

Клинико-ультразвуковые и нейрофизиологические сопоставления при наследственной моторно-сенсорной невропатии

Н.Б. Вуйцик, А.О. Чечеткин, Э.В. Павлов, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Представлены результаты ультразвукового исследования пациентов с наследственной моторно-сенсорной невропатией, или болезнью Шарко-Мари-Тута (ШМТ). На основании проведенной стандартной стимуляционной электронейромиографии пациенты были разделены на две группы: с демиелинизирующим (n=25) и аксональным (n=31) повреждением, соответственно, ШМТ1 и ШМТ2. Специфические изменения ультразвуковой структуры периферических нервов при демиелинизирующих формах – пролонгированные, с равномерным утолщением всех исследованных нервов и с нарушением их кабельного строения. При аксональных формах характер морфоструктурных изменений не столь выражен и специфичен, однако симметричная пролонгированность изменений морфоструктуры нервов присутствует и при данном типе ШМТ. Представлено описание редкого генетически подтвержденного семейного случая ШМТ1Х типа у мужчин-родственников, которое демонстрирует современные возможности ультразвукового обследования в диагностике поражения периферических нервов у пациентов из гетерогенной группы наследственных невропатий.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование периферических нервов, наследственная моторно-сенсорная невропатия, демиелинизация, генетика.

За последнее десятилетие заметные достижения произошли в описании генов наследственной моторно-сенсорной невропатии Шарко-Мари-Тута (ШМТ). Тщательное изучение соотношения генотипа и фенотипа показало существование значительного расхождения клинических, электрофизиологических и гистологических данных даже внутри семей при наличии идентичной генетической патологии [1, 2, 11, 12].

ШМТ демиелинизирующего типа, или ШМТ1, диагностируется при скорости проведения импульса (СПИ) по двигательным волокнам срединного нерва менее 38 м/с – обычно это диапазон от 10 до 34 м/с (в среднем 19 м/с). Описаны формы ШМТ1 с аутосомно-доминантным (АД), аутосомно-рецессивным (АР) и X-сцепленным типами наследования, которые, в свою очередь, гетерогенны и включают несколько самостоятельных вариантов заболевания. Несмотря на демиелинизирующий характер процесса, инвалидизация при ШМТ1 в основном обусловлена вторичным повреждением аксонов [1, 8].

У большинства пациентов с АД ШМТ1 на первом или втором десятилетии жизни появляются медленно прогрессирующая дистальная слабость и похудание мышц, гипорефлексия. При осмотре часто обнаруживаются дистальная

потеря чувствительности и деформация стоп. Нейрофизиологическое исследование показывает снижение СПИ по моторным волокнам и снижение или полное отсутствие сенсорных потенциалов действия [8]. ШМТ1А является наиболее частой наследственной периферической невропатией; примерно в 70% случаев имеет место генетический дефект в виде дубликации размером 1,5 Мб в хромосомной области 17p11.2, включающей ген *PMP22*, у остальных больных обнаруживаются точечные мутации данного гена [9, 28, 29, 37]. Известны и другие генетические варианты АД ШМТ1. Не менее 90% всех X-сцепленных форм ШМТ представлено генетическим вариантом, который обозначается как ШМТ1Х и наследуется по редкому X-сцепленному доминантному типу с неполной пенетрантностью и экспрессивностью у женщин [8, 10]. Клинически пациентов-мужчин с данной формой трудно отличить от больных с ШМТ1А, но у них более вероятно наличие «промежуточного» диапазона СПИ при исследовании двигательных волокон срединного нерва (25–45 м/с). У женщин-носительниц заболевание протекает более легко [11].

Молекулярная генетика аксональных форм невропатий (ШМТ2) является менее изученной. Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу ее несомненной генетической гетерогенности: на различных хромосомах картированы как

минимум 7 самостоятельных локусов ШМТ2. Аксональный тип характеризуется нормальными или умеренно сниженными значениями СПИ по периферическим нервам [3, 4]. При биопсии *n. suralis* в структуре нерва выявляют аксональную патологию при отсутствии или минимальном количестве «луковичных головок» и сохранности миелина.

