

Опыт организации диагностической и медико-социальной помощи больным с наследственной нейропатией Шарко–Мари–Тута в Красноярском крае

Е.В. Глущенко¹, Н.А. Шнайдер¹, Е.А. Кантимирова¹, Е.А. Козулина¹,
М.И. Воевода², В.Н. Максимов², А.А. Аллахвердян²

¹Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравоохранения России, кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, Красноярск;

²НИИ терапии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер NASHneider@yandex.ru

Наследственная нейропатия Шарко–Мари–Тута (ННШМТ) — наиболее распространенная форма наследственных полинейропатий. **Цель исследования** — разработка научно обоснованных алгоритмов лечебно-диагностической помощи больным ННШМТ (на примере Красноярского края).

Материалы и методы. Обследовано 324 лица (пробанды и их родственники 1-й и 2-й линии родства). Проанализировано 125 (38,5%) из 324 клинических случаев ННШМТ, из них для последующего статистического анализа в выборку включено 64 (51,2%) случая (пробанды и члены их родословных, прошедшие весь комплекс клинических и лабораторных исследований согласно протоколу настоящего исследования). Возраст отобранных 64 лиц варьировал от 6 до 81 года: медиана возраста — 30,5 года, в том числе 24 (37,5%) женщины, медиана возраста 33,5 года; 40 (62,5%) мужчин, медиана возраста 28,5 года. Методы диагностики: клинико-генетический, клинический неврологический, нейрофизиологический, молекулярно-генетический, оценка качества жизни, оценка тревожности и депрессии.

Результаты. Отягощенный семейный анамнез по ННШМТ отмечен в 53 (93,0%) из 57 случаев с преобладанием аутосомно-доминантного типа наследования — 52 (91,2%) случая. В результате ДНК-тестирования дупликации гена белка периферического миелина (PMP22) на 17-й хромосоме, проведенного у 34 обследуемых, данная мутация обнаружена у 17 (50,0%) больных. Модифицированная методика компьютерной палестезиометрии с использованием отечественного диагностического оборудования «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 является чувствительным методом диагностики генетически детерминированной демиелинизации при ННШМТ на ранних стадиях развития заболевания и может быть рекомендована к более широкому использованию в других регионах Российской Федерации.

Ключевые слова: наследственная нейропатия Шарко–Мари–Тута, клиника, генетика, диагностика

Organization experience of diagnostic and medicosocial services for patients with Charcot–Marie–Tooth disease in Krasnoyarsk region

E.V. Glushchenko¹, N.A. Shnyder¹, E.A. Kantimirova¹, E.A. Kozulina¹, M.I. Voevoda², V.N. Maksimov², A.A. Allakhverdyan²

¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk;

²Scientific Research Institute of Therapy of Siberian Department of Russian Academy of Medical Science, Novosibirsk

Hereditary neuropathy Charcot–Marie–Tooth (CMT) is the most common form of hereditary polyneuropathies. Goal of the study was the development of evidence-based diagnostic and treatment algorithms using patients with CMT (for example, in Krasnoyarsk Territory).

Materials and methods: A total of 324 people. (proband and their relatives 1 and 2 lines of kinship). We analyzed 125 (38,5%) clinical cases of CMT, 64/125 (51,2%) clinical cases were include to statistical analysis (proband and their family trees, past the full range of clinical and laboratory findings according to the protocol this study). Age ranged from 6 to 81 years, median age — 30,5 years, including women 24 (37,5%), median age — 33,5 years; males 40 (62,5%), median age — 28,5 years. Methods of diagnosis: clinical, genetic, neurophysiological, molecular genetic, assessment of quality of life assessment of anxiety and depression.

Results: The family history of CMT noted in 53/57 (93,0%) cases, with a predominance of autosomal dominant type of inheritance — 52 (91,2%) cases. As a result of DNA testing duplication of peripheral myelin protein gene (PMP22) on chromosome 17, held 34 survey, this mutation was found in 17 (50,0%) patients. Modified method of computer esthesiometry for CMT diagnosis using domestic diagnostic equipment “Vibrotester-MBN” VT-02-1 has a high sensitivity in the early stages of the disease and can be recommended for more widespread adoption of on par with other subjects of the Russian Federation.

Key words: hereditary neuropathy Charcot–Marie–Tooth, clinical, genetic, diagnostics

Наследственная нейропатия Шарко–Мари–Тута (ННШМТ) — наиболее распространенная клиническая форма наследственных полинейропатий [1–3]. Средняя частота встречаемости ННШМТ в популяции составляет 1 на 3 тыс. населения [4–6]. Примерно 20% всех больных с клиникой нейромышечного заболевания и до 60% больных с хронической периферической полинейропатией имеют ННШМТ 1-го типа. Однако общее число больных, страдающих ННШМТ, по данным различных источников, существенно различается [2, 7]. Это обусловлено трудностями ранней клинической диагностики заболевания, связанными с его клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью [8–11].

ННШМТ поражает все расы и национальности без возрастных и гендерных различий, но чаще страдают люди молодого, трудоспособного возраста (20–30 лет). Прогрессирующее течение заболевания с быстрым развитием осложнений и отсутствием эффективного лечения у больных с ННШМТ приводит к снижению качества жизни и ранней инвалидизации [12–17]. Однако ННШМТ не влияет на фертильность и продолжительность жизни больных, что обуславливает их значительное развитие в семьях и в популяции в целом [2, 18]. В семьях, отягощенных по ННШМТ, профилактика заболевания основывается на медико-генетическом консультировании и пренатальной ДНК-диагностике [10, 19–21].

Различные генетические типы ННШМТ клинически могут не различаться в связи с наличием значительного меж- и внутрисемейного полиморфизма и дифференцируются лишь на молекулярном уровне. В настоящее время картировано около 30 генов, ответственных за развитие ННШМТ, постоянно продолжается поиск новых локусов и генов-кандидатов [22–25]. Но в связи с тем, что ДНК-диагностика — дорогостоящий метод, клинически поставленный диагноз редко подтверждается молекулярно-генетическим тестированием.

Несмотря на то, что в последние годы достижения нейрогенетики позволили далеко продвинуться в понимании механизмов развития ННШМТ и существенно расширить возможности ее диагностики, выявление этого заболевания врачами первичного звена здравоохранения зачастую бывает уже на поздних стадиях развития патологического процесса, когда эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий низкая. Поэтому важную роль в ранней диагностике ННШМТ играют междисциплинарный подход и настороженность в отношении данного заболевания у практикующих врачей (неврологов, педиатров, врачей общей практики) [11, 13, 19].

В ряде развитых зарубежных стран функционируют ассоциации, общества и фонды по оказанию медико-социальной помощи больным с ННШМТ и их семьям. Эти организации ведут активную исследова-

тельную работу по поиску новых генов-кандидатов, по разработке методов ранней диагностики и лечения данного заболевания, большое значение уделяется мероприятиям по социально-медицинской реабилитации больных с ННШМТ [16, 24–26]. К сожалению, в нашей стране таких организаций нет, хотя исследовательские работы по клиническим, генетическим и эпидемиологическим особенностям различных форм ННШМТ в ряде регионов (Республика Башкортостан, Красноярск, Новокузнецк, Самарская, Воронежская, Саратовская области, Томск и Томская область и др.) проводятся достаточно активно [27–30]. Особенно значимых результатов в анализе клинико-генетических характеристик отдельных генетических вариантов аксональных и демиелинизирующих полинейропатий удалось добиться в Медико-генетическом центре РАМН (Москва), выявлены особенности клинических проявлений и наличие мажорных мутаций при 1A, 1B, 1X, 2A, 2E, 4A и других генетических вариантах этой группы заболеваний [25, 31–33].

