

анализе оказались тяжесть ЧМТ и локализация зоны ушиба мозга в височной области. Немаловажное значение для риска развития ПТЭ оказывает и наличие алкогольного опьянения в момент получения ЧМТ. Анализ факторов риска будет способствовать совершенствованию оказываемой медицинской помощи на всех этапах лечения, а также разработке дальнейших реабилитационных мероприятий у этой категории пациентов.

**Конфликт интересов.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов — А.В. Захаров, И.Е. Повереннова; получение данных и написание статьи — А.В. Захаров, М.В. Куров, Е.В. Хивинцева; обработка данных — А.В. Захаров; утверждение рукописи для публикации — И.Е. Повереннова.

### References (Литература)

- Alexeenko SE. Post-traumatic epilepsy: problems of diagnosis, treatment and prevention. *Journal of medical news* 2006; (11): 25–28. Russian (Алексеев Ю.В. Посттравматическая эпилепсия: проблемы диагностики, лечения и профилактики. *Медицинские новости* 2006; (11):25–28).
- Makarov AY. Effects of traumatic-brain injury and their classification. *Journal of Neurology* 2001; 6 (2): 38–41. Russian (Макаров А.Ю. Последствия черепно-мозговой травмы и их классификация. *Неврологический журнал* 2001;6 (2): 38–41).
- Gecht AV. Standards for the treatment of epilepsy. *The Treatment of Nervous System Diseases Journal* 2001; (1): 8–14. Russian (Гехт А.В. Стандарты лечения эпилепсии. *Лечение нервных болезней* 2001; (1): 8–14).
- Kissin MY. *Clinical epileptology: a guide*. M.: GEOTAR Media, 2011; 256 p. Russian (Киссин М.Я. *Клиническая эпилептология: руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 256 с.).
- Zavadenko NN, Cholina AA, Orlova EV, Proskuryakov NF. Post-traumatic epilepsy in children and teenagers. *Farmateka* 2014; (1): 18–22. Russian (Заваденко Н.Н., Холин А.А., Орлова Е.В., Проскуряков К.В. Посттравматическая эпилепсия у детей и подростков. *Фарматека* 2014; (1): 18–22).
- Lobzin NE, Vasilenko AV. Post-traumatic epilepsy: clinical features and diagnosis. *Epilepsy and paroxysmal states* 2014; 6

(3): 70–72. Russian (Лобзин С. В., Василенко А.В. Посттравматическая эпилепсия: особенности клиники и диагностики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2014; 6 (3): 70–72).

7. Likhberman LB. *Neurology traumatic brain injury*. Moscow, 2009; 385 p. Russian (Лихтерман Л.Б. *Неврология черепно-мозговой травмы*. М., 2009; 385 с.).

8. Odinak MM, Mansour MM, Bazilevich SN. Post-traumatic epilepsy: modern aspects of diagnosis and treatment. In: *Proceedings of X All-Russian Congress of neurologists with international participation*. Nizhny Novgorod, 2012; p. 302. Russian (Одинак М.М., Мансур М.М., Базилевич С. Н. Посттравматическая эпилепсия: современные аспекты диагностики и лечения. В кн.: *Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием*. Нижний Новгород, 2012; с. 302).

9. D'Ambrosio R, Fairbanks JP, Fender JS, Born DE, et al. Post-traumatic epilepsy following fluid percussion injury in the rat. *Brain* 2004; (127): 304–314.

10. Posner E, Lorenzo N. Posttraumatic epilepsy. *Emedicine.com* 2008; (07): 30.

11. Trifanov IS, Talypov AE, Puras YV. Epileptic seizures in patients with craniocerebral injury of moderate and severe. *Russian Journal of Neurosurgery named after Professor A. L. Polenov*. 2012; (IV): 340–341. Russian (Трифанов И.С., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В. Эпилептические приступы у пострадавших с черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова* 2012; (IV): 340–341).

12. Avakyan GN, et al. Symptomatic post-traumatic epilepsy: clinic, diagnostic, treatment (guideline). M., 2004; 40 p. Russian (Авакян Г.Н. и др. Симптоматическая посттравматическая эпилепсия: клиника, диагностика, лечение (методические рекомендации). М., 2004; 40с.).

13. Janszky J, et al. Inlateral hand automatisms in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2006; 6 (15): 393–6.

14. Antipov OI, Zakharov AV, Pyatin VF, Antipova TA. Improving the efficiency of detection irradiation impacts from the retina by processing electroencephalograms methods of nonlinear dynamics. In: *Clinical and Preventive Medicine: experience and new discoveries: collection of materials of the International Scientific Conference*. Moscow, 2013; p. 177–180. Russian (Антипов О.И., Захаров А.В., Пятин В.Ф., Антипова Т.А. Повышение эффективности обнаружения иррадиационных воздействий от сетчатки глаза путем обработки электроэнцефалограмм методами нелинейной динамики. В кн.: *Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия*. сб. материалов Международной научной конференции. М., 2013; с. 177–180).