ШМТ1 и ШМТ2 обладают схожими клиническими симптомами, и различить их, основываясь на данные неврологического осмотра, часто невозможно. В качестве дополнительного метода диагностики может выступать ультразвуковое исследование. Работа О. Heinemeyer и С.Д. Reimers (1999) – первая, в которой были представлены диаметры нервов при ШМТ1 легкой и средней степени тяжести, полученные с помощью ультразвукового исследования [9]. До настоящего времени такие исследования остаются единичными.

В связи с вышеизложенным целью нашей работы стало уточнение ультразвуковой семиотики морфоструктурных изменений периферических нервов у пациентов с разными формами ШМТ и возможностей использования этого метода в диагностике болезни.

Пациенты и методы

В исследование вошли 56 пациентов, которые на основании СПИ по моторной компоненте срединного нерва были разделены на две группы: с ШМТ1 и ШМТ2. Условной границей между группами было принято значение СПИ, равное 38 м/с. В группу ШМТ1 (демиелинизирующая форма невропатии с СПИ <38 м/с) вошли 25 чел. (45% всех пациентов), из них 15 мужчин и 10 женщин. Группу ШМТ2 (аксональная форма со СПИ >38 м/с) составил 31 чел. (55%), из них 10 мужчин и 21 женщина. Обе группы были сопоставимы между собой по возрасту и длительности заболевания (по методу Манна-Уитни $p=0,09$ для возраста пациентов, $p=0,62$ для длительности заболевания).

УЗИ периферических нервов проводилось в В-режиме (аппарат PHILIPS iU22 с использованием линейных мультисекторных датчиков L11-3 и L15-7io). Исследовались нервы верхних (*n. medianus*, *n. ulnaris*, *n. radialis*) и нижних конечностей (*n. ishiadicus*, *n. peroneus communis*, *n. tibialis*). Периферические стволы верхних конечностей осматривались на всем протяжении от уровня межлестничного пространства (плечевое сплетение) в поперечной и продольной плоскостях сканирования, нервные стволы нижних конечностей – от уровня выхода седалищного нерва из-под грушевидного пространства на всем протяжении до его бифуркации. Для качественной характеристики структурных и экзогенных изменений периферических нервов использовали разработанную нами кодированную порядковую шкалу, согласно которой выделяли: а) неизменность морфоструктуры, т.е. сохранность кабельного строения и экзогенности нерва; б) гипохогенность структуры – снижение экзогенности со стертой кабельного строения за счет преобладания фас-

цикулярного компонента; в) гиперэхогенность структуры – повышение экзогенности за счет преобладания утолщения интерстициального компонента без расширения фасцикул со стертой кабельного строения; г) смешанное изменение морфоструктуры периферического волокна – стертость кабельного строения, утолщение интерстициального компонента или расширение фасцикул; д) анэхогенность структуры – выраженные морфоструктурные изменения нервов – полная потеря кабельного строения (за счет слияния структур нерва и отсутствия дифференцировки на интерстициальный и фасцикулярный компонент).

Все структурные изменения классифицировали также на протяженные и локальные, симметричные и асимметричные. Количественная характеристика нервов включала оценку медиан площадей окружности поперечного сечения с определением верхнего и нижнего квартилей. Результаты количественной оценки размеров периферических нервов верхних и нижних конечностей сравнивали со здоровой группой (40 лиц, сопоставимых по полу и возрасту), а внутри основной группы – между подгруппами в зависимости от типа невропатии по данным электронейромиографии.

