

УДК 616.832–009.55

Надійшла 29.03.2016

В. В. ОРЖЕШКОВСЬКИЙ (Київ)

**КЛІНІКО-НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
СПАДКОВОЇ МОТОРНО-СЕНСОРНОЇ НЕЙРОПАТІЇ І ТИПУ,
ЗУМОВЛЕНОЇ ТАНДЕМНОЮ ДУПЛІКАЦІЄЮ ГЕНА RMR22**Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
<vasyl.orzshkovskiy@gmail.com>

Наведено результати клініко-нейрофізіологічного дослідження 20 хворих віком від 20 до 56 років із спадковою моторно-сенсорною нейропатією (СМСН) І типу, яких розподілено на дві групи: І – 10 осіб з підтвердженою дуплікацією гена RMR22; ІІ – 10 осіб без дуплікації гена RMR22. Визначено відмінності в перебігу СМСН у хворих І групи в першу чергу у вигляді клініко-нейрофізіологічних ознак більш вираженого ураження нервів верхніх кінцівок та вторинної аміотрофії й маркерні електроміографічні показники для СМСН І типу з дуплікацією гена RMR22; зменшення амплітуди М-відповіді n. ulnaris та n. medialis, уповільнення швидкості поширення збудження по моторних нервах (n. medialis та n. ulnaris), а також збільшення резидуальної латентності n. ulnaris.

Ключові слова: алекситимія, дуплікація гена RMR22, спадкова моторно-сенсорна нейропатія І типу, стимуляційна електроміографія.

Спадкові форми нейропатії є однією з частих форм хронічної полінейропатії, що, за даними різних авторів, може становити до 5 % загальної кількості полінейропатії в європейській популяції [4]; їх частота – не менше 1 на 2500 і вона значно гетерогенна [1, 2, 5]. Спадкова моторно-сенсорна нейропатія (СМСН) є найпоширенішою групою серед спадкових форм, має найбільше клінічне значення та розподіляється залежно від первинно ураженого компонента периферичного нерва на мієлопатичний тип (СМСН І типу, більш поширений) із сегментарною гіпертрофічною демієлінізацією нервів та аксонопатичний (СМСН ІІ типу). Серед СМСН І типу 70–80 % становить аутосомно-домінантна форма Шарко – Марі-тута 1А (СМт 1А) типу з тандемною дуплікацією гена RMR22 в локусі 17p11.2 [1, 2, 5].

Мета дослідження – визначення клініко-нейрофізіологічних особливостей перебігу спадкової моторно-сенсорної нейропатії I типу, зумовленої тандемною дуплікацією гена RMP22 порівняно з перебігом спадкової моторно-сенсорної нейропатії цього типу без генетичного дефекту в гені RMP22.

Матеріали і методи. В дослідження включено 20 хворих з клінічними ознаками дистальної симетричної полінейропатії, у яких були всі ознаки спадкової патології з аутосомно-домінантним типом успадкування та швидкісними електроміографічними характеристиками, найбільш характерними саме для демієлінізуючої СМСН, віком від 20 до 56 років; обстежених розподілено на дві групи. Для точного визначення в хромосомній ділянці 17p11.2 кількості копій гена RMP22 застосовано кількісну полімеразно-ланцюгову реакцію (ПЛР) у реальному часі з інтеркалюючим барвником SYBR Green I з використанням аналізу STR-маркерів D17S122, D17S921, D17S1358 та D17S2226. Критеріями включення до I групи була підтверджена тандемна дуплікація гена RMP22, до неї входило 10 хворих (6 чоловіків та 4 жінки), середній вік – $(38,10 \pm 12,95)$ року. Критеріями включення до II групи була відсутність тандемної дуплікації гена RMP22 і неідентифікований генетичний дефект, до неї входило 10 хворих (5 чоловіків та 5 жінок), середній вік – $(36,10 \pm 14,62)$ року.

Усім пацієнтам проведено клініко-неврологічне дослідження з визначенням балів за шкалою TCNSS (Toronto Clinical Neuropathy Scoring System), нейропатичним дисфункціональним рахунком (НДР), а також стимуляційну електроміографію (ЕМГ) на апараті «Нейрон-Спектр-4/ВІМ» (Російська Федерація). ЕМГ-дослідження включало визначення амплітуди М-відповіді (АМв) та її тривалості (ТрМв), резидуальної латентності (РЛ), блоків проведення, пізньої відповіді – F-хвилі, швидкості розповсюдження збудження по моторних (ШРЗм – n. tibialis, n. peroneus, n. medialis, n. ulnaris) та сенсорних (ШРЗс – n. saphenus, n. suralis, n. medialis, n. ulnaris) нервах нижніх і верхніх кінцівок. Також проведено психологічне дослідження за торонтською алекситимічною шкалою (ТАШ).

Ураховуючи кількісний склад груп, отриманий матеріал оброблено методами описової статистики з визначенням медіани, 25 та 75 % перцентилів, для порівняння двох груп використовували непараметричний критерій Манна – Уїтні. Критичний рівень достовірності при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05, P – досягнутий рівень достовірності. Для обробки використовували пакет «Statistica 10».

