

УДК: 616-009

*О.А. Щагина<sup>1</sup>, Е.Л. Дадали<sup>1-2</sup>, Т.Е. Тибуркова<sup>2</sup>, Е.А. Иванова<sup>2</sup>, А.В. Поляков<sup>1-2</sup>*

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И АЛГОРИТМЫ  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕНЕТИЧЕСКИ  
ГЕТЕРОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ НАСЛЕДСТВЕННЫХ  
МОТОРНО-СЕНСОРНЫХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ**

*'ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, г. Москва;**• <sup>2</sup>ГОУ ВПО Российский Государственный медицинский университет Росздрава, г. Москва.*

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) - обширная группа генетически гетерогенных нервно-мышечных заболеваний, распространенность которых составляет 1:3000 человек [7]. Клинические проявления НМСН обусловлены поражением различных структур периферических нервов. Первое описание заболевания было сделано французскими исследователями Charcot-Marie-Tooth в 1886 году, которые обозначили их как невральные амиотрофии. Этот термин до настоящего времени используется для обозначения этой группы заболеваний. Однако в соответствии с международной классификацией принят термин наследственные моторно-сенсорные нейропатии. Это связано с расширением представления об особенностях клинических проявлений наследственных заболеваний, характеризующихся поражением периферических нервов. Известно, что структуру периферического нерва формируют три вида волокон - моторные, сенсорные и вегетативные. Преимущественное поражение сенсорных и/или сенсорных и вегетативных волокон привело к выделению сенсорных и сенсорно-вегетативных полинейропатий. Термин «моторные нейропатии» в зарубежной литературе часто используется для обозначения различных вариантов заболеваний, обусловленных поражением мотонейронов спинного мозга, однако, в отечественной литературе они обозначаются как спинальные амиотрофии.

Самую обширную группу наследственных полинейропатий составляют моторно-сенсорные полинейропатии. К настоящему времени идентифицировано 30 генов ответственных за их возникновение, для большинства из них выявлены кодируемые ими белки и установлены их функции. Безусловно, количество обнаруженных генетических вариантов не является конечным и их поиск продолжается [16].

Клинические проявления НМСН: прогрессирующая слабость и гипотрофия мышц стоп, перонеальных мышц голени, межкостных мышц кистей и сгибательных мышц предплечий, угасание сухожильных рефлексов с мышц верхних и нижних конечностей, появление ступажной походки, расстройства поверхностной и глубокой чувствительности и сенситивно-мозжечковая атаксия. По мере прогрессирования заболевания и нарастания слабости в отдельных мышечных группах возникает деформация кистей и стоп. Характер деформации стоп может быть различным у больных с отдельными вариантами НМСН. Описано возникновение «стопы Фридрейха», полый или плоской стопы. Кисть деформируется по типу «когтистой лапы» или «обезьяньей лапы». Первыми в патологический процесс вовлекаются мышцы стоп и голени, в то время как поражение мышц дистальных отделов верхних конечностей возникает спустя несколько месяцев или лет от момента манифестации заболевания. Характерным

проявлением НМСН являются расстройства чувствительности в зоне пораженных мышц, характер которых может варьировать при различных генетических вариантах и модифицироваться по мере прогрессирования заболевания. Так, в начальных стадиях некоторых демиелинизирующих полинейропатий может отмечаться гиперестезия стоп и кистей, которая, по мере прогрессирования заболевания, сменяется гипостезией [2, 7,9].

Длительное время индивидуальные и семейные особенности клинических проявлений НМСН у отдельных больных расценивались как клинический полиморфизм единого заболевания, а их наличие объяснялось существованием геномодификаторов. Именно на основании изучения невральнoй амиотрофии Шарко-Мари выдающийся отечественный нейрогенетик С.Н. Давиденков сформулировал гипотезу «условного тропизма». Однако уже на ранних этапах изучения этого заболевания делались попытки выделения отдельных нозологических форм из общей группы невральнoх амиотрофий. Так, были описаны болезнь Русси-Леви, Генелла, Герингама, Бернгарда, Фенишелла и др. Изучение этиопатогенетических механизмов различных вариантов НМСН позволило доказать отсутствие нозологической самостоятельности указанных генетических вариантов. В настоящее время предложена классификационная структура НМСН, основанная на этиологических различиях [16] (табл. 1).