УДК 616.833-022-056.7: 575.113.1]–07 (045)

Клинический случай

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕЙРОПАТИИ: СИСТЕМАТИЗАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ МОТОРНО-СЕНСОРНОЙ НЕЙРОПАТИИ IA ТИПА)

**А.М. Колоколова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры нервных болезней, кандидат медицинских наук; **И.В. Ситкали** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры неврологии ФПК и ППС им. К.Н. Третьякова; **О.В. Колоколов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии ФПК и ППС им. К.Н. Третьякова, доцент, доктор медицинских наук.

## HEREDITARY NEUROPATHIES: SYSTEMATIZATION AND DIAGNOSTICS (CLINICAL CASE OF HEREDITARY MOTOR AND SENSOR NEUROPATHY OF THE IA TYPE)

**A. M. Kolokolova** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Nervous Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science*; **I. V. Sitkali** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Neurology n.a. K. N. Tretiakov, Postgraduate Education Faculty*; **O. V. Kolokolov** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of the Department of Neurology n.a. K. N. Tretiakov, Postgraduate Education Faculty, Associate Professor, Doctor of Medical Science*.

Дата поступления — 15.06.2016 г.

Дата принятия в печать — 07.09.2016 г.

**Колоколова А.М., Ситкали И.В., Колоколов О.В.** Наследственные нейропатии: систематизация и диагностика (клинический случай наследственной моторно-сенсорной нейропатии IA типа). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2016; 12 (3): 370–375.

**Цель:** оценить возможность выполнения рутинного алгоритма (последовательная оценка клинических симптомов, результатов ЭНМГ и ДНК-анализ) в диагностике наследственной моторно-сенсорной нейропатии IA типа в амбулаторно-поликлинических условиях. **Материал и методы.** Проведен обзор иностранной литературы, свидетельствующий о фенотипическом полиморфизме, генетической гетерогенности и сложностях диагностики наследственных полинейропатий. Для верификации диагноза наследственной моторно-сенсорной нейропатии IA типа в конкретной семье использованы доступные в амбулаторно-поликлинической практике методы (оценка клинических симптомов, генеалогический метод, ЭНМГ и рутинный ДНК-анализ). **Результаты.** Выполнение рутинного алгоритма (последовательная оценка клинических симптомов, результатов ЭНМГ и ДНК-анализ) позволило верифицировать диагноз наследственной моторно-сенсорной нейропатии IA типа в амбулаторно-поликлинических условиях спустя более 20 лет от момента дебюта заболевания. **Заключение.** Необходимо информировать практических врачей о доступности современных способов верификации диагноза наследственных заболеваний нервной системы.

**Ключевые слова:** наследственная моторно-сенсорная нейропатия IA типа, ДНК-диагностика.

**Kolokolova AM, Sitkali IV, Kolokolov OV. Hereditary neuropathies: systematization and diagnostics (clinical case of hereditary motor and sensor neuropathy of the IA type). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2016; 12 (3): 370–375.**

**Aim:** to study the value of routine methods (clinical symptoms, electrophysiological findings and results of DNA analysis) in diagnostics of hereditary motor sensory neuropathy type IA in outpatient clinics. **Material and Methods.** The review of foreign literature is represented. The phenotypic polymorphism, genetic heterogeneity and the difficulties of diagnostics are identified. A family with hereditary motor sensory neuropathy of IA type is presented, which was diagnosed on the base of available methods in outpatient practice (clinical symptoms, genealogical method, electrophysiological findings and DNA analysis results). **Results.** Routine algorithm (consistent valuation of clinical symptoms, neurophysiologic findings and the results of DNA analysis) helped to verify the diagnosis of hereditary motor sensory neuropathy of IA type in outpatient practice after more than 20 years of the onset of the disease. **Conclusion.** The neurologists of outpatient clinics and other specialists must be informed about the availability of diagnostics of hereditary diseases of nervous system.

**Key words:** hereditary motor sensory neuropathy of IA type, DNA-testing.

**Введение.** Термин «наследственная моторно-сенсорная нейропатия (НМСН)» в неврологии и медицинской генетике используют для обозначения группы генетически детерминированных заболеваний периферических нервов, отличающихся значительной гетерогенностью и фенотипическим полиморфизмом и характеризующихся симптомами и признаками прогрессирующей полинейропатии, проявляющимися периферическими тетрапарезами с преимущественным поражением мышц дистальных отделов конечностей.

