доминантным типом наследования — тип 1С — обусловлен мутациями в гене *LITAF*, локализованном на хромосоме 16p13. Этот вариант встречается крайне редко и не имеет специфических клинических особенностей. Четвертый вариант демиелинизирующих полиневропатий — тип 1D — обусловлен мутациями в гене *EGR2* на хромосоме 10q21–q22. Показано, что белковый продукт этого гена экспрессируется в раннем эмбриогенезе и является транскрипционным фактором для других генов, участвующих в формировании миелиновой оболочки [8, 9].

В настоящий момент патогенетического лечения не разработано, но исследования в этом направлении ведутся. Так, при наследственных демиелинизирующих нейропатиях, связанных с периферическим миелиновым белком 22 (PMP22), обусловленных нарушением нормального транспорта белка, применение низкомолекулярного ингибитора HSP90 (такого как AUY922) на моделях клеточных культур *in vitro*, а также *in vivo* на мышцах, AUY922 улучшил поддержание миелинизированных нервов обеих нейропатических моделей [15].

В связи с наследственным характером заболевания, его неуклонным прогрессированием, невозможностью полного излечения и восстановления утраченных функций целями терапии БШМТ являются замедление прогрессирования и адаптация пациентов к повседневной жизни [16].

Целью лечебной физкультуры (ЛФК) при БШМТ ставится не увеличение силы паретичной группы мышц до уровня сохранных мышечных групп, а использование тех возможностей здоровых мышц, которые соответствуют недостаточным возможностям паретичных мышц. Таким образом, происходит уравнивание функциональных возможностей всех мышечных групп за счет снижения эффективности тренировки, что, однако, позволяет избежать порочного дисбаланса и создать условия для восстановления паретичных мышц [17]. В нашем случае ЛФК для пациентов с БШМТ включало в себя три основных направления: 1) тренировка баланса с использованием стабилметрической платформы «ST-150»; 2) упражнения на растяжку, направленные на снижение проявления боли и сохранение амплитуды движений в суставах, профилактику контрактур; 3) силовые упражнения, направленные на компенсацию ослабленных мышц, отработку ходьбы с целью улучшения ее биомеханики.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шнайдер Н. А., Гончарова С. И. Физиотерапия болезни Шарко–Мари–Тута // Нервно-мышечные болезни. – 2013. – № 4. – С. 13–18. Doi: 10.17650/2222-8721-2013-0-4-13-18.
2. Иллариошкин С. Н., Дадали Е. Л., Федотов В. П. и др. Новая форма наследственной невропатии: болезнь Шарко–Мари–Тута типа 2f // Нервные болезни. – 2005. – № 2. – С. 42–46.
3. Шнайдер Н. А., Гончарова С. И., Дзюба Д. П. Лечебная физкультура как компонент физической реабилитации при болезни Шарко–Мари–Тута // Нервно-мышечные болезни. – 2014. – № 4. – С. 32–40. Doi: 10.17650/2222-8721-2014-0-4-32-40.
4. Pareyson D., Saveri P., Pisciotta C. New developments in Charcot–Marie–Tooth neuropathy and related diseases // Curr. Opin. Neurol. – 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 471–480. Doi: 10.1097/WCO.0000000000000474.
5. Berciano J., Garcia A., Gallardo E. et al. Intermediate Charcot–Marie–Tooth disease: an electrophysiological reappraisal and systematic review // Journal of Neurology. –

2017. – Vol. 264, № 8. – P. 1655–1677. Doi: 10.1007/s00415-017-8474-3.

6. Ionasescu V., Ionasescu R., Searby C. Screening for dominantly inherited Charcot–Marie–Tooth neuropathies // Muscle Nerve. – 1993. – Vol. 16. – P. 1232–1238. Doi: 10.1002/mus.880161114.

7. Бадалян Л. О., Скворцов И. А. Клиническая электро-нейромиография. – М.: Медицина, 1986. – 386 с.

8. Проблемы классификации наследственных полинейропатий / Е. Л. Дадали, И. В. Угаров, И. В. Шаркова, Н. Б. Кириленко // Мед. генетика. – 2003. – № 5. – С. 194–200.