Таблица 1.

**Современная классификация НМСН.**

<b>Форма заболевания</b>	<b>Тип наследования</b>	<b>Лocus</b>	<b>Ген</b>
<b>НМСН 1 типа (миелнопатии)</b>			
НМСН1А	АД	17p11.2	<i>PMP22</i>
НМСН1В	АД	1q22-q23	<i>MPZ (PO)</i>
НМСН1С	АД	16p13.1-p12.3	<i>LITAF (SIMPLE)</i>
НМСН1 (НМСН1D)	АД	10q21.1-q22.1	<i>EGR2</i>
НМСН1 (НМСН1Е)	АД	8p21	<i>NEFL</i>
ДСС	АД	8qter	неизвестен
<b>НМСН 2 типа (аксонопатии)</b>			
НМСН2А	АД	1p35-p36	<i>MFN2</i>
НМСН2А	АД	1p35-p36	<i>KIF1B</i>
НМСН2В	АД	3q13-q22	<i>RAB7</i>
НМСН2С	АД	12q23-q24	неизвестен
НМСН2D	АД	7p14	<i>GAPS</i>
НМСН2Е	АД	8p21	<i>NEFL</i>
НМСН2F	АД	7q1 1-21	<i>HSPB1 (HSP27)</i>
НМСН2G	АД	12q12-q13.3	неизвестен
НМСН2	АД	1q22-q23	<i>MPZ</i>
НМСН2L	АД	12q24	<i>HSPB8</i>

Форма заболевания	Тип наследования	Локус	Ген
Аутосомно-доминантные НМСН промежуточного типа			
DI-НМСНА	АД	10q24.1-q25.1	неизвестен
DI-НМСНВ	АД	19p12-p13.2	<i>DNM2</i>
DI-НМСНС	АД	1p34-p35	<i>YAPS</i>
DI-НМСН	АД	1q22-q23	<i>MPZ</i>
НМСН-Р	АД	3q13.1	неизвестен
низкие СПИ	АД	8p23	<i>APHGEF10</i>
НМСН 4 типа (аутосомно-рецессивные миелинопатии)			
НМСН4А	АР	8q13-q21	<i>GDAP1</i>
НМСН4В2	АР	11p15	<i>SBF2 (MTMR13)</i>
НМСН4В1	АР	11q23	<i>MTMR2</i>
НМСН4С	АР	5q23-q33	<i>SH3TC2 (KIAA1985)</i>
НМСН4D	АР	8q24	<i>NDRG1</i>
НМСН4E	АР	10q21.1-q22.1	<i>EGR2</i>
НМСН4F	АР	19q13.1-q13.3	<i>PRX</i>
CCFDN	АР	18q23-qter	<i>CTDP1</i>
НМСН4G	АР	10q23	неизвестен
НМСН4H	АР	12p11.1-q13.11	<i>FGD4</i>
НМСН4J	АР	6q21	<i>FIG4</i>
НМСН 4С типа (аутосомно-рецессивные аксонопатии)			
АР-НМСН2А (НМСН4С1)	АР	1q21.2-q21.3	<i>LMNA</i>
АР-НМСН2 (НМСН4С2)	АР	8q21.3	неизвестен
АР-НМСН2В (НМСН4С3)	АР	19q13.3	неизвестен
АР-НМСН2 (НМСН4С4)	АР	8q21	<i>GDAP1</i>
Х-сцепленные НМСН			
НМСН IX	XR/XD	Xq13.1	<i>GJB1 (Cx32)</i>
НМСН2X	XR	Xq24-q26	неизвестен
НМСН3X	XR	Xp22.2	неизвестен
НМСН4X	XR	Xq26-q28	неизвестен
НМСНХ5	XR	Xq21.32-q24	<i>PRPS1</i>

Длительное время считалось, что НМСН наследуются исключительно по аутосомно-доминантному типу. Однако исследованиями последних лет показано наличие вариантов заболевания, наследующихся по аутосомно-рецессивному, Х-сцепленно-рецессивному и Х-сцепленно - доминантному типу [3].