Статистическая обработка результатов, а также построение гистограмм производились с помощью пакета прикладных программ SPSS® 17.0 для Microsoft® Windows XP. Статистически достоверными различия считали при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Значения полученных при УЗИ площадей поперечного размера периферических нервов представлены на рис. 1. Для срединных нервов при демиелинизирующем поражении они составили 0,165–0,187 см², при аксональном – 0,058–0,091 см², для общих малоберцовых нервов – соответственно 0,231–0,121 см² и 0,083–0,066 см². В норме медиана срединного нерва составила 0,089 см², малоберцового нерва – 0,114 см².

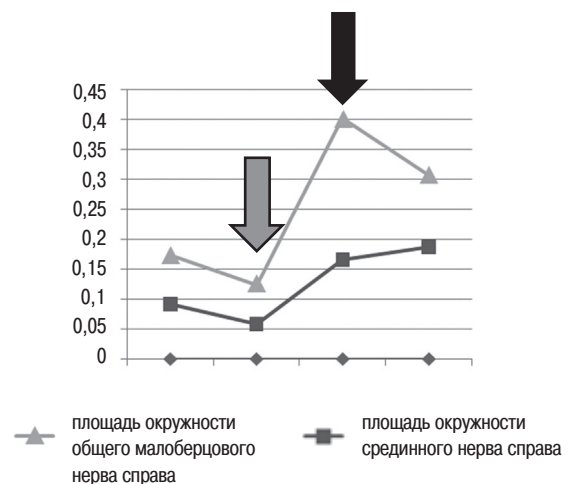


рис. 1: Площади окружности периферических нервов при ШМТ.

На рисунке отражено значительное увеличение площадей окружности периферических нервов общего малоберцового и срединного (см²) при демиелинизирующем типе (черная стрелка) по сравнению с аксональным поражением (серая стрелка) у пациентов с ШМТ.

Для некоторых нервов при ШМТ1 также были получены корреляционные связи площади поперечного сечения нерва со следующими параметрами электронейромиографии: прямая корреляционная связь с дистальной латентностью и обратная — со СПИ. То есть чем больше толщина нерва, тем более выражено падение скорости на дистальном участке нерва (выше дистальная латентность) и тем ниже СПИ по нервному волокну, что указывает на более выраженную демиелинизацию. Так, площадь поперечного сечения локтевого нерва коррелирует со значением дистальной латентности (коэффициент корреляции 0,68, $p < 0,05$) и СПИ по локтевому нерву (коэффициент корреляции $-0,76$, $p < 0,05$). Площадь поперечного сечения срединного нерва коррелирует со значением дистальной латентности (коэффициент корреляции 0,65, $p < 0,05$) и СПИ по срединному нерву (коэффициент корреляции $-0,64$, $p < 0,05$). Площадь седалищного нерва коррелирует со СПИ по большеберцовому нерву (коэффициент корреляции $-0,66$, $p < 0,05$).

Ультразвуковая картина в группе ШМТ1 характеризовалась снижением эхогенности нервов, обусловленной наличием неравномерно утолщенных гипозоногенных компонентов, местами с нечеткими контурами симметричного и пролонгированного характера (рис. 2, 3).

При аксональной форме ШМТ выраженных структурных изменений периферических нервов выявлено не было вне зависимости от степени тяжести клинических проявлений болезни. При присоединении демиелинизации отмечалось снижение эхогенности нерва без увеличения его размера (рис. 4).

Приводим клинический пример редкого типа наследственной полиневропатии у ближайших родственников.

Большой П., 22-х лет, с 5-летнего возраста отметил появление слабости в ногах, которая в дальнейшем постепенно нарастала, прогрессировали нарушения походки. В 2005 г. при обследовании в Медико-генетическом центре РАМН выявлено носительство мутации в гене *Sx32* (форма ШМТ1Х). В 2009 г. в связи с эквино-варусной деформацией левой стопы произведена клиновидная резекция и 3-ступенчатый артродез левой стопы с фиксацией спицами и гипсовой повязкой, далее носил ортопедическую обувь. Подобное заболевание отмечается у дяди и бабушки по линии матери.