Общая распространенность НМСН в популяциях различна и составляет  $10\text{--}40 \times 10^{-5}$  [1–3]. Так, по данным популяционных исследований, распространенность НМСН в Западной Норвегии составляет  $41 \times 10^{-5}$ , в Италии  $40 \times 10^{-5}$ , в Испании  $28,2 \times 10^{-5}$ , в Японии  $10,8 \times 10^{-5}$  [4–7]. В среднеазиатских популяциях НМСН диагностируют относительно редко. Например, в Туркменистане (Ашхабад) распространенность НМСН составляет лишь  $2,13 \times 10^{-5}$ . В российских популяциях, по данным Г.Е. Руденской, распространенность НМСН в среднем составляет  $5,64 \times 10^{-5}$  [8]. Наиболее высокая распространенность зарегистрирована в Кировской области:  $16,3 \times 10^{-5}$ , в Воронежской области  $12,5 \times 10^{-5}$ , в Краснодарском крае  $9,2 \times 10^{-5}$ , в Ростовской области  $8,72 \times 10^{-5}$  [9–12].

В соответствии с электронейромиографическими и гистопатологическими критериями выделяют два основных типа НМСН: демиелинизирующий (НМСН I) и аксональный (НМСН II) [13]. Для НМСН I характерно существенное снижение скорости проведения импульса (СПИ) по периферическим нервам вследствие сегментарной де- и ремиелинизации. НМСН II характеризуется нормальными или умеренно сниженными значениями СПИ. Величина СПИ, равная 38 м/с, определяемая по моторным волокнам срединного нерва, принята нейрофизиологами как условная «граница» для разделения НМСН на демиелинизирующие (СПИ < 38 м/с) и аксональные

(СПИ > 38 м/с). Специалисты отмечают существенное преобладание демиелинизирующих НМСН (70,5%) над аксональными (29,5%) [16]. Кроме того, выделяют промежуточный вариант НМСН, характеризующийся СПИ по срединному нерву в интервале от 25 до 45 м/с. Известны семь генетических вариантов НМСН промежуточного типа (MIM 613641, 606482, 608323, 607791, 615376, 616039, 608340).

В литературе описаны аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленно наследуемые формы НМСН [14, 15]. Заболевание характеризуется выраженной генетической гетерогенностью. В настоящее время идентифицировано 30 генов и 50 локусов, ответственных за развитие НМСН [16, 17].

В зависимости от клиническо-генетической характеристики принято выделять семь типов НМСН.

К НМСН I типа относятся пять основных генетических вариантов демиелинизирующих полинейропатий с аутосомно-доминантным и X-сцепленным доминантным типом наследования. По аутосомно-доминантному типу наследуются IA (MIM 118220), IB (MIM 118200), IC (MIM 601098) и ID (MIM 607678) типы, а IX тип (MIM 302800) имеет редко встречающийся X-сцепленный доминантный тип наследования [18–20]. Развитие НМСН I типа обусловлено мутациями в следующих генах: LPMP22 (белок периферического миелина), MPZ (основной белок миелина P0), GJB1 (белок межклеточных контактов коннексин-32) и EGR2 (ранний фактор транскрипции). Наиболее распространенным вариантом НМСН I типа является IA тип, на долю которого приходится около 65% случаев заболевания. Другой распространенной формой НМСН I типа является IX тип, который встречается в 20% случаев наследственных ПНП [21]. Заболевание обусловлено мутациями в гене *gapjunction B1* type (GJB1), продуктом которого является белок коннексин-32 (Cx32).

При НМСН II типа описано 11 генетических вариантов аксональных полинейропатий с аутосомно-доминантным типом наследования. Для восьми из этих вариантов идентифицированы гены [22, 23]. Наиболее распространенным вариантом этой группы является IIA тип (MIM 609260), который встречается при-

Ответственный автор — Колоколова Анжелика Михайловна  
Тел.: 8 (8452) 392138  
E-mail: kolokolov@inbox.ru

мерно в 20% случаев и обусловлен мутациями в гене MFN2, локализованном на хромосоме 1p36.2 [23].

Аксональные НМСН (тип II) в целом встречаются реже, чем демиелинизирующие (тип I), их распространенность составляет  $4\text{--}12 \times 10^{-5}$  [3,15]. Для НМСН II типа характерен более поздний возраст начала болезни (в среднем на 10 лет позже, чем при НМСН I), меньшая степень угнетения сухожильных рефлексов; при отдельных вариантах НМСН II типа может быть выявлен ряд дополнительных симптомов, не свойственных демиелинизирующим формам, например вегетативные и трофические нарушения, нейропатическая боль [2, 13, 16].

НМСН III типа представлена врожденной демиелинизирующей полинейропатией Dejerine-Sottas. Заболевание генетически гетерогенно, обусловлено мутациями в трех различных генах: PMP22, P0 и EGR2 (MIM 145900).