Однако междисциплинарный подход к организации диагностической и медико-социальной помощи больным с ННШМТ в таком экономически и территориально значимом регионе Сибири, как Красноярский край, был впервые реализован нами в период с 2009 по 2011 г., включая оптимизацию ранней (доклинической) диагностики заболевания в семьях, отягощенных по ННШМТ.

Цель исследования — разработка научно обоснованных алгоритмов лечебно-диагностической помощи больным с ННШМТ (на примере Красноярского края).

Материалы и методы

Собственные клинико-лабораторные исследования проводились на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования (ИПО) и на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, а также на клинических базах кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО: ГБ № 5 (Красноярск), поликлиники КБ № 51 (Железногорск, Красноярский край), в период с 2008 по 2010 г. в рамках комплексных исследований по теме «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина».

Объектом исследования выбрана группа больных ННШМТ и членов их родословной (асимптомных или малосимптомных носителей причинной мутации), проживающих на территории Красноярского края.

Все обследуемые проходили тщательный предварительный анамнестический и клинический отбор, который осуществлялся методом стратифицированной рандомизации с использованием критериев включе-

ния и исключения, разработанных в соответствии с целью и задачами настоящего исследования. Критерии включения: наличие ННШМТ, асимптомное/малосимптомное гетеро- и гомозиготное носительство причинной генной мутации, регистрация места жительства на территории Красноярского края. Критерии исключения: наличие нейропатий другого генеза, регистрация места жительства вне территории Красноярского края.

Всего обследовано 324 лица (пробанды и их родственники 1-й и 2-й линии родства). Из данных 324 пациентов проанализировано 125 (38,5%) клинических случаев ННШМТ, из них для последующего статистического анализа в подвыборку включено 64 (51,2%) случая (пробанды и члены их родословных, прошедшие весь комплекс клинических и лабораторных исследований согласно протоколу настоящего исследования). Были исключены из статистического анализа ввиду низкой комплаентности пробандов и членов их родословных и отказом от выполнения протокола настоящего исследования 61 (48,8%) клинический случай.

Таким образом, общая выборка составила 64 человека, возраст которых варьировал от 6 до 81 года: медиана возраста 30,5 года (21–48 лет), в том числе 24 (37,5%) женщины, медиана возраста 33,5 (24,5–52,5) года; 40 (62,5%) мужчин, медиана возраста 28,5 года (20,5–47 лет). Возраст мужчин и женщин статистически значимо не различался ($p = 0,3546$). В соответствии с целью и задачами настоящего исследования все анализируемые клинические случаи были разделены на 2 группы.

Критерии включения в 1-ю группу: мужчины и женщины; возраст от 0 до 90 лет; жители Красноярского края (имеющие постоянную или временную прописку в регионе); пробанды, состоящие на диспансерном учете у невролога с ННШМТ; пробанды с впервые установленным диагнозом ННШМТ. **Критерии исключения:** наличие нейропатий другого генеза (паранеопластические, дисметаболические, воспалительные, другие наследственные нейропатии); наркотическая, алкогольная и лекарственная зависимость; профессиональные интоксикации; клинически симптомные (больные) и асимптомные (носители мутантного гена) родственники больных с ННШМТ 1-й и 2-й степени родства.

Критерии включения во 2-ю группу: мужчины и женщины; возраст от 0 до 90 лет; жители Красноярского края (имеющие постоянную или временную прописку в регионе); клинически симптомные (больные) родственники больных с ННШМТ 1-й и 2-й степени родства, у которых по нейрофизиологическим или генетическим исследованиям выявлены признаки ННШМТ; клинически асимптомные/малосимптомные родственники больных с ННШМТ 1-й и 2-й степени родства (носители мутантного гена), у которых по нейрофизиологическим или генетическим исследованиям выявлены признаки ННШМТ; клинически и генетически здоро-

вые родственники больных с ННШМТ 1-й и 2-й степени родства. **Критерии исключения:** наличие нейропатий другого генеза (паранеопластические, воспалительные, дисметаболические, другие наследственные нейропатии); наркотическая, алкогольная и лекарственная зависимость; профессиональные интоксикации; родственники больных ННШМТ, не желающие принимать участие в исследовании.

Группы наблюдения были сопоставимы по половозрастным и количественным характеристикам ($p > 0,05$). В 1-ю группу вошли 26 (40,6%) лиц: пробанды, больные ННШМТ, в возрасте от 7 до 70 лет, медиана возраста 40,5 года, в том числе 20 (77,0%) мужчин, медиана возраста 39,5 года, 6 (23,0%) женщин, медиана возраста 47 лет. Статистически значимых различий больных по полу и возрасту не отмечено ($p = 0,5629$). Во 2-ю группу включены 38 (59,%) наблюдаемых: родственники пробандов 1-й и 2-й линии родства, в возрасте от 6 до 81 года, медиана возраста 30,5 года, в том числе 20 (52,6%) мужчин, медиана возраста 25,5 года; 18 (47,4%) женщин, медиана возраста 30 лет. Статистически значимых различий больных по полу и возрасту не отмечено ($p = 0,2665$).

Социально-гигиенические и клинико-диагностические учетные признаки для единиц наблюдения были получены из впервые созданного в Красноярском крае регистра больных ННШМТ и путем выкопировки данных из статистических форм. Клинические данные получены в процессе непосредственного обследования больных.

Соматическое исследование включало измерение артериального давления (АД), исследование пульса, аускультацию легких, пальпацию и перкуссию живота, измерение веса и роста, измерение обхвата талии, диаметра верхних и нижних конечностей (с помощью сантиметровой ленты). Выяснилось наличие семейной отягощенности по ННШМТ, уточнялся тип наследования, проводился расчет генетического риска. Стандартное неврологическое обследование включало исследование черепно-мозговых нервов, двигательной сферы (мышечного тонуса, мышечной силы, включая стойку и ходьбу на носках и пятках, сухожильных рефлексов), чувствительной сферы (исследование болевой чувствительности с помощью неврологического валика, тактильной — с помощью монофиламента Thio-Feel 10 г, Viatris, Германия, температурной — с помощью тип-терма Viatris, Германия, вибрационной — с помощью градуированного камертона 128 Гц, Германия, суставно-мышечного чувства), координаторной сферы.