Неврологический статус. Черепные нервы — без патологии. Симметричная гипотрофия мышц области *thenar* и *hypothernar* с обеих сторон, западение межкостных промежутков тыльной поверхности обеих кистей. Выраженная

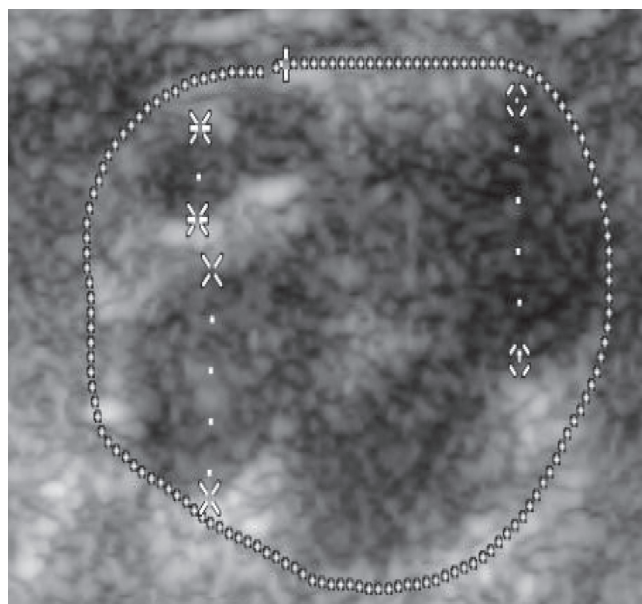


рис. 2: Демиелинизирующий процесс: срединный нерв с неравномерным утолщением фасцикул (поперечное сканирование, В-режим).

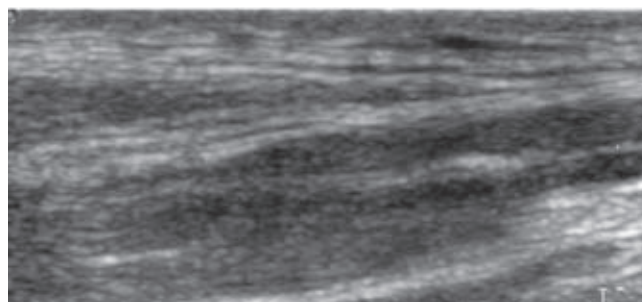


рис. 3: Демиелинизирующий процесс: тот же срединный нерв при продольном сканировании (В-режим).

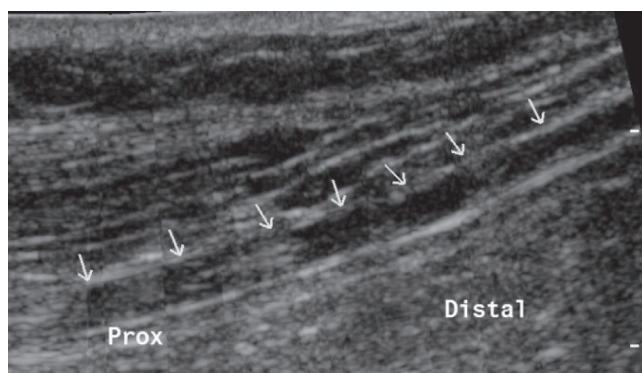


рис. 4: Аксонально-демиелинизирующий процесс: общий малоберцовый нерв при продольном сканировании (В-режим). Видно отсутствие выраженного утолщения нерва.

симметричная гипотрофия голени по типу «перевернутых бутылок», слабость тыльных сгибателей обеих стоп. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы не вызываются. Деформация стоп по типу «полой» (D>S),

эквино-варусная установка стоп. Координаторные пробы выполняет с легким интенционным дрожанием. В пробе Ромберга слегка пошатывается, тандемная ходьба затруднена. При ходьбе – двусторонний степпаж