НМСН IV типа включает семь генетических вариантов с аутосомно-рецессивным типом наследования, которые относятся как к группе демиелинизирующих, так и аксональных НМСН [24–26]. Наиболее распространенным вариантом аутосомно-рецессивных НМСН является тип IVA (MIM 214400), обусловленный мутациями в гене GDAP1, локализованном на хромосоме 8q13-q21.1. Для этой формы характерны дебют заболевания в раннем детском возрасте (1–5 лет), раннее выпадение сухожильных рефлексов, выраженные расстройства глубокой чувствительности, а также вовлечение в процесс проксимальных мышц ног. Остальные генетические варианты НМСН IV (MIM 601382, 604563, 601596, 601455, 614895, 611228) встречаются редко и описаны в единичных семьях в Ливии, Алжире, Италии.

НМСН V типа (MIM 608654) представлена редкой клинической моторной формой, характеризующейся сочетанием симптомов полинейропатии с пирамидной симптоматикой. В большинстве случаев наследуется она по аутосомно-доминантному типу. Заболевание начинается на втором-третьем десятилетии жизни со слабости в дистальных отделах рук и ног. Характерно развитие выраженной атрофии тенара, деформации стоп. Нарушения чувствительности отсутствуют [27].

НМСН VI типа (MIM 601152) включает все формы полинейропатии, сочетающиеся с атрофией зрительных нервов и нейросенсорной тугоухостью. Для большинства описанных в литературе случаев характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, обусловленный мутациями в гене mitofusin-2 (MFN2). Заболевание дебютирует полиневропатией, возникающей в детском или взрослом возрасте, к которой позже присоединяются атрофии зрительных нервов и нейросенсорная тугоухость. При X-сцепленных вариантах НМСН VI типа заболевание дебютирует в возрасте 30–35 лет, сопровождается снижением с последующим присоединением симптомов полиневропатии и атрофии зрительных нервов. При ЭНМГ определяют признаки грубой диффузной патологии периферических нервов с выраженными проявлениями аксонопатии и демиелинизации [28, 29].

В настоящее время описано два генетических варианта НМСН VII типа [30, 31]. НМСН VIIA (MIM 158580) обусловлена гетерозиготной мутацией в гене SLC5A7 на хромосоме 2Q12, НМСН VIIB (MIM 607641) — мутацией в гене t DCTN1 на хромосоме 2p13. Оба варианта наследуются аутосомно-доминантно. Клинически они проявляются медленно прогрессирующей моторной полинейропатией, воз-

никающей в возрасте 20–30 лет, с последующим параличом голосовых складок.

Как известно, единственным надежным способом подтверждения диагноза любого наследственного заболевания является молекулярно-генетическая диагностика, доступная в настоящее время при многих заболеваниях. Так, в РФ возможна диагностика более 300 заболеваний нервной системы, в том числе около 20 форм НМСН.

Наиболее простой алгоритм диагностики наследственного заболевания состоит из трех последовательных этапов: 1) выявление симптомов и признаков, типичных для клинической картины наследственного заболевания, хорошо известного докторам; 2) уточнение диагноза при помощи рутинных методов параклинической диагностики; 3) окончательное подтверждение диагноза в случае обнаружения мутации гена, ответственной за возникновение заболевания. Примером выполнения такого алгоритма может служить диагностика мышечной дистрофии Дюшенна: 1) выявление симптомов и признаков, типичных для мышечной дистрофии Дюшенна, у мальчика в возрасте 3–6 лет; 2) уточнение диагноза на основании выявления высокого (в 10 или более раз превышающего норму) уровня креатинкиназы сыворотки крови; 3) окончательное подтверждение диагноза в случае обнаружения мутации гена дитрофина (DMD).

Однако выполнение такого алгоритма возможно не во всех случаях, поскольку: 1) присущий многим наследственным заболеваниям фенотипический полиморфизм не всегда позволяет клиницистам точно определить нозологическую форму; 2) рутинные методы параклинической диагностики не всегда позволяют уточнить клинический диагноз, так как имеют низкую специфичность и чувствительность; 3) генетическая гетерогенность заболеваний и наличие редких форм значительно усложняют и снижают ценность результатов молекулярно-генетических исследований, направленных на поиск конкретной известной генетикам мутации.

В таких случаях наиболее надежным способом диагностики является секвенирование генома, но в настоящее время оно недоступно для использования в практическом здравоохранении. Альтернативным способом можно считать создание пошаговых разветвленных диагностических алгоритмов с поэтапной ДНК-диагностикой, что предлагают Е. Л. Дадали и соавт. [32], но и в этом случае вероятность диагностических затруднений остается высокой. Определенным успехом можно считать развивающееся в последние годы панельное секвенирование, позволяющее тестировать ДНК больного на несколько наиболее частых мутаций одновременно [33, 34].