Объем нейрофизиологического обследования включал стимуляционную и игольчатую электромиографию (компьютерный электронейромиограф «Нейро-МВП», Нейрософт, Иваново). С целью оптимизации ранней диагностики генетически детерминированной демиелинизации периферических нервов нами впервые усовершенствована, адаптирована и внедрена в клиническую

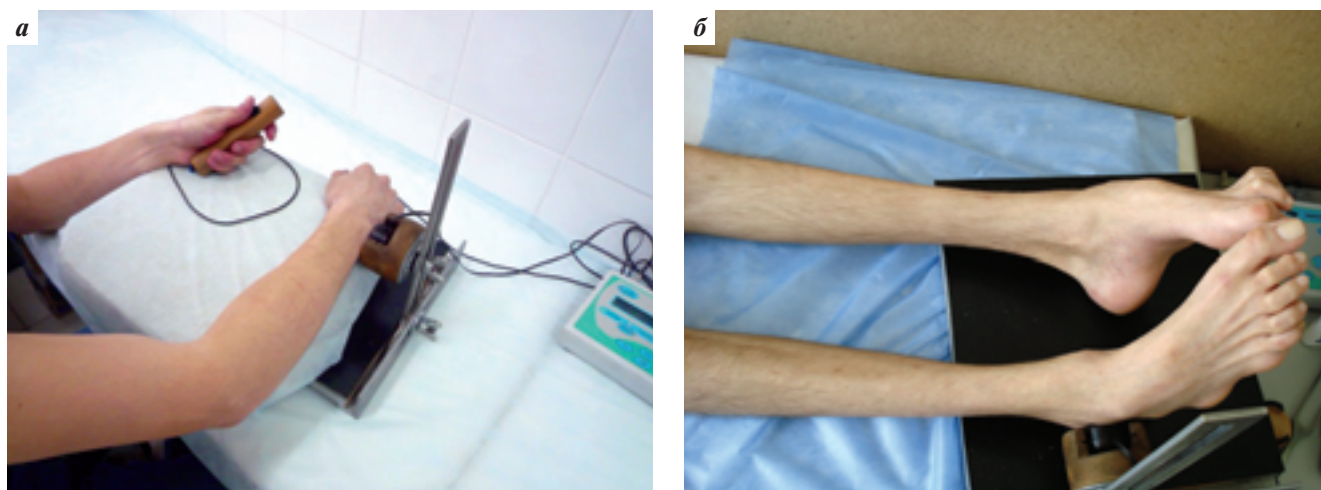


Рис. 1. Методика исследования вибрационной чувствительности с помощью «Вибротестер-МБН» у больных с ННШМТ: а — на дистальных отделах верхних (шиловидные отростки) конечностей; б — на дистальных отделах нижних (наружные лодыжки) конечностей

практику методика компьютерной паллестезиометрии на отечественном диагностическом оборудовании «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 (МБН, Москва) с использованием оригинального устройства для крепления датчика «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 (патент № 83906 от 27.06.2009 г.) (рис. 1).

Молекулярно-генетическое исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН: выделение ДНК из свежей крови осуществлялось сорбционным методом, используя комплект реагентов «ДНК-сорб-В», детекция дупликации гена периферического белка миелина (PMP22) на хромосоме 17p11.2-12 проводилась с использованием реагентов фирменного набора «СМТ-dup».

Выявление возможных причин поздней диагностики ННШМТ в семьях, отягощенных по данному заболеванию, и проблем по оказанию лечебно-диагностической помощи этой категории больных осуществляли методом анализа данных статистических форм № 003/у, № 025/у-87, № 027/у, № 112/у, возраста дебюта клинических симптомов, возраста первичной диагностики заболевания. Оценка качества жизни обследуемых проводилась с использованием опросников и шкал, принятых в клинической неврологической практике как за рубежом так и в Российской Федерации: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, 1993), Европейский опросник качества жизни — 5 направлений (EuroQ — 5D, 1998), шкала Ренкина (1992), Ранд-батарея тестов функциональных ограничений (2000) и результаты объективного клинического обследования.

Результаты исследования вносились в «Карту обследования больного», разработанную в соответствии с целью и задачами настоящего исследования.

Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей. Данные для вариационных рядов

с непараметрическим распределением описаны в виде медианы и перцентилей. Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро–Уилкса. В качестве характеристики границ ожидаемых отклонений рассчитывался 95% доверительный интервал. Для сравнения параметрических (количество нормально распределенных признаков) данных в группах наблюдения применяли t-критерий Стьюдента с учетом параметра равенства дисперсий. Межгрупповое сравнение значимости при непараметрическом распределении связанных клинических и параклинических параметров проводили с помощью парного критерия Уилкоксона, а при несвязанных выборках — критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости тестов определен при $p \leq 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). При проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов учитывали современные международные требования к представлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях на соискание ученой степени.

Результаты и обсуждение

Клинико-генетическая характеристика ННШМТ. ННШМТ была диагностирована нами у 57 больных: 21 (36,8%) женщины, 36 (63,%) мужчин. Возраст больных варьировал от 6 до 81 года, медиана возраста 32 года: у женщин 45 лет, у мужчин 27 лет. Статистически значимых различий возраста больных от пола не выявлено ($p = 0,1396$). При клинико-генеалогическом анализе родословных отягощенный семейный анамнез по ННШМТ отмечен в 53 (93,0%) случаях, с преобладанием аутосомно-доминантного типа наследования в 52 (91,2%) случаях. В результате ДНК-тестирования, проведенного у 34 обследуемых (остальные отказались от молекулярно-генетического обследования), дупликации гена белка периферического миелина (PMP22)

на 17-й хромосоме обнаружена у 17 (50,0 %) больных, что позволило нам диагностировать ННШМТ 1А типа; в 6,0 % случаев на основании генетического исследования диагноз был выставлен впервые на доклинической стадии развития заболевания.

В клинической симптоматике дебюта ННШМТ преобладал синдром двигательных (статико-локомоторных) нарушений в виде слабости скелетных мышц, преимущественно дистальных отделов нижних конечностей с последующим присоединением нарушений ходьбы — 43 (75,4 %) случая. В объективной неврологической симптоматике на момент обследования преобладали нарушения всех видов чувствительности. При этом на ранних стадиях в первую очередь страдала вибрационная чувствительность (85,7 % случаев). Двигательные нарушения проявлялись в виде угнетения физиологических сухожильных и периостальных рефлексов, преимущественно ахиллова рефлекса — 52 (91,2 %) случая, вторичных деформаций стоп — 40 (70,2 %), нарушений ходьбы — 49 (85,9 %) случаев.

В целом при оценке результатов комплексного обследования больных с ННШМТ в 54 (94,7 %) из 57 случаев отмечено преобладание моторно-сенсорного типа нейропатии. Сенсорная нейропатия была диагностирована в 2 (3,5 %), моторная — в 1 (1,8 %) случае.

Характеристика состояния вибрационной чувствительности у больных ННШМТ. По данным классического исследования (пробы с камертоном) нарушения вибрационной чувствительности на ранней стадии развития заболевания были зафиксированы у 64,3 % больных ННШМТ. В то же время по результатам оптимизированной нами методики компьютерной паллестезиометрии с использованием оригинальной модификации расстройства вибрационной чувствительности, свидетельствующие о поражении миелиновой оболочки периферических нервов, выявлены у 85,7 % больных ННШМТ, включая малосимптомных носителей причинной генной мутации. При клинической интерпретации результатов компьютерной паллестезиометрии у больных с ННШМТ и членов их родословных в качестве контрольных показателей вибрационной чувствительности на дистальных отделах нижних конечностей нами использован референсный коридор для отечественного диагностического оборудования «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1, разработанный на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого [26, 27, 34] (см. табл. 1, рис. 2а).