9. Bergoffen J., Scherer S. S., Wang S. et al. Connexin mutations in X-linked Charcot–Marie–Tooth disease // Science. – 1993. – Vol. 262, № 5142. – P. 2039–2042. Doi: 10.1126/science.8266101.

10. De Jonghe P., Nelis E., Timmerman V. et al. Molecular diagnostic testing in Charcot–Marie–Tooth disease and related disorders. Approaches and results // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 883. – P. 389–396.

11. De Jonghe P., Timmerman V., Nelis E. et al. Charcot–Marie–Tooth disease and related peripheral neuropathies // J. Peripher. Nerv. Syst. – 1997. – Vol. 2, № 4. – P. 370–387.

12. Mersyanova I. V., Ismailov S. M., Polyakov A. V. et al. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot–Marie–Tooth neuropathy patients // Hum. Mutat. – 2000. – Vol. 15, № 4. – P. 340–347. Doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200004)15:4<340::AID-HUMU6>3.0.CO;2-Y.

13. Roa B. B., Warner L. E., Garcia C. A. et al. Myelin protein zero (MPZ) gene mutations in nonduplication type 1 Charcot–Marie–Tooth disease // Hum. Mutat. – 1996. – Vol. 7, № 1. – P. 36–45. Doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)7:1<36::AID-HUMU5>3.0.CO;2-N.

14. Ramchandren S. Charcot–Marie–Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies // Continuum (Minneapolis). – 2017. – Vol. 23, № 5. – P. 1360–1377. Doi: 10.1212/CON.0000000000000529. Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders p. 1360-1377 October 2017, Vol.23, No.5

15. Chittoor-Vinod V. G., Bazick H., Todd A. G. et al. HSP90 Inhibitor, NVP-AUY922, Improves Myelination in Vitro and Supports the Maintenance of Myelinated Axons in Neuropathic Mice // ACS Chem. Neurosci. – 2019. – Vol. 10, № 6. – P. 2890–2902. Doi: 10.1021/acschemneuro.9b00105.

16. Гончарова С. И., Шнайдер Н. А. Наследственная невропатия Шарко–Мари–Тута: возможности нефармакологического лечения // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2013. – № 6. – С. 13–19.

17. Петров К. Б., Иванчин Д. М. Медицинская гимнастика при парезах стопы. URL: www.medcentre.com.ua/2012 (дата обращения: 20.04.2020).

REFERENCES

1. Shneider N. A., Goncharova S. I. Physiotherapy of the Charcot–Marie–Tooth Disease. Neuromuscular diseases. 2013;(4):13–18. Doi: 10.17650/2222-8721-2013-0-4-13-18. (In Russ.).
2. Illarioshkin S. N., Dadali E. L., Fedotov V. P. et al. A new form of hereditary neuropathy: Charcot–Marie–Tooth disease type 2f. Nervous diseases. 2005;2;42–46. (In Russ.).
3. Shneider N. A., Goncharova S. I., Dzuba D. P. Physiotherapy exercises as a component of physical habilitation in Charcot–Marie–Tooth disease. Neuromuscular disease. 2014;(4):32–40. Doi: 10.17650/2222-8721-2014-0-4-32-40. (In Russ.).
4. Pareyson D., Saveri P., Pisciotta C. New developments in Charcot–Marie–Tooth neuropathy and related diseases. Curr Opin Neurol. 2017 Oct;30(5):471–480. Doi: 10.1097/WCO.0000000000000474.