**Обсуждение клинического случая.** Пациент — мужчина, обратившийся впервые к неврологу в возрасте 33 лет.

Основной жалобой явилось нарушение функции ходьбы, что сам пациент связывал с перенесенной ранее травмой. При целенаправленном расспросе удалось обнаружить жалобы на слабость в мышцах, сгибающих / разгибающих стопы; необычную форму стоп; усиление нарушений ходьбы в темное время суток. Функцию верхних конечностей больной расценивал как сохранную, нарушения чувствительности не отмечал.

Сам пациент считал себя больным с 16 лет, когда перенес травму, вероятно вывих, правого голеностопного сустава. По окончании периода иммоби-

лизации заметил, что не может ходить, как раньше, стал отмечать повышенную утомляемость в мышцах ног. Однако в медицинские учреждения не обращался, перечисленные жалобы связывал с последствиями травмы. Спустя 10 лет (в возрасте 26 лет) в связи с нарушением походки пациент обратился в Саратовский НИИТО, где был осмотрен ортопедом, который заметил изменение формы обеих стоп и предложил по этому поводу оперативное лечение, от которого больной вначале отказался. Одновременно с этим ортопед высказал предположение о наличии у больного нервно-мышечного заболевания.

Болезнь медленно прогрессировала. В возрасте 30 лет пациент стал замечать, что не всегда справляется с нагрузкой из-за слабости в кистях рук, однако не придавал этому значения. В это же время возникли затруднения при передвижении в темное время суток.

Только спустя еще 2 года больной повторно обратился к ортопедом Саратовского НИИТО. Пациенту был выполнен артродез правого голеностопного сустава, в результате чего движения в голеностопном суставе стали невозможными, но произошла частичная компенсация объема движений за счет других сочленений стопы (рис. 1). В связи с отсутствием ожидаемого эффекта от проводимого лечения больной обратился и к неврологу.

При целенаправленном сборе анамнеза и последующем обследовании в связи с выявленной у больного полиневропатией не было обнаружено какой-либо соматической патологии и иных причин, которые могли бы вызвать развитие такого неврологического заболевания (в т.ч. экзогенные интоксикации, сахарный диабет и болезни щитовидной железы).

Вместе с тем в беседе с родственниками удалось установить, что уже в детстве (еще до перенесенной травмы в 16 лет) окружающие обращали внимание на особое строение стопы, однако данное обстоятельство родителей и самого пациента никак не беспокоило.

При оценке неврологического статуса выявлены нарушения чувствительности в верхних и нижних конечностях по полиневритическому типу в виде перчаток и носков, в том числе расстройства глубокой чувствительности в ногах, что вместе с другими признаками сенситивной атаксии обусловило затруднение передвижения пациента в темное время суток. Обнаружены признаки относительно симметричного дистального периферического тетрапареза, больше выраженного в ногах, с развитием гипорефлексии с конечностей вплоть до исчезновения ахилловых рефлексов, гипотрофии мышц дистальных отделов конечностей (кистей рук, стоп, голени). Заметна деформация стоп. Нарушения координации и равновесия по характеру соответствовали сенситивной атаксии. Другой неврологической симптоматики не обнаружено. Патологии внутренних органов, включая аномалии их развития, не выявлено.

При лабораторном исследовании уровень КФК был в норме.

На втором этапе выполнения диагностического алгоритма при стимуляционной ЭНМГ отмечено снижение скорости проведения импульса по моторным и сенсорным нервам, а также значительное уменьшение амплитуды М-ответов вплоть до полного отсутствия с ног. СПИ по срединному нерву справа 19,5 м/с, слева 20,9 м/с (норма СПИ 50 м/с).

Результаты стимуляционной ЭНМГ позволили сделать вывод о наличии признаков грубого демие-



Рис. 1. Пробанд. Мужчина 33 лет. Наследственная моторно-сенсорная невропатия IA типа. Деформация стоп

елинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервных стволов с явлениями вторичной аксонопатии.

При анализе родословной (рис. 2) установлено, что у пробанда есть родной брат, у которого родился сын (оба здоровы, со слов пациента), у матери пробанда имеется деформация стопы в виде высокого свода, однако никаких других клинических проявлений нервно-мышечного заболевания у женщины нет. Дядя по линии матери (ее родной брат) имеет клинические проявления заболевания, аналогичные таковым у пробанда. При этом сын и внук дяди пробанда здоровы.

На основании анализа клинических данных, родословной и результатов ЭНМГ у пациента диагностирована демиелинизирующая НМСН.