Нами была выдвинута гипотеза: поскольку при ННШМТ нарушение вибрационной чувствительности происходит за счет поражения толстых миелинизированных волокон АВ-типа периферических нервов, а не тонких слабомиелинизированных волокон, расположенных в концевых фалангах пальцев, идеальной точкой исследования вибрационной чувствительности с дистальных отделов верхних конечностей является

шиловидный отросток локтевой кости. Эта точка расположения датчика вибротестера впервые предложена нами при проведении компьютерной паллестезиометрии с использованием диагностического оборудования «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 как дополнительная активная точка диагностики нарушений вибрационной чувствительности при ННШМТ, помимо ранее предложенных точек на концевой фаланге указательного пальца на верхних конечностях и наружных лодыжек на нижних конечностях. Это побудило нас к разработке референсных коридоров вибрационной чувствительности для компьютерной паллестезиометрии с шиловидных отростков локтевых костей для данного оборудования (см. табл. 2, рис. 2б).

Для решения этой задачи нами проведено исследование состояния вибрационной чувствительности с предложенной дополнительной точки (шиловидный отросток) у 47 добровольцев (контрольная группа), не имеющих патологии периферической нервной системы (по данным анамнеза и неврологического осмотра), обою пола, в возрасте от 21 до 50 лет, средний возраст $26,96 \pm 6,32$ года (рационализаторское предложение «Способ оценки нарушения вибрационной чувствительности на верхних конечностях у больных с наследственной нейропатией Шарко–Мари–Тута» № 2502 от 14.12.2010 г.). Показатели вибрационной чувствительности на дистальных отделах нижних конечностей (см. табл. 1) и верхних (см. табл. 2) конечностей в контрольной группе статистически значимо отличались от таковых в группе сравнения (у больных с ННШМТ и членов родословной пробандов — малосимптомных носителей причинной мутации гена периферического белка миелина) (см. рис. 2, 3).

С помощью модифицированной методики компьютерной паллестезиометрии с использованием отечественного диагностического оборудования «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 на ранней стадии развития заболевания клинически значимые нарушения вибрационной чувствительности на дистальных отделах нижних конечностей (лодыжки) выявлялись на 21,4 % чаще по сравнению с классическим камертонамальным методом ($p < 0,05$), а на дистальных отделах верхних конечностей — на 23,2 % чаще ($p < 0,05$) (рационализаторские предложения «Оценка нарушения вибрационной чувствительности на нижних конечностях у больных с наследственной нейропатией Шарко–Мари–Тута» № 2491 от 14.05.2010 г. и «Способ оценки нарушения вибрационной чувствительности на верхних конечностях у больных с наследственной нейропатией Шарко–Мари–Тута» № 2502 от 14.12.2010 г.). Нами продемонстрирована достаточно высокая чувствительность метода при диагностике нарушений вибрационной чувствительности у больных ННШМТ уже на начальных стадиях развития заболевания (см. рис. 3), что побудило нас на его внедрение на уровне амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения Красноярского края.

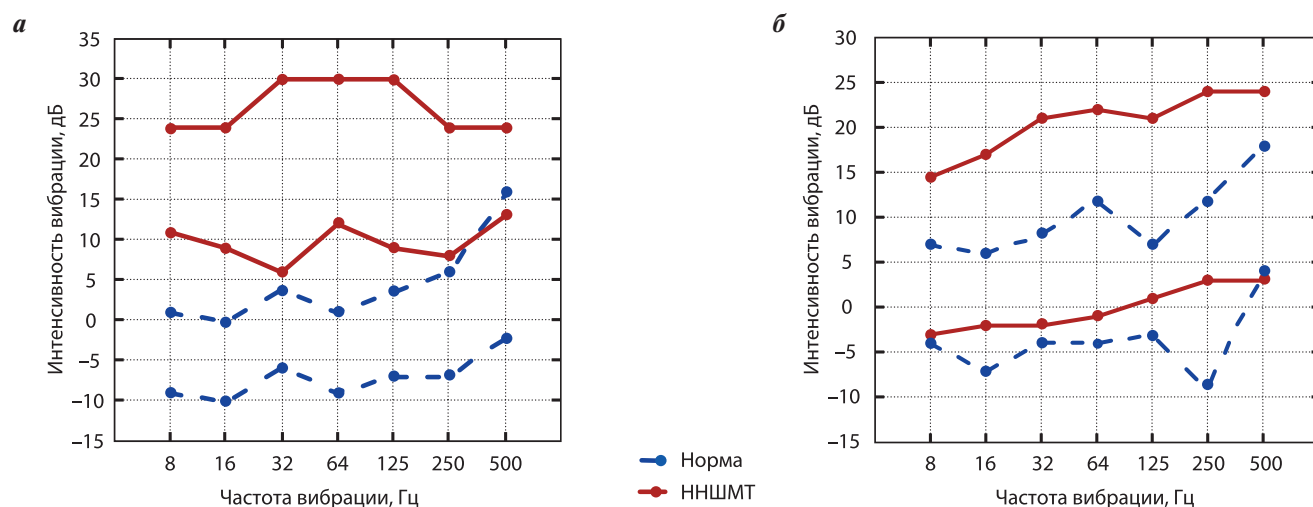


Рис. 2. Референсные коридоры показателей вибрационной чувствительности с дистальных отделов верхних и нижних конечностей у здоровых добровольцев относительно таковых у больных с ННШМТ (для «Вибротестера-МБН» ВТ-02-1): а — дистальные отделы нижних конечностей (лодыжки); б — дистальные отделы верхних конечностей (щитовидные отростки); пунктирные линии — референсные коридоры показателей вибрационной чувствительности; сплошные линии — вибрационная чувствительность у больных с ННШМТ

Таблица 1. Границы вибрационной чувствительности на дистальных отделах нижних конечностей в контрольной и сопоставимой группах («Вибротестер-МБН» ВТ-02-1)

Частота вибрации, Гц	Контрольная группа (n = 47)		Группа сравнения (n = 40)		Критерий Манна-Уитни, p
	Медиана	Перцентиль [25; 75]	Медиана	Перцентиль [25; 75]	
8	-2	-9; 1	15	11; 24	< 0,01
16	-5	-10; 0	24	9; 24	< 0,01
32	-1	-6; 4	22	6; 30	< 0,01
64	-3	-9; 1	30	12; 30	< 0,01
128	-1,5	-7; 3,5	20	9; 30	< 0,01
250	0	-7; 6	24	8; 24	< 0,01
500	7	-2; 15,5	24	13; 24	< 0,05

Таблица 2. Границы вибрационной чувствительности на дистальных отделах верхних конечностей в контрольной группе и группе сравнения («Вибротестер-МБН» ВТ-02-1)