Большое значение для понимания природы полинейропатий имело использование в клинической практике электромиографического метода обследования, в частности определение скорости проведения импульса (СПИ) по периферическим нервам. Исследованиями Dyck P. и Lambert E., проведенными в 60-х годах прошлого столетия, показано, что все наследственные полинейропатии можно разделить на две группы - с низкими и высокими скоростями проведения по периферическим нервам. Первую группу заболевания обозначили как демиелинизирующие полинейропатии, а вторую - аксональные полинейропатии. Такое деление существует до настоящего времени, при этом в качестве порогового значения для разделения этих групп принят показатель СПИ по срединному нерву в 38м/сек. Однако оказалось, что в ряде случаев возникают затруднения при отнесении заболевания к той или иной группе, т.к. показатели СПИ имеют промежуточное значение. Это привело к необходимости выделения группы, так называемых, промежуточных вариантов НМСН, в которую к настоящему времени включены четыре генетических варианта НМСН [1].

К настоящему времени принято выделять шесть типов НМСН.

**К первому типу** относятся пять основных генетических вариантов демиелинизирующих полинейропатий с аутосомно-доминантным и X-сцепленным доминантным типом наследования, и СПИ по срединному нерву ниже 38м/сек. По аутосомно-доминантному типу наследуются 1А, 1В, 1С и 1Д типы, а IX тип имеет редко встречающийся X-сцепленный доминантный тип наследования. [2, 3,7, 9,11, 13]

**Во втором типе** выделено 10 генетических вариантов аксональных полинейропатий с аутосомно-доминантным типом наследования и показателями СПИ по срединному нерву в пределах контрольных значений. Для восьми из этих вариантов идентифицированы гены [15, 16].

**Третий тип НМСН** представлен врожденной демиелинизирующей полинейропатией Дежерина - Сотга. Показано, что это заболевание генетически гетерогенно и его клинические проявления обусловлены мутациями в трех различных генах - *PMP22*, *P0* и *EGR2*. Выделение этого варианта обусловлено особенностями клинических проявлений и аутосомно-доминантным типом наследования [11,13].

**Четвертый тип НМСН** включает семь генетических вариантов с аутосомно-рецессивным типом наследования, которые относятся как к группе демиелинизирующих, так и аксональных НМСН [6, 12, 14].

Все белковые продукты генов, ответственных за возникновение НМСН 1 типа, участвуют в формировании миелиновой оболочки периферических нервов, и нарушение их экспрессии приводит к демиелинизации. Эти данные позволили объяснить наличие, характерного для этой группы заболеваний снижения СПИ по срединному нерву. Известно, что распространение импульса по периферическим нервам происходит по миелиновой оболочке сальтаторно, с переключением в области перехватов Ранвье. Таким образом, изменение толщины миелиновой оболочки неизбежно приводит к замедлению прохождения импульса и, при проведении электромиографического исследования регистрируется снижение СПИ по периферическим нервам. Изменение объема миелиновой оболочки может быть как в сторону его увеличения, так и в сторону уменьшения. Так, при наиболее распространенном варианте демиелинизирующем варианте НМСН с аутосомно-доминантным типом наследования -1А типе (на его долю приходится не менее 65% все заболеваний этой группы) миелиновая оболочка

оказывается утолщенной, что объясняется характером мутации в гене *PMP22*. Основной тип мутации в этом гене - дупликация 1,5 Мб в области хромосомы 17p11.2-12, что приводит к увеличению количества структурного белка периферического миелина (peripheral myelin protein) и увеличению количества слоев миелиновой оболочки вокруг аксона с формированием демиелинизированных участков. Клинические проявления НМСН 1А типа характеризуются врожденным характером манифестации, медленно прогрессирующим течением, деформацией стоп по типу фридрейховых, деформацией кистей по типу «когтистой лапы», поверхностной гипостезией стоп и кистей, сенситивно-мозжечковой атаксией и сколиозом. У большинства больных клинические проявления соответствуют таковым, описанным при болезни Руси-Леви.