Для третьего диагностического этапа был составлен пошаговый алгоритм: 1) поиск наиболее частой при НМСН I типа мутации — дупликации на хромосоме 17p11.2-p12 (локус CMT IA), поскольку наиболее вероятным представлялся аутосомно-доминантный тип наследования; 2) поиск мутации, «ответственной» за НМСН IX типа, поскольку, согласно родословной, не исключался X-сцепленный доминантный тип наследования; 3) поиск более редких мутаций, «ответственных» за НМСН I типа.

Проведено молекулярно-генетическое исследование в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН (заведующий лабораторией — профессор А.В. Поляков). В результате ДНК-анализа у пациента обнаружена наиболее частая при НМСН I типа мутация — дупликация на хромосоме 17p11.2-p12 (локус НМСН IA). Диагноз верифицирован, проведено медико-генетическое консультирование.

**Заключение.** Особенности данного клинического случая: отсутствие признаков заболевания у родителей пробанда при аутосомно-доминантном типе

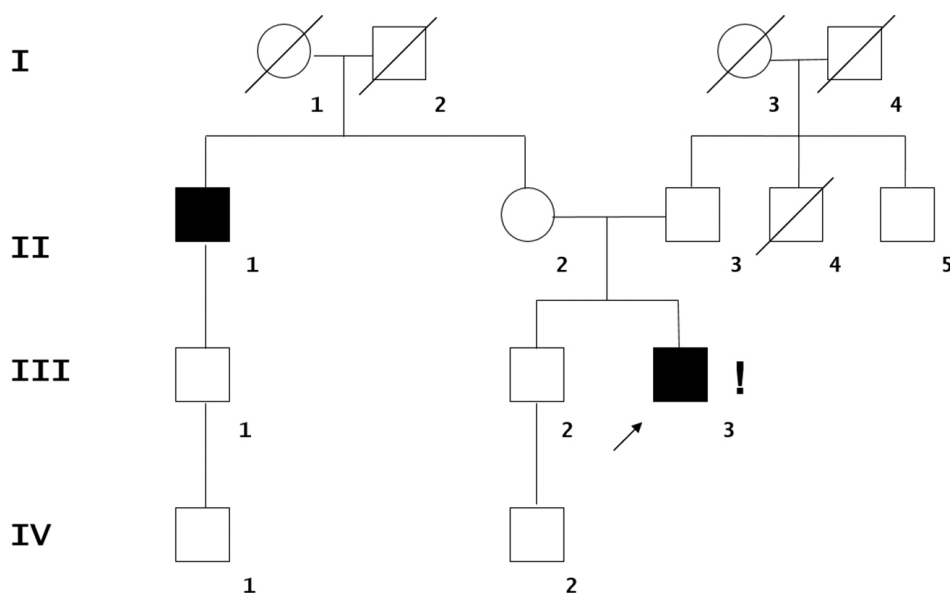


Рис. 2. Родословная семьи с наследственной моторно-сенсорной невропатией IA типа: II<sub>1</sub>—1956 г.р., болен, клиническая картина соответствует заболеванию пробанда; II<sub>2</sub>—1958 г.р., высокий свод стопы; II<sub>3</sub>—1958 г.р., здоров; II<sub>4</sub>—1960 г.р., умер от инфаркта миокарда в 2011 г.; II<sub>5</sub>—1962 г.р., здоров; III<sub>1</sub>—1976 г.р., здоров; III<sub>2</sub>—1978 г.р., здоров; III<sub>3</sub> — пробанд, 1980 г.р.; IV<sub>1</sub>—2012 г.р., здоров; IV<sub>2</sub>—2003 г.р., здоров

наследования; быстро прогрессирующее течение заболевания с развитием деформации стоп и ранней инвалидизацией пациента.

Применение простого диагностического алгоритма оказалось успешным в диагностике наследственной полинейропатии в амбулаторно-поликлинических условиях спустя более 20 лет от момента дебюта заболевания. Пошаговое использование вначале клинических и генеалогических, затем нейрофизиологических и молекулярно-генетических методов исследования позволило достоверно диагностировать НМСН IA типа.

Необходимо, на наш взгляд, шире информировать практических врачей, в том числе оказывающих медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях, о доступности современных способов верификации диагноза редких наследственных заболеваний нервной системы. Для улучшения качества и своевременности медицинской помощи для таких пациентов целесообразна организация специализированных клиничко-диагностических кабинетов.

**Конфликт интересов** не заявляется.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования — А.М. Колоколова, О.В. Колоколов; получение данных — О.В. Колоколов, И.В. Ситкали, А.М. Колоколова; обработка данных — И.В. Ситкали, А.М. Колоколова; анализ и интерпретация результатов — О.В. Колоколов, И.В. Ситкали, А.М. Колоколова; написание статьи — А.М. Колоколова, И.В. Ситкали; утверждение рукописи для публикации — О.В. Колоколов.