Частота вибрации, Гц	Контрольная группа (n = 47)		Группа сравнения (n = 40)		Критерий Манна-Уитни, p
	Медиана	Перцентиль [25; 75]	Медиана	Перцентиль [25; 75]	
8	-1	-4; 7	5	-3; 14,5	< 0,01
16	0	-7; 6	6	-2; 17	< 0,01
32	0	-4; 8	5,5	-2; 21	< 0,01
64	5	-4; 12	14	-1; 22	< 0,01
128	1	-3; 7	10,5	1; 21	< 0,01
250	6	-9; 12	14,5	3; 24	< 0,01
500	9	4; 18	16	3; 24	< 0,05

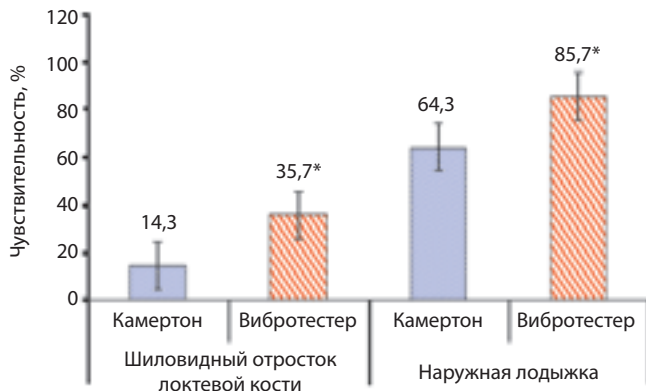


Рис. 3. Чувствительность методики (камертональной пробы и компьютерной паллестезиометрии) на начальных стадиях ННШМТ; * $p < 0,01$ (парный критерий Уилкоксона)

Таким образом, применение модифицированной методики компьютерной паллестезиометрии с использованием дополнительных точек исследования на дистальных отделах верхних и нижних конечностей позволило нам диагностировать генетически детерминированную миелопатию на ранних стадиях ее развития и выделить пациентов, подлежащих последующему молекулярно-генетическому тестированию — ДНК-диагностике ($p < 0,05$) [17, 35].

Анализ причин поздней диагностики ННШМТ.

При анализе базы данных регистра показано, что в 33,3% случаев диагноз ННШМТ был установлен нами впервые в ходе активного обследования малосимптомных родственников — носителей мутантного гена белка периферического миелина. Медиана возраста дебюта симптомов составила 14,4 года (10–25 лет. Медиана возраста больных на момент постановки диагноза 26 (15–42) лет. Статистически значимых различий возраста больных от пола не выявлено ($p = 0,1396$). Таким образом, медиана времени от момента появления первых симптомов до постановки клинического диагноза составила 7 (4–16) лет, что обусловило первичную диагностику ННШМТ на уровне амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения Красноярского края на поздних стадиях развития заболевания, осложненных выраженными изменениями конечностей (контрактуры суставов, выраженные амиотрофии, нарушения передвижения и др.), когда реабилитационные мероприятия наименее эффективны. Это может быть обусловлено низкой настороженностью врачей первичного звена здравоохранения в отношении диагностики наследственной нервно-мышечной патологии в целом и ННШМТ в частности: 40 (75%) больных, имеющих отягощенный семейный анамнез по ННШМТ, ранее не были активно обследованы с целью своевременной диагностики данного наследственного заболевания.

Мы обратили внимание на отсутствие междисциплинарного подхода в диагностике и ведении больных

с ННШМТ: в 54 (94,0%) случаях пациенты не направлялись на консультацию к нейрогенетику Университетской клиники, медицинскому генетику и/или нейрогенетику Красноярского краевого консультативно-диагностического центра медицинской генетики, а также к узким специалистам (ортопеду, подологу). При этом отмечено нежелание больных (пробандов) и асимптомных/малосимптомных членов их родословных к сотрудничеству с врачом-неврологом и нейрогенетиком (медицинским генетиком): 61 (48,8%) из 125 клинических случаев был исключен из статистического анализа в связи с отказом осмотренных нами индивидуумов от последующего активного комплексного обследования. Несмотря на доступность в нашем регионе молекулярно-генетического тестирования на выявление причинной генной мутации ННШМТ 1А, 30 (47%) из 64 пациентов отказались от проведения обследования из боязни лабораторного подтверждения наличия у себя или членов своей семьи, включая детей и внуков, данной наследственной патологии. Это может быть связано с социальной стигматизацией людей с наследственными заболеваниями, в том числе страдающих ННШМТ, и их нежеланием афишировать факт наличия прогрессирующего наследственного заболевания, прослеживающегося в семье. В абсолютном большинстве случаев — 50 (89,1%) из 57 пациентов — для осмотра и обследования были нами вызваны. Только 7 (10,9%) больных обследованы по их инициативе. Все пациенты поставлены нами на диспансерный учет в Неврологическом центре эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, из них 17 (29,8%) пациентов не являлись на очередной диспансерный осмотр, несмотря на активное и настойчивое приглашение.

С учетом возраста дебюта ННШМТ, прогрессивного типа течения, приводящего к инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста, диагностики заболевания на поздних стадиях развития патологического процесса отмечался высокий уровень инвалидизации больных: 23 (40,4%) случая. При анализе результатов оценки качества жизни больных с ННШМТ, сопоставлении результатов объективного клинического осмотра и опросников, заполняемых пациентами, мы выявили значительные расхождения. Например, при объективном осмотре у 48 (85,9%) из 57 больных были выявлены выраженные парезы стоп и кистей, амиотрофии дистальных отделов нижних (преимущественно) и верхних конечностей, нарушающие функцию ходьбы и служащих противопоказанием к управлению автомобилем. Однако при анкетировании лишь 38 (66,8%) больных, имеющих данные инвалидизирующие осложнения ННШМТ, отметили (признали) существующие нарушения функции передвижения и самообслуживания, только 12 (21,1%) больных отказались от управления автомобилем. Трое (4,7%) больных, имеющих медицинские противопоказания к управлению автомобилем, тем не менее управляли транспортным средством, имея высо-

Таблица 3. Сравнительная оценка качества жизни больных с ННШМТ и данных объективного обследования

Ограниченная или нарушенная по состоянию здоровья функция	Данные объективного осмотра, %	Данные анкетирования, %
Ходьба, подъем по лестнице	85,9*	66,8
Занятия спортом, активные физические нагрузки	34,0	36,8
Самообслуживание (одевание, застегивание пуговиц и замков, бритье)	24,0	21,1
Ведение домашнего хозяйства	11,0*	28,1
Управление автомобилем	84,2**	21,1

Примечание. Критерий статистической значимости различий между субъективной оценкой своего состояния пациентов и результатами объективного комплексного неврологического обследования; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

кий риск и реальные последствия ДТП в анамнезе. Тем не менее пациенты отмечали, что неврологами лечебно-профилактических учреждений им продлевались медицинские справки при прохождении транспортной комиссии. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточно критическом отношении больных ННШМТ к своему состоянию здоровья, а также указывают на нарушения при медицинском освидетельствовании пациентов с наследственными нервно-мышечными заболеваниями. Депрессивный синдром отмечен пациентами лишь в 3 (5,0%) из 57 случаев, однако при дополнительном тестировании у 42 (73,6%) больных нами выявлены тревожно-депрессивные расстройства с клинически значимым повышенным уровнем тревоги (в том числе за состояние своего здоровья и здоровья своих детей). На невозможность занятия любимым делом и работы по профессии в связи с прогрессированием ННШМТ указали 38 (66,7%) больных, а 16 (28,1%) отметили существенные ограничения способности выполнять работу по домашнему хозяйству (табл. 3), что согласуется с доступными данными литературы [16, 36, 37].