Существует аллельный вариант НМСН 1А типа - нейропатия со склонностью к параличам от сдавления (НСПС), который возникает в результате делеции гена *PMP22* в области хромосомы 17p11.2-12. Теоретически этот вариант должен встречаться с той же частотой, что и НМСН 1А типа, обусловленная дупликацией гена *PMP22*. Однако его диагностика осуществляется достаточно редко, вероятно, в связи с недостаточным знакомством врачей с клиническими проявлениями заболевания. Заболевание проявляется рецидивирующими парезами периферических нервов, возникающими остро после небольших травм или сдавления. Продолжительность двигательных нарушений колеблется от одного дня до нескольких месяцев, после чего происходит полное восстановление функций.

Другой патогенетический механизм демиелинизации выявлен при 1В варианте НМСН, обусловленном мутациями в гене основного белка миелина (*MPZ*- myelin protein zero), картированного на хромосоме 1q22.1. Установлено, что структура миелиновой оболочки на 50% сформирована этим белком [13]. Все, описанные на сегодняшний день мутации в этом белке, приводят к значительному нарушению функции миелиновой оболочки, и выраженному снижению СПИ по периферическим нервам, которые по срединному нерву, не превышают 12 м/сек. Это достаточно редкий вариант, который составляет от 5% до 7% всех наследственных демиелинизирующих полинейропатий.

Долгое время считалось, что клинические проявления НМСН 1В типа характеризуются только признаками демиелинизирующей полинейропатии, для которой характерно раннее начало, выраженные атрофии и слабость мышц голени, стоп и кистей. Для этого варианта характерно значительное снижение СПИ по периферическим нервам (показатели по срединному нерву не превышают 10 м/сек). Однако исследованием последних лет показано существование двух фенотипов наследственных полинейропатий, обусловленных мутациями в гене *MPZ*. Помимо классической демиелинизирующей полинейропатии, характеризующейся выраженным снижением СПИ по периферическим нервам и манифестирующей в раннем детском возрасте, у ряда больных заболевание манифестирует во взрослом возрасте, а при проведении электромиографического обследования выявляются типичные признаки аксональной полинейропатии, при которой не происходит снижения СПИ по периферическим нервам. Объяснение этому феномену удалось получить при проведении экспериментальных исследований на модельных животных. Было показано, что белок *MPZ* не только формирует структуру миелиновой оболочки, но и обеспечивает сцепление миелиновой оболочки со структурами осевого цилиндра и отдельных миелиновых

волокон друг с другом. Этот белок относится к суперсемейству иммуноглобулинов и состоит из трех доменов - экстрацеллюлярного, интрацеллюлярного и трансмембранного, которые выполняют различные функции. Так, основная функция интрацеллюлярного домена заключается в обеспечении сцепления миелиновой оболочки с осевым цилиндром нерва, а иммуноглобулин-подобный экстрацеллюлярный домен формирует структуру миелиновой оболочки и обеспечивает ее компактизацию. Мутации в гене *MPZ*, нарушающие адгезивные функции белка приводят к возникновению демиелинизирующей полинейропатии, характеризующейся ранним началом, выраженными атрофиями и слабостью мышц голени, стоп и кистей и значительным снижением СПИ по периферическим нервам. В то время, как при мутациях, нарушающих функцию регуляции миелиногенеза и взаимодействие шванновских клеток с аксональными структурами, наблюдаются клинические проявления аксональной полинейропатии с поздним началом и умеренно выраженными клиническими проявлениями, не приводящими к ранней инвалидизации больного. В соответствии с международной классификацией демиелинизирующий вариант, обусловленный мутацией в гене *MPZ*, обозначается 1В типа, а аксональный - 21 тип [13].

Третий вариант демиелинизирующих полинейропатий с аутосомно-доминантным типом наследования -1С обусловлен мутациями в гене *LITAF*, локализованном на хромосоме 16p13. Этот вариант встречается крайне редко и не имеет специфических клинических особенностей.