Результати та їх обговорення. За даними клінічних шкал TCNSS та НДР, у хворих обох груп були ознаки або помірної, або вираженої полінейропатії. Середній бал шкали TCNSS в I групі становив $11,90 \pm 1,37$, в II групі – $11,60 \pm 0,97$, шкали НДР – $14,70 \pm 2,83$ та $13,7 \pm 2,0$ відповідно і не мали статистично достовірної різниці. У 4 хворих I групи не виявлено виражених скарг або вони мали невизначений характер, що безпосередньо не стосувалося типової клінічної картини, при цьому у 2 хворих не відмічали типову атрофію дистальної мускулатури ніг і була відсутня деформація стоп за типом так званої стопи Фрідрейха. Діагноз у цих хворих встановлено на підставі в першу чергу виражено змінених ЕМГ-показників та генетичного аналізу. Один із хворих, незважаючи на неврологічний дефіцит на час призову до армії, пройшов службу в армії та є учасником бойових дій. Ще один пацієнт на момент звернення професійно займався спортом – бойовими единоборствами. Це свідчить про значну варіабельність фенотипових реалізацій однакового генетичного дефекту. Також за результатами ТАШ в I групі визначено медіану бала від 25 і 75 % перцентиліями – 71 (65–76), що виходило за межі норми (62 та нижче) і відповідало, згідно з даними інституту ім. В. М. Бехтерева [3], алекситимії у хворих з психосоматичними розладами. Ознаки алекситимії, можливо, пояснюють відсутність у частини хворих типових скарг. У 2 хворих I групи віком від 20 до 29 років відмічали, крім м'язової атрофії дистальних відділів нижніх кінцівок, помірну атрофію м'язів дистальних відділів верхніх кінцівок, переважно ульнарної групи, які у хворих віком від 30 до 39 (2 особи) років, особливо старше 40 років (4 особи), збільшились до виражених з грубим обмеженням функції. У хворих II групи перебіг був більш сприятливим та не призводив до грубих функціональних порушень верхніх кінцівок. Результати ЕМГ-дослідження наведено в таблиці.

Основні електроміографічні показники хворих обох груп

Показник	I група (n = 10) медіана (25–75 %)	II група (n = 10) медіана (25–75 %)	P
АМв у дистальній точці n. ulnaris, мВ	1,72 (0,63–3,02)	6,65 (4,29–7,34)	= 0,018*
АМв у проміжній точці n. ulnaris, мВ	1,38 (0,59–2,28)	5,96 (2,15–7,05)	= 0,03*
АМв у проксимальній точці n. ulnaris, мВ	1,70 (0,06–1,77)	5,47 (2,50–6,54)	> 0,05
ШРЗм n. ulnaris, 1–2 м/с	24,8 (19,1–27,3)	57,1 (48,4–62,5)	= 0,047*
ШРЗм n. ulnaris, 2–3 м/с	24,2 (17,6–37,1)	46,1 (22,7–56,4)	> 0,05
РЛ n. ulnaris, мс	5,93 (5,26–7,45)	1,80 (1,74–1,85)	= 0,037*
АМв у дистальній точці n. medialis, мВ	2,11 (0,75–3,00)	5,42 (3,69–7,04)	= 0,022*
АМв у проксимальній точці n. medialis, мВ	1,33 (0,77–1,60)	3,64 (2,41–6,68)	= 0,041*
ТрМв у дистальній точці n. medialis, мс	8,77 (7,77–12,62)	6,35 (5,71–6,81)	= 0,034*
ШРЗм n. medialis, м/с	17,4 (15,9–20,9)	51,5 (41,5–56,4)	= 0,008*
РЛ n. medialis, мс	7,15 (6,14–8,10)	2,61 (2,56–3,55)	> 0,05
АМв у дистальній точці n. tibialis, мВ	1,09 (0,93–3,22)	2,45 (0,27–6,68)	> 0,05
АМв у проксимальній точці n. tibialis, мВ	0,78 (0,10–1,75)	1,57 (0,23–4,25)	> 0,05
ШРЗм n. tibialis, м/с	32,3 (29,8–34,3)	33,8 (30,2–45,7)	> 0,05
РЛ n. tibialis, мс	6,78 (3,31–12,40)	1,75 (1,63–2,27)	> 0,05
АМв у дистальній точці n. peroneus, мВ	0,23 (0,18–0,28)	0,40 (0,18–1,39)	> 0,05
АМв у проксимальній точці n. peroneus, мВ	0,24 (0,19–0,87)	0,39 (0,19–1,27)	> 0,05
ШРЗм n. peroneus, м/с	23,1 (22,1–35,4)	40,3 (30,0–42,7)	> 0,05
РЛ n. peroneus, мс	6,39 (5,85–8,29)	2,11 (1,70–5,72)	> 0,05
ШРЗс n. ulnaris, м/с	20,4 (16,4–47,2)	49,3 (35,7–56,9)	> 0,05
ШРЗс n. medialis, м/с	17,5 (12,1–40,7)	41,3 (25,3–41,6)	> 0,05
ШРЗс n. saphenus, м/с	50,3 (45,3–55,3)	42,0 (39,4–44,6)	> 0,05