5. Berciano J., García A., Gallardo E. et al. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease: an electrophysiological reappraisal and systematic review. *Journal of Neurology*. 2017; 264(8):1655–1677. Doi: 10.1007/s00415-017-8474-3.
6. Ionasescu V., Ionasescu R., Searby C. Screening for dominantly inherited Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Muscle Nerve*. 1993;16:1232–1238. Doi: 10.1002/mus.880161114.
7. Babalyan L. O., Skvortsov I. A. Clinical electroneuromyography. Moscow, Medicine, 1986:386. (In Russ.).
8. Dadali E. L., Ugarov I. V., Sharkova I. V., Kirilenko N. B. Classification problems of hereditary polyneuropathies. *Med. genetics*. 2003;5:194–200. (In Russ.).
9. Bergoffen J., Scherer S. S., Wang S. et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science*. 1993;262(5142):2039–2042. Doi: 10.1126/science.8266101.
10. De Jonghe P., Nelis E., Timmerman V. et al. Molecular diagnostic testing in Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders. Approaches and results. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 883:389–96.
11. De Jonghe P., Timmerman V., Nelis E., Martin J. J., Van Broeckhoven C. Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 1997;2(4): 370–387.
12. Mersiyanova I. V., Ismailov S. M., Polyakov A. V. et al. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. *Hum Mutat*. 2000;15(4):340–347. Doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200004)15:4<340::AID-HUMU6>3.0.CO;2-Y.
13. Roa B. B., Warner L. E., Garcia C. A. et al. Myelin protein zero (MPZ) gene mutations in nonduplication type 1 Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mutat*. 1996;7(1):36–45. Doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)7:1<36::AID-HUMU5>3.0.CO;2-N.
14. Ramchandren S. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2017; 23(5):1360–1377. Doi: 10.1212/CON.0000000000000529.
15. Chittoor-Vinod V. G., Bazick H., Todd A. G. et al. HSP90 Inhibitor, NVP-AUY922, Improves Myelination in Vitro and Supports the Maintenance of Myelinated Axons in Neuropathic Mice. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(6):2890–2902. Doi: 10.1021/acschemneuro.9b00105.
16. Goncharova S. I., Schneider N. A. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy: Non-Pharmacological Treatment Options. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation*. 2013; 6:13–19. (In Russ.).
17. Petrov K. B., Ivanchin D. M. Medical gymnastics with paresis of the foot. (In Russ.). Available at: www.medcentre.com.ua/2012 (accessed: 20.04.2020).

Информация об авторах

Федорова Вероника Сергеевна, клинический ординатор кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2772-4984; **Смочилин Андрей Геннадьевич**, врач-невролог неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, соискатель и ассистент кафедры неврологии и мануальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5371-7345; **Куляхтин Алексей Ильич**, клинический ординатор кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8293-5288; **Яковлев Алексей Александрович**, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, врач-невролог, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины, врач-рефлексотерапевт, зав. неврологическим отделением № 2 клиники НИИ неврологии, ассистент кафедры неврологии и мануальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); ассистент кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2577-411X; **Пушкарёв Михаил Сергеевич**, врач-невролог неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, соискатель, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9107-8089; **Гавриченко Артур Владимирович**, врач-невролог и мануальный терапевт неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, соискатель, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1286-7192; **Гаврилова Евгения Андреевна**, врач-невролог и врач-иглорефлексотерапевт неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, соискатель, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1286-7192; **Гапешин Роман Андреевич**, врач-невролог и врач-остеопат неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, соискатель и сотрудник кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4440-8353.

Information about authors

Fedorova Veronika S., Clinical Resident of the Department of Neurology and Manual Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2772-4984; **Smochilin Andrei G.**, Neurologist of the Neurology Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Degree-seeking student and Assistant of the Department of Neurology and Manual Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5371-7345; **Kulyakhtin Aleksei I.**, Clinical Resident of the Department of Neurology and Manual Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8293-5288; **Yakovlev Aleksei A.**, Cand. of Sci. (Med.), Doctor of the highest category, Neurologist, Doctor of Physical Therapy and Sports Medicine, Reflexologist, Head of the Neurology Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Assistant of the Department of Neurology and Manual Medicine, Pavlov University (St. Petersburg, Russia); Assistant of the Department of Physical Therapy and Sports Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation), ORCID: 0000-0003-2577-411X; **Pushkaryov Mikhail S.**, Neurologist of the Neurology Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Degree-seeking student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9107-8089; **Gavrichenko Artur V.**, Neurologist and Manual Therapist of the neurological of the Neurology Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Degree-seeking student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1286-7192; **Gavrilova Evgenia A.**, Neurologist and Acupuncturist of the Neurology Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Degree-seeking student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1286-7192; **Gapeshin Roman A.**, Neurologist and Osteopath of the Neurology Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Degree-seeking student and Fellow of the Department of Neurology and Manual Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4440-8353.