Четвертый вариант демиелинизирующих полинейропатий -1Д обусловлен мутациями в гене *EGR2* (early grow response), картированном 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. Мутации в этом гене прекращают экспрессию структурных генов миелина, таких как MBP (myelin basic protein) и *MPZ*.

Пятый вариант демиелинизирующих НМСН - IX типа наследуется по X сцепленному доминантному типу, с неполной пенетрантностью у женщин. На его долю приходится около 20% всех случаев НМСН 1 типа. Этиологическим фактором возникновения этого генетического варианта являются мутации в гене *GJB1*. Продуктом этого гена является коннексин 32, формирующий внутриклеточный глиальный канал периферических нервов в области некомпактного миелина, по которому передвигаются низкомолекулярные соединения из внутренних слоев миелиновой оболочки. Мутации в гене *GJB1* характеризуются варьирующей экспрессивностью и неполной пенетрантностью у больных женского пола. Заболевание манифестирует в возрастном диапазоне от 3 до 40 лет и характеризуется рано возникающей эквиноварусной деформацией стоп, грубыми расстройствами проприоцептивной чувствительности и симптомами спинocerebellарной атаксии. СПИ по срединному нерву часто имеют промежуточные значения и у больных мужского пола колеблются от 12 до 25 м/с, а у женщин часто соответствуют таковым при аксональном варианте полинейропатий [2,3].

Аксональные варианты НМСН обусловлены мутациями в генах, белковые продукты которых функционируют в структурах осевого цилиндра аксона и осуществляют динамические процессы в митохондриальном хондриоме, аксональный транспорт или являются структурными белками нейронального цитоскелета или молекулярными митохондриальными шаперонами.

Наиболее распространенным вариантом этой группы является 2А тип, обусловленный мутациями в гене *MFN2*, локализованном на хромосоме 1р36.2. Считается, что в большинстве популяций на долю этого варианта приходится не менее 20% всех НМСН 2 типа. Белковый продукт этого гена функционирует на наружной мембране митохондрий и отвечает за обеспечение динамических процессов в хондриоме периферических нервов. Особенностью этого генетического варианта, по сравнению с распространенными вариантами демиелинизирующих полинейропатий, является выраженное поражение мышц голени и стоп, при этом стопа редко приобретает форму эквиноварусной или стопы Фридрейха. Чаще она становится полый или плоской. В большинстве случаев наблюдаются расстройства глубокой чувствительности, в то время как поверхностная чувствительность изменяется не резко. У больных с этим генетическим вариантом описано возникновение нейросенсорной тугоухости и атрофий дисков зрительных нервов [5].

Остальные генетические варианты аутосомно-доминантных аксональных НМСН встречаются с равной частотой и не имеют особенностей клинических проявлений. Исключение составляет лишь НМСН 2В типа, обусловленная мутациями в гене *RAB7*, продуктом которого является фермент семейства GTFa3. Для этого генетического варианта характерны выраженные чувствительные нарушения [12].

Наиболее распространенным вариантом аутосомно-рецессивных НМСН является 4А тип, обусловленный мутациями в гене *GDAP1*, локализованном на хромосоме 8q13-q21.1. Продукт гена - ганглиозид-индуцированный, ассоциированный с дифференцировкой белок 1 типа экспрессируется в различных структурах центральной и периферической нервной системы. Также как и митофузин этот белок локализован на наружной мембране митохондрий и его основной функцией является обеспечение процесса фрагментации разветвленной митохондриальной сети периферических нервов. Высказывается также предположение, что он может участвовать в процессе сигнальной трансдукции при формировании нейрона в эмбриональном периоде. Длительное время НМСН 4А типа описывалась в группе демиелинизирующих полинейропатий, и показанием для исследования мутаций в гене *GDAP1* служило наличие у больных низких скоростей проведения импульса по срединному нерву. Однако исследованиями последних лет установлено, что у большинства обследованных больных, имеющих мутацию в этом гене, СПИ по срединному нерву больше соответствуют аксональному варианту НМСН или являются промежуточными. Для этого варианта характерна ранняя манифестация процесса, которая возникает в возрасте от 1 года до 5 лет, а также распространение процесса на мышцы бедер, в связи с чем, при длительности заболевания более 10 лет у больных могут появляться приемы Говерса. Отмечается также выраженная эквиноварусной деформации стоп и деформация кистей по типу «когтистой лапы». Характерной особенностью НМСН 4А типа было раннее выпадение сухожильных рефлексов с нижних и верхних конечностей, а также выраженные расстройства глубокой чувствительности, при длительном отсутствии поверхностной гипестезии. У наблюдаемых нами больных с НМСН4А типа отсутствовали тремор пальцев кистей и фасцикулярные подергивания различных мышечных групп, которые нередко наблюдаются при других генетических вариантах наследственных аксонопатий. У некоторых больных НМСН с мутациями в гене *GDAP1* наблюдалось огрубление голоса, которое обусловлено парезом голосовых связок, и пирамидная симптоматика в нижних конечностях. При проведении электро-