#### References (Литература)

1. Braathen GJ, Sand JC, Lobato A, et al. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth in the general population. *European Journal of Neurology* 2011; 18 (1): 39–48.
2. Ionasescu VV. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: from clinical description to molecular genetics. *Muscle Nerve* 1995; 18: 267–275.
3. Rudnik-Schöneborn S, Tölle D, Senderek J, et al. Diagnostic algorithms in Charcot-Marie-Tooth neuropathies: experiences from a German genetic laboratory on the basis of 1206 index patients. *Clin Genet* 2015; 8.

4. Ostern R, Fagerheim T, Hjeltnes H, et al. Diagnostic laboratory testing for Charcot-Marie-Tooth disease (CMT): the spectrum of gene defects in Norwegian patients with CMT and its implications for future genetic test strategies. *BMC medical genetics* 2013; 14: 94.

5. Sivera R, Sevilla T, Vilchez JJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical serie. *Neurology* 2013; 81: 1617–1625.

6. Abe A, Numakura C, Kijima K, et al. Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *Journal of Human Genetics* 2011; 56 (5): 364–368.

7. Morocutti C, Colazza GB, Soldati G, et al. Charcot-Marie-Tooth disease in Molise, a central-southern region of Italy: an epidemiological study. *Neuroepidemiology* 2002; 21 (5): 241–245.

8. Rudenskaya GE. Hereditary diseases of the nervous system in the Russian and Central Asian populations: DSc abstract. Moscow, 1998; 43 p. Russian (Руденская Г.Е. Наследственные болезни нервной системы в российских и среднеазиатских популяциях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 1998; 43 с.).

9. Rudenskaya GE, Ginter EK, Mamedova RA, et al. Population-genetic study of hereditary motor and sensory neuropathy in the Kirov region. *Genetics* 1993; 29: 1878–1888. Russian (Руденская Г.Е., Гинтер Е.К., Мамедова Р.А. и др. Популяционно-генетическое исследование наследственной моторно-сенсорной невропатии в Кировской области. *Генетика* 1993; 29: 1878–1888).

10. Fedotov VP, Mersyanova IV, Ismailov ShM, et al. The population of molecular genetic analysis of hereditary motor and sensory neuropathy in the Voronezh Region. *Medical Genetics* 2005; 4 (6): 281. Russian (Федотов В.П., Мерсиянова И.В., Исмаилов Ш.М. и др. Популяционный молекулярно-генетический анализ наследственных моторно-сенсорных нейропатий в Воронежской области. *Медицинская генетика* 2005; 4 (6): 281).

11. Krivopusk ME. Clinical and epidemiological aspects of hereditary neuromuscular diseases in the Krasnodar region. *Journal of Neuropathology and Psychiatry named SS Korsakov* 1991; 91: 3–5. Russian (Кривопуск М.Е. Клинико-эпидемиологические аспекты наследственных нервно-мышечных заболеваний в Краснодарском крае. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова* 1991; 91: 3–5).

12. Vetrova NV, Amelina SS, Dadali EL, et al. Hereditary diseases of the nervous system in the population of the Rostov region. *Medical Genetics* 2012; 11 (2): 23–26. Russian (Ветрова Н.В., Амелина С. С., Дадали Е.Л. и др. Наследственные

болезни нервной системы у населения Ростовской области. Медицинская генетика 2012; 11 (2): 23–26.

13. Dyck PJ, Chance P, Lebo R, et al. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al. (eds.) *Peripheral neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993; p. 1094–1136.

14. Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA, Markova ED. DNA diagnostics and medical-genetic counseling in Neurology. M., 2002; 591 p. Russian (Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: Мед. информ. агентство, 2002; 591 с.).

15. Rossor AM, Evans MR, Reilly MM. A practical approach to the genetic neuropathies. *Pract Neurol* 2015; 15 (3): 187–198.

16. Murphy SM, Laura M, Fawcett K, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2012; 83 (7): 706–710.

17. Di Vincenzo C, Elzinga CD, Medeiros AC, et al. The allelic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease in over 17,000 individuals with neuropathy. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 2014; 2 (6): 522–529.

18. Dadali EL, Ugarov IV, Scharkova IV, et al. The problems of classification of hereditary neuropathies. *Medical Genetics* 2003; 5: 194–200. Russian (Дадали Е. Л., Угаров И. В., Щаркова И. В. и др. Проблемы классификации наследственных нейропатий. Медицинская генетика 2003; 5: 194–200).