По данным проведенного тестирования с использованием шкал и опросников, принятых в клинической неврологической практике как за рубежом, так и в Российской Федерации, качество жизни обследуемых на развернутой стадии заболевания было снижено в 100% случаев. Несмотря на это, при анализе амбулаторных карт больных ННШМТ в плане лечебно-профилактических мероприятий нами не найдено рекомендаций о проведении комплекса физиотерапии, лечебной физкультуры, использовании ортезов, больным не проводилась психотерапевтическая помощь. В индивидуальных программах реабилитации инвалидов в 100%

случаев отсутствовали рекомендации по использованию ортезов. Всем больным (100%) нами впервые были даны рекомендации по диете, активному образу жизни, выбору спорта, проведено обучение комплексу упражнений лечебной гимнастики, рекомендован комплекс физиопроцедур и санаторно-курортное лечение, способствующие снижению темпов прогрессирования заболевания. Однако только в 10 (18,0%) случаях из 57 больными (преимущественно детьми при хорошей комплаентности родителей) эти рекомендации были выполнены. Нами впервые были индивидуально подобраны ортезы — 20,0% больным в связи с имеющимися нарушениями локомоторных функций из-за грубых парезов стоп (степпажа), но из-за сниженной критики тяжести своего состояния лишь 52,0% из них стали использовать подобранные ортезы, отметив положительный результат в виде значительного улучшения локомоторных функций, более уверенной походки, уменьшения числа падений.

Для улучшения медико-социальной помощи отягощенным по ННШМТ семьям нами опубликовано методическое пособие для больных ННШМТ, активно проводится дистанционное консультирование на интернет-порталах «Медицина Красноярского края» (www.krasmedic.ru), «Сибирский медицинский портал» (www.sibmedport.ru), официальном сайте Университетской клиники Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (www.klinika.krasgmu.ru). Разработан курс мультимедийных статей для больных ННШМТ и членов их семьи, который размещен и активно дополняется нами в разделе «Статьи: Нейрогенетика» на интернет-портале «Медицина Красноярского края». В сентябре 2011 г. впервые в Российской Федерации нами был разработан и проведен комплекс мероприятий в рамках Всемирного дня повышения осведомленности о болезни Шарко–Мари–Тута в тесном сотрудничестве с Ассоциацией Шарко–Мари–Тута (США). Наша инициатива была поддержана Обществом специалистов по невро-мышечным болезням (Москва).

Таким образом, только комплексный подход к решению проблемы помощи лицам, страдающим ННШМТ, и своевременное проведение лечебно-диагностических и медико-социальных мероприятий могут уменьшить трудовые потери путем снижения уровня инвалидизации людей молодого трудоспособного возраста с данной нозологией.

Разработка алгоритмов диагностики ННШМТ. С целью повышения информированности врачей о методах ранней диагностики заболевания и оптимизации лечебно-диагностической помощи изучаемой категории больных (пробандов) и членам их семьи нами были разработаны и внедрены в практическое здравоохранение Красноярского края алгоритмы диагностики ННШМТ (рис. 4, 5). На базе ИПО Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого проведены циклы тематического усовершенствования врачей по

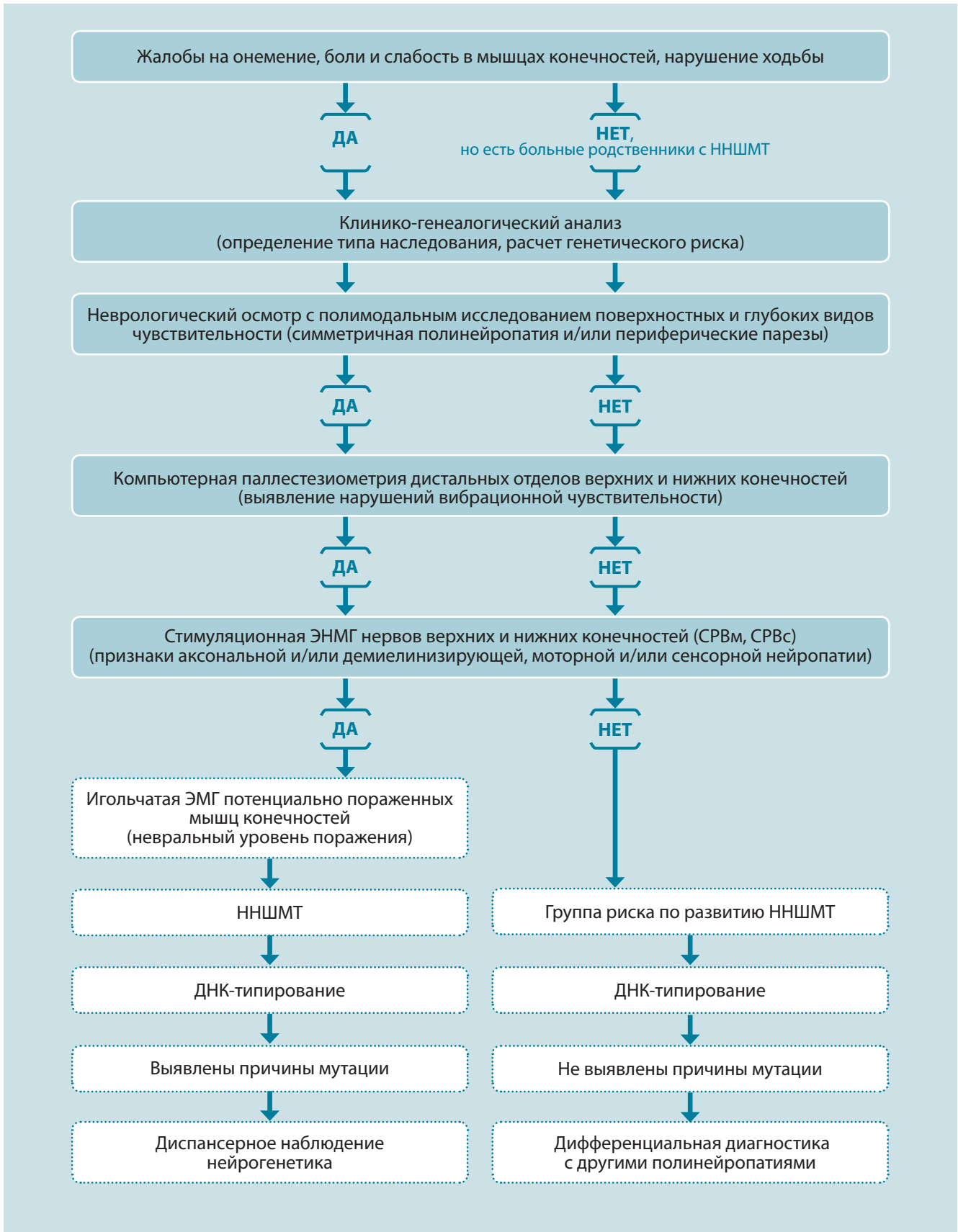


Рис. 4. Алгоритм первичной диагностики ННШМТ [Н.А. Шнайдер, Е.В. Глуценко, 2011]. ЭНМГ — электронейромиография, СРВм — скорость распространения возбуждения по моторным волокнам, СРВс — скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам

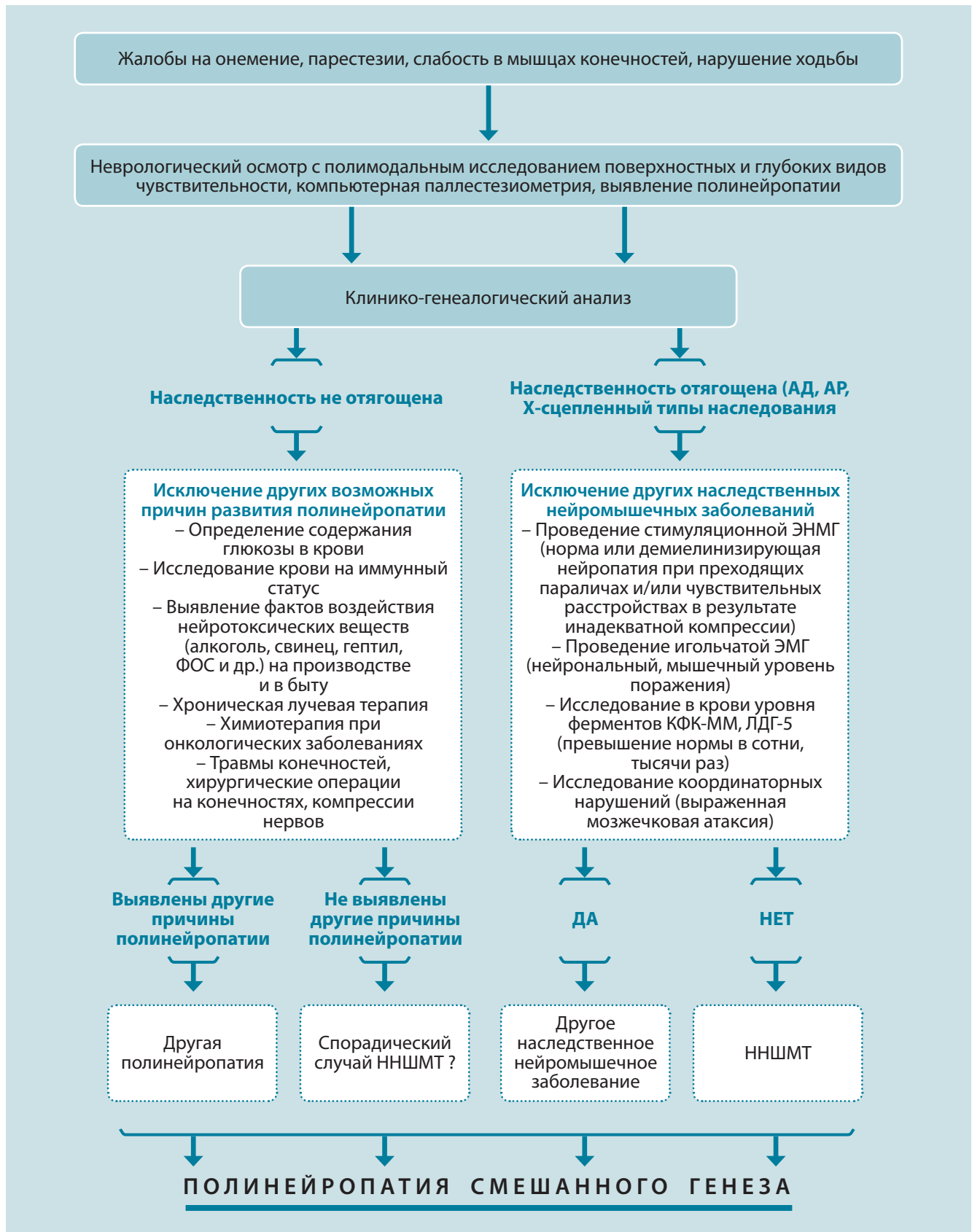


Рис. 5. Алгоритм дифференциальной диагностики ННШМТ [Н.А. Шнайдер, Е.В. Глуценко, 2011]. АД — аутосомно-доминантный тип наследования, АР — аутосомно-рецессивный тип наследования, ФОС — фосфорорганические соединения, КФК — креатинфосфокиназа; ЛДГ — лактатдегидрогеназа

медицинской генетике (Красноярск, Железногорск, Республика Тыва, Кызыл), в рамках которых в 2010–2011 гг. в педагогическом процессе были использованы учебные пособия для врачей «Наследственная нейропатия Шарко–Мари–Тута», «Наследственная нейропатия с тенденцией к параличам от сдавления» и «Алгоритмы диагностики ННШМТ».

В результате проведенных нами мероприятий врачами первичного звена здравоохранения Красноярского края в 2011 г. на консультацию к нейрогенетику для проведения комплексного диагностического обследования, включая компьютерную паллестезиометрию, были активно направлены 7 (10,9%) из 64 пациентов с подозрением на ННШМТ, что позволило диагностировать заболевание на ранних стадиях развития патологического процесса.

Выводы

Отягощенный семейный анамнез по ННШМТ отмечен в 93,0% случаев, аутосомно-доминантный тип наследования прослеживался в 91,2% случаев. В 94,7% случаев преобладал моторно-сенсорный тип нейропатии, в 3,5% случаев — сенсорной тип, в 1,8% случаев — моторный тип нейропатии. Установленными нами причинами поздней диагностики ННШМТ в семьях, отягощенных по данному заболеванию (на примере Красноярского края) были: нежелание больных и членов их семей сотрудничества с врачом-неврологом: 48,8% клинических случаев исключены из статистического анализа в связи с отказом от активного комплексного обследования, в 47,0% случаев больные и асимптомные/малосимптомные члены их семей, имеющие выраженные нарушения вибрационной чувствительности по результатам компьютерной паллестезиометрии, отказались от молекулярно-генетического исследования; низкая настороженность врачей первичного звена здравоохранения нашего региона в отношении диагностики: ННШМТ — 75,0% случаев (асимптомные/малосимптомные больные, имеющие отягощенный семейный

анамнез по ННШМТ, не были активно обследованы с целью ранней диагностики данного наследственного заболевания); отсутствие междисциплинарного подхода в диагностике и ведении больных с ННШМТ — 94,0% случаев (пациенты не направлялись на консультацию к медицинскому генетику, нейрогенетику, ортопеду).

Модифицированная методика компьютерной паллестезиометрии с использованием отечественного диагностического оборудования «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 имеет статистически значимую большую чувствительность по сравнению с классическим камертоналильным методом на ранней стадии развития заболевания: 85,7% против 64,3% — на нижних конечностях, 35,7% против 14,3% случаев — на верхних конечностях соответственно. Разработанные и внедренные в практическое здравоохранение на уровне амбулаторно-поликлинического звена Красноярского края диагностические алгоритмы и учебно-методические пособия способствовали повышению информированности врачей о методах ранней диагностики ННШМТ (за период настоящего исследования 10,9% пациентов с подозрением на ННШМТ были активно направлены врачами первичного звена здравоохранения на консультацию к нейрогенетику для проведения комплексного обследования и компьютерной паллестезиометрии). Модифицированная методика компьютерной паллестезиометрии при ННШМТ с использованием отечественного диагностического оборудования «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1, а также разработанные диагностические алгоритмы и учебно-методические пособия, могут быть рекомендованы для более широкого внедрения на уровне других субъектов Российской Федерации.