миографического исследования у больных с 4А типом НМСН выявляются характерные признаки аксонопатий, причем, отмечается наиболее выраженное поражение сенсорных волокон периферических нервов. В пользу этого свидетельствовало значимое снижение амплитуды потенциала действия нервов и СПИ преимущественно чувствительных волокон, в то время как этот показатель, измеренный в отдельных сегментах моторных волокон зачастую не превышает контрольных значений [6,12].

Остальные генетические варианты НМСН 4 типа встречаются крайне редко и описаны в единичных семьях.

Важным этапом медико-генетического консультирования семей, отягощенных НМСН, является выявление генетического варианта с использованием молекулярно-генетических методов. Идентификация генетического варианта необходимо для решения ряда проблем, основными из которых являются: определения генетического статуса родственников пробанда, определение риска рождения у них больного ребенка и планирования способов дородовой диагностики. Однако существование генетической гетерогенности и значительного сходства клинических проявлений НМСН создают значительные трудности при проведении такой диагностики с использованием дорогостоящих методов ДНК анализа. Это обуславливает необходимость создания алгоритма идентификации генетического варианта НМСН, который позволит сократить временные и материальные затраты на проведение диагностического этапа и повысит его эффективность. В основу такого алгоритма должны быть положены различия в частоте встречаемости различных вариантов НМСН, возрасте начала, типах наследования, показателях СПИ по срединному нерву и особенностях клинических проявлений и течения заболевания

Таким образом, для планирования алгоритма ДНК диагностики с целью выявления генетического варианта врачу-генетику необходимо: 1) провести генеалогический анализ; 2) определить возраст манифестации заболевания; 3) получить показатели С1Ш по срединному нерву; 4) получить результаты неврологического осмотра.

Суммарный анализ этих показателей позволит, поставить диагноз периферической полинейропатии, определить тип наследования заболевания и дифференцировать аксональные и демиелинизирующие варианты НМСН. (Рис. 1).



Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики различных типов НМСН.

Диагноз подтверждается на основании особенностей клинических проявлений и признаков поражения периферических нервов при проведении ЭМГ исследования. На основании СПИ по срединному нерву проводится отнесение заболевания к демие-



елинизирующему или аксональному варианту НМСН. Дальнейшая дифференциация происходит на основании типа наследования, возраста манифестации заболевания и особенностей клинических проявлений.

При выявлении у пробанда скоростей проведения импульса ниже 38 м/с необходимо в первую очередь исследовать мутации генов белков миелиновой оболочки нерва (Рис. 2).