19. Mersyanova IV, Ismailov SM, Polyakov AV, 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: 340–347.

20. Taylor RA, Simon EM, Marks HG, et al. The CNS phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: more than a peripheral problem. *Neurology* 2003; 61 (11): 1475–1478.

21. Hanemann C, Bergmann C, Senderek J, et al. Transient, recurrent, white matter lesions in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with novel connexin 32 mutation. *Arch Neurol* 2003; 60 (4): 605–609.

22. Bienfait H, Baas F, Koelman J, et al. Phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease Type 2. *Neurology* 2007; 68: 1658–1667.

23. Zuchner S, Vance JM. Mechanisms of disease: a molecular genetic update on hereditary axonal neuropathies. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 45–53.

24. Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T, et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nature Genetics* 2002; 30: 22–25.

25. Bolino A, Muglia M, Conforti FL, et al. Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nature Genetics* 2000; 25 (1): 17–19.

26. Senderek J, Bergmann C, Stendel C, et al. Mutations in a gene encoding a novel SH3/TPR domain protein cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4C neuropathy. *American Journal of Human Genetics* 2003; 73 (5): 1106–1119.

27. Auer-Grumbach M, Loscher WN, Wagner K, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in hereditary motor neuronopathy type V: a clinical, electrophysiological and genetic study. *Brain* 2000; 123 (8): 1612–1623.

28. Züchner S, De Jonghe P, Jordanova A, et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2. *Ann Neurol* 2006; 59 (2): 276–281.

29. Gowrisankaran S, Anastasakis A, Fishman GA, et al. Structural and Functional Measures of Inner Retinal Integrity Following Visual Acuity Improvement in a Patient with Hereditary Motor and Sensory Neuropathy Type VI. *Ophthalmic genetics* 2011; 32 (3): 188–192.

30. McEntagart M, Norton N, Williams H, et al. Localization of the gene for distal hereditary motor neuronopathy VII (dHMN-VII) to chromosome 2q14. *Am J Hum Genet* 2011; 68: 1270–1276.

31. Dick KJ, McEntagart M, Alwan, et al. Refinement of the locus for distal hereditary motor neuronopathy VII (dHMN-VII) and exclusion of candidate genes. *Genome* 2008; 51: 959–962.

32. Milovidova TB, Shchagina OA, Dadali EL, et al. Classification and diagnostic algorithms of different genetic variants of hereditary motor-sensory polyneuropathy. *Medical Genetics* 2011; 10 (4): 10–16. Russian (Миловидова Т. Б., Щагина О. А., Дадали Е. Л. и др. Классификация и алгоритмы диагностики различных генетических вариантов наследственных моторно-сенсорных полинейропатий. Медицинская генетика 2011; 10 (4): 10–16).

33. Wang W, Wang C, Dawson DB, et al. Target-enrichment sequencing and copy number evaluation in inherited polyneuropathy. *Neurology* 2016; 86 (19): 1762–1771.

34. Johnson NE. Whole-exome sequencing in neurologic practice: Reducing the diagnostic odyssey. *Neurol Genet* 2015; 1 (4): 37.

УДК 616.441–008.64:616.8–009] –07 (045)

Оригинальная статья

## К ВОПРОСУ О НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ

**В. А. Куташов** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии и неврологии ИДПО, профессор, доктор медицинских наук; **А. В. Будневский** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, проректор по научно-инновационной деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии, профессор, доктор медицинских наук; **О. В. Ульянова** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, ассистент кафедры психиатрии и неврологии ИДПО, кандидат медицинских наук; **Д. Н. Припутневич** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, ассистент кафедры психиатрии и неврологии ИДПО.

### THE ISSUE OF NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

**V. A. Kutashov** — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Russian Ministry of Health, Department of Psychiatry and Neurology, Professor, Doctor of Medical Sciences; **A. V. Budnevsky** — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Russian Ministry of Health, Scientific and Innovative Activity of the Russian Federation Ministry of Health, Vice-Rector, Head of the Department of Faculty Therapy, Professor, Doctor of Medical Sciences; **O. V. Ulyanova** — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Russian Ministry of Health, Assistant of the Department of Psychiatry and Neurology IDPO, Candidate of Medical Sciences; **D. N. Priputnevich** — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Russian Ministry of Health, Department of Psychiatry and Neurology, Assistant.

Дата поступления в печать — 15.06.2016 г.

Дата принятия в печать — 07.09.2016 г.

**Куташов В. А., Будневский А. В., Ульянова О. В., Припутневич Д. Н.** К вопросу о нервно-психических расстройствах у больных гипотиреозом. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2016; 12 (3): 375–378.

**Цель:** оценка функции щитовидной железы (ЩЖ) у лиц, обращающихся за психиатрической и психологической помощью; изучение структуры аффективных расстройств (АР) у пациентов, страдающих гипотиреозом; вы-