У таблиці наведено нейрофізіологічні ознаки вираженого ураження моторних волокон нервів нижніх кінцівок та сенсорних нервів, що об'єднує дві групи хворих. Разом з тим статистично достовірно в I групі змінювалися такі ЕКГ-показники: зменшення амплітуди М-відповіді в дистальній та проміжній точках n. ulnaris, в дистальній і проксимальній точках n. medialis, уповільнена ШРЗм по n. medialis та між I й II точками n. ulnaris, а також збільшена резидуальна латентність n. ulnaris і тривалість М-відповіді в дистальній точці n. medialis. Ці зміни свідчать про більш виражене ураження нервів верхніх кінцівок та їх раннє втягнення в патологічний процес демієлінізації у хворих I групи.

Висновки. 1. СМСН I типу, зумовлена тандемною дуплікацією гена RMR22, має деяку відмінність від СМСН цього самого типу без генетичного дефекту в гені RMR22, в першу чергу клініко-нейрофізіологічними ознаками більш вираженого ураження нервів верхніх кінцівок та відповідно вторинної аміотрофії. Фенотипова реалізація генетичного дефекту завдяки факторам способу життя може мати високу варіабельність і у деяких хворих більш сприятливий характер. Алекситимія може впливати на вираженість і структуру скарг. 2. Маркерними ЕМГ-показниками для можливого видокремлення хворих із СМСН I типу, обумовленою тандемною дуплікацією гена RMR22, може бути зменшення амплітуди М-відповіді в дистальній та проміжній точках n. ulnaris, в дистальній і проксимальній точках n. medialis, уповільнення ШРЗм по n. medialis та між I та II точками n. ulnaris, а також збільшення резидуальної латентності n. ulnaris. Перспективним у подальшому вивченні є визначення маркерних показників інших інструментальних методів.

Список літератури

1. Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. – М.: Мед. информ. аг-во, 2002. – 591 с.
2. Наследственные болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Ю. Е. Вельтищева, П. А. Темина. – М.: Медицина, 1998. – 496 с.

3. Семиченко В. А. Психические состояния. – К.: Магистр-S, 1998. – 208 с.
4. Klingelhöfer Jürgen, Berthele Achim. Klinikleitfaden Neurologie. – München: Urban & Fischer Verlag, 2015. – 906 s.
5. *Neuropatologia*. Redakcja Jerzy Dymecki i Jerzy Kulczycki. – Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, 2005. – 448 s.

КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ МОТОРНО-СЕНСОРНОЙ НЕЙРОПАТИИ I ТИПА,
ОБУСЛОВЛЕННЫХ ТАНДЕМНОЙ ДУПЛИКАЦИЕЙ ГЕНА PMP22

В. В. Оржешковский (Киев)

Приведены результаты клинико-нейрофизиологического исследования 20 пациентов в возрасте от 20 до 56 лет с наследственной моторно-сенсорной нейропатией (НМСН) I типа, которых разделили на две группы: I – 10 лиц с подтверждённой дубликацией гена PMP22; II – 10 лиц без её дубликации гена PMP22. Определены различия в течении НМСН у пациентов I группы в первую очередь в виде клинико-нейрофизиологических признаков более выраженного поражения нервов верхних конечностей и вторичной амиотрофии, а также маркёрные электромиографические показатели для НМСН I типа с дубликацией гена PMP22; уменьшение амплитуды М-ответа п. ulnaris и п. medialis, замедление скорости распространения возбуждения по моторным нервам (п. medialis и п. ulnaris), а также увеличение резидуальной латентности п. ulnaris.

Ключевые слова: алекситимия, дубликация гена PMP22, наследственная моторно-сенсорная нейропатия I типа, стимуляционная электромиография.

CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL FEATURES
OF A CURRENT OF HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY I TYPE,
CAUSED BY A TANDEM REPEAT OF A GENE PMP22

V. V. Orzheshkovskiy (Kyiv, Ukraine)

Shupyk National medical academy of postgraduate education

Results of a clinical and neurophysiological research of 20 patients aged from 20 up to 56 years with the hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) I type which were divided into 2 groups – 10 with the confirmed duplication of a gene PMP22 and 10 without it are given in article. Differences a current of HMSN at patients I groups first of all in the form of clinical and neurophysiological signs of more expressed damage of nerves of upper extremities and secondary amyotrophy, and also marker indicators of nerve conduction studies for HMSN I type with duplication of a gene PMP22, namely decrease of Ulnar and Median compound motor action potential amplitude, delay of Median and Ulnar motor NCV and also increase Ulnar motor residual latency are defined.

Key words: alexithymia, duplication of a gene of PMP22, hereditary motor and sensory neuropathy I type, Nerve Conduction Studies.