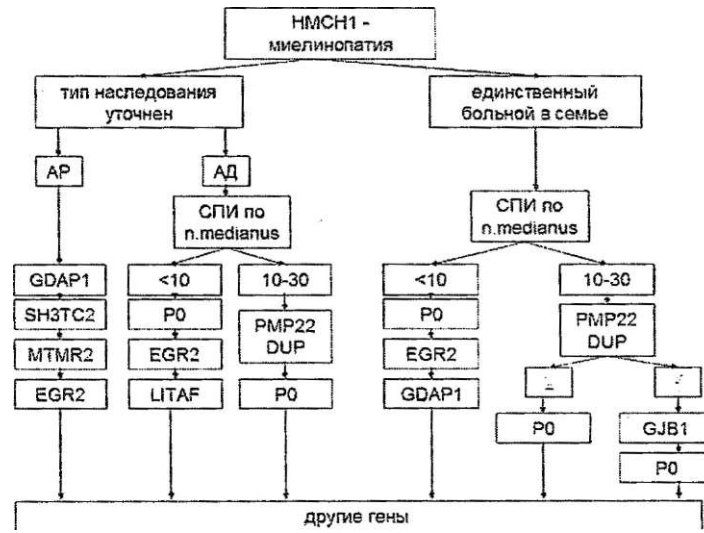


Рис. 2. Дифференциальная диагностика и последовательность исследования генов при миелинопатиях.

В семьях с аутосомно-рецессивным наследованием заболевания последовательность молекулярно-генетического исследования генов построена в зависимости от частот встречаемости мутаций в различных генах при аутосомно-рецессивных формах миелинопатий: *GDAP1-SH3TC2-MTMR2-EGR2*. В семьях с аутосомно-доминантным типом наследования и при наличии единственного больного в семье, важным признаком, позволяющим спланировать последовательность исследования мутаций является СПИ по срединному нерву. При её резком снижении (<10м/с) имеет смысл начинать поиск мутаций с генов *PO-EGR-LITAF*. При СПИ, колеблющихся в промежутке от 10 до 30 м/с наиболее частой причиной заболевания является дупликация на хромосоме 17p11.2-p12 в области гена *PMP22*, а второй по частоте причиной болезни у мальчиков являются наследуемые X-сцепленно доминантно мутации гена *GJB1*.

Аксонопатии еще более чем миелинопатии генетически гетерогенны, у большинства больных не удается найти мутацию даже исследовав все известные на сегодняшний день гены. Важными диагностическими признаками, позволяющими спланировать алгоритм ДНК-диагностики являются тип наследования и возраст манифестации заболевания. Кроме того, есть единственная форма аксонопатии, при которой преимущественно поражаются периферические нервы верхних конечностей - *CMT2D*, причиной которой являются мутации гена *GARS* (Рис. 3).

# Ж

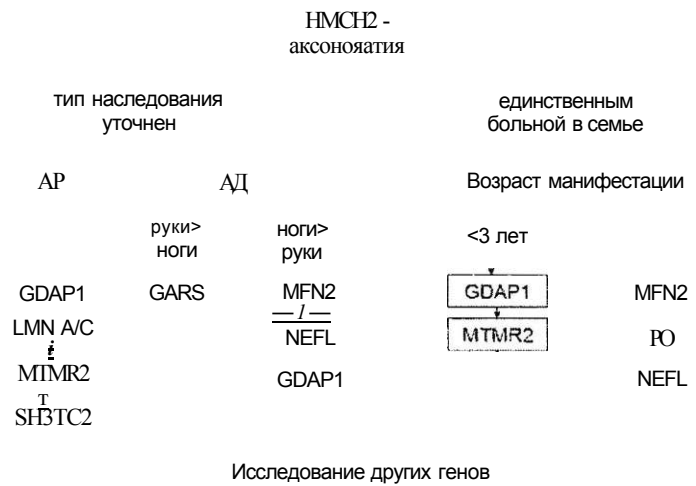
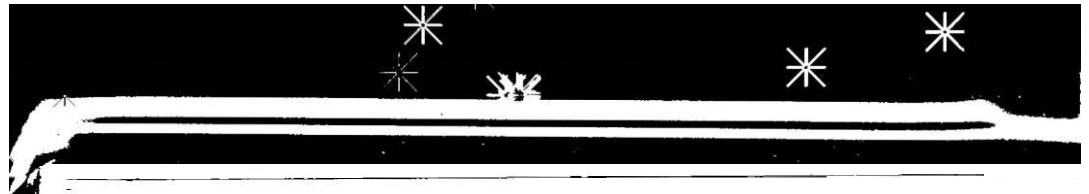


Рис. 3. Дифференциальная диагностика и последовательность исследования генов при аксонопатиях.