Комплексный подход к решению проблемы помощи лицам, страдающим ННШМТ и своевременное проведение лечебно-диагностических и медико-социальных мероприятий могут уменьшить трудовые потери путем снижения уровня инвалидизации людей молодого трудоспособного возраста с данной нозологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтишев Ю.Е. Наследственные болезни нервной системы. М.: Медицина, 1998. 496 с.
2. Левин О.С. Наследственные моторно-сенсорные невропатии. В кн.: Полинейропатии. М.: МИА, 2005.
3. Мальмберг С.А. Нервно-мышечные заболевания. В кн.: Болезни нервной системы. Т. I. Под ред. Н.Н. Яхно., Д.Р. Штульмана. М., 2001; с 627–32.
4. Шнайдер Н.А., Глушенко Е.В., Козулина Е.А. Наследственные нейропатии. Бюл Сиб Мед 2008;5, Прил III: 88–94.
5. Шнайдер Н.А., Глушенко Е.В., Кантимирова Е.А., Козулина Е.А. Наследственная нейропатия: эпидемиология, классификация, особенности течения. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2009;7(4):152–9.
6. Emery A.E. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1(1):19–29.
7. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А., Глушенко Е.В., Козулина Е.А. Эпидемиология периферической нейропатии в России и за рубежом. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2009;7(3):139–42.
8. Бочков Н.П. Клиническая генетика: учебник. М.: ГЭОТАР, 2002. 448 с.
9. Глушенко Е.В., Кантимирова Е.А., Козулина Е.А. и др. Междисциплинарный подход к диагностике смешанных форм полинейропатий в ЗАТО Железногорск Красноярского края. Вестник клинической больницы № 51. 2009;3(5):52–5.
10. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002. 591с.
11. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 352 с.
12. Гехт Б.М., Меркулова Д.М. Практические аспекты клиники и лечения полинейропатий. *Неврол журн* 1997;2:4–9.

13. Шнайдер Н.А., Глушенко Е.В. Ведение и реабилитация пациентов с наследственной нейропатией Шарко–Мари–Тута. Комплексная реабилитация: наука и практика 2010;1:70–79.
14. Benstead T.J., Grant I.A. Progress in clinical neurosciences: Charcot–Marie–Tooth disease and related inherited peripheral neuropathies. *Can J Neurol Sci* 2001; 28(3):199–214.
15. Gallardo E., Garcia A., Combarros O. et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 1A duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance imaging features in leg and foot muscles. *Brain* 2006;129(2):426–37.
16. Redmond A.C., Burns J., Ovrivier R.A. Factors that influence health-related quality of life in Australian adults with Charcot–Marie–Tooth disease. *Neur Disord* 2008; 18(8):619–25.
17. Shnayder N.A., Glushenko E.V., Kantimirova E.A. et al. Sensitivity of computer esthesiometry on distal parts of the upper extremities at patients with hereditary neuropathy Charcot–Marie–Tooth. *Med Health Sci J* 2011;9:25–30.
18. Назаренко Л.П., Салюкова О.А. Клинико-генеалогический анализ и области его применения. Томск: Печатная мануфактура, 2004. 56 с.
19. Шнайдер Н.А., Глушенко Е.В. Алгоритмы диагностики наследственной нейропатии Шарко–Мари–Тута. Красноярск: Альтернатива–С, 2011. 36 с.
20. Barisic N., Mihatov I. Neurophysiology and molecular genetics of Charcot–Marie–Tooth type 1 neuropathy in Croatian children: follow-up study. *Croat Med J* 2000; 41:306–13.
21. Bernard R., De Sandre-Giovannoli A., Delague V. et al. Molecular genetics of autosomal-recessive axonal Charcot–Marie–Tooth neuropathies. *Neuromolec Med* 2006; 8:87–106.
22. Иллариошкин С.Н., Дадали Е.Л., Федотов В.П. и др. Новая форма наследственной невропатии: болезнь Шарко–Мари–Тута типа 2F. Атмосфера. Нервн болезни 2005;2:42–6.
23. Шнайдер Н.А., Глушенко Е.В. Наследственная нейропатия — гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний периферической нервной системы. Вестник клинической больницы № 5. 2009; 3(4):15–20.
24. Di Maria E., Gulli R., Balestra P. et al. A novel mutation of GDAP1 associated with Charcot–Marie–Tooth disease in three Italian families: evidence for a founder effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(10):1495–8.
25. Mersyanova I.V., Perepelov A.V., Polyakov A.V. et al. A new variant of Charcot–Marie–Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet* 2000;67(1):37–46.
26. Padua L., Shy M.E., Aprile I. et al. Correlation between clinical/neurophysiological findings and quality of life in Charcot–Marie–Tooth type 1A. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13(1):64–70.
27. Глушенко Е.В. Клинико-генетическая характеристика наследственной нейропатии Шарко–Мари–Тута (на примере Красноярского края). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2011. 24 с.
28. Козулина Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика наследственных нейромышечных заболеваний в Красноярске (по данным госпитального регистра). Автореф. дис. ... канд. мед. наук Иркутск, 2006. 24 с.
29. Скупченко В.В., Новикова Н.П. Нервно-мышечные заболевания в Самарской области. *Журн неврол и психиатр* 2001;9:49–53.
30. Федотов В.П., Мерсиянова И.В., Исмаилов Ш. и др. Популяционный молекулярно-генетический анализ наследственных мотосенсорных нейропатий в Воронежской области. *Мед генетика* 2005;6:281.
31. De Jonghe P., Mersivanova I., Nelis E. et al. Further evidence that neurofilament light chain gene mutations can cause Charcot–Marie–Tooth disease type 2E. *Ann Neurol* 2001;49(2):245–9.
32. Evgrafov O.V., Mersyanova 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;36(6):602–6.
33. Zuchner S., Mersyanova I.V., Muglia M. et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 2004; 36(5):449–51.
34. Шнайдер Н.А., Глушенко Е.В. Чувствительность компьютерной паллестезиометрии на дистальных отделах верхних конечностей при наследственной нейропатии Шарко–Мари–Тута. *Совр мед технол* 2011; 6: 65–7.
35. Shnayder N.A., Glushenko E.V., Dmitrenko D.V. et al. Method of computer esthesiometry on distal parts of the lower extremities in diagnostics of Charcot–Marie–Tooth disease. *Med Health Sci J* 2010;3:20–4.
36. Pomeran M., Selles R.W., Ginneken B.T. et al. The hypothesis of overwork weakness in Charcot–Marie–Tooth: a critical evaluation. *J Rehabil Med* 2009; 41(1):32–4.
37. Vinci P., Serrao M., Millul A. et al. Quality of life in patients with Charcot–Marie–Tooth disease. *Neurology* 2005; 27(6):922–4.