При планировании алгоритма ДНК диагностики НМСН необходимо иметь в виду наличие вариантов НМСН, при которых СПИ по срединному нерву имеет промежуточное значение и варьирует у пораженных членом одной семьи (особенно это относится к IX типу), а также тот факт, что при различных мутациях в одном и том же гене может возникать как демиелинизирующий, так и аксональный вариант НМСН (Рис. 4).

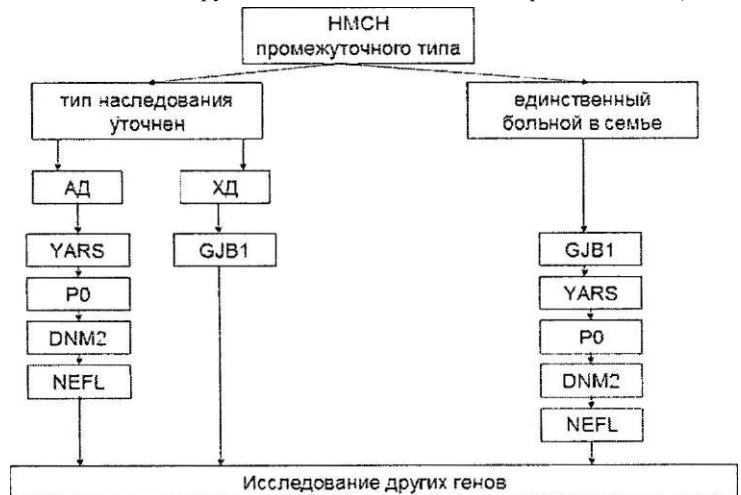


Рис. 4. Дифференциальная диагностика и последовательность исследования генов при промежуточном типе НМСН.

На основании результатов собственных исследований и анализа литературных данных нами предлагаются алгоритмы диагностики демиелинизирующих и аксональных генетических вариантов НМСН.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л.О., Скворцов И.А., Клиническая электро-нейромиография,- Москва: Медицина. - 1986.- 368 с.
2. Дадали Е.Л., Угаров И.В., Щаркова И.В., Кириленко Н.Б. Проблемы классификации наследственных нейропатий.//Медицинская генетика.- 2003.-№5- С.194-200.
3. Bergoffen J., Scherer S.S., Wang S. et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease.// Science.- 1993.- V. 262.- P. 2039-2042.
4. Bolino A., Muglia M., Conforti F.L. et al. Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2.//Nat Genet.- 2000.- V.25.- P. 17-19.
5. Chung, K.W., Kim S.B., Park K.D. et al. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations.//Brain.- 2006.- V.129.- P. 2103-2118.
6. Claramunt R, Pedrola L., Sevilla T. et al. Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect //J Med Genet.- 2005.- V.42.- P. 358-365.
7. De Jonghe P. et al. Molecular diagnostic testing in Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders. Approaches and results //Ann N Y Acad Sci, 1999. 883: p. 389-96.
8. 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.- V.49.- P. 245-249.
9. De Jonghe P., Timmerman V., Nelis E. et al. Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies //J Peripher Nerv Syst.- 1997.- V. 2.- P. 370-387.
10. Evgrafov O.V., Mersivanova I., Irobi J. et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy //Nat Genet.- 2004.- V. 36.- P. 602-606.
11. Mersivanova, I.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. - V.15.- P. 340-347.
12. Nelis E., S. Erdem, P.Y. Van Den Bergh, et al., Mutations in GDAP1: autosomal recessive CMT with demyelination and axonopathy//Neurology.- 2002.-V.59.- P. 1865-1872.
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.- V. 7.- P. 36-45.
14. Senderek J., Bergmann C., Weber S. et al. Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2//Hum Mol Genet.- 2003.- V.12.-P. 349-356.
15. Zuchner S., Vance J.M. Mechanisms of disease: a molecular genetic update on hereditary axonal neuropathies.//Nat Clin Pract Neurol.- 2006.- V.2.- P. 45-53.
16. <http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/Home/Default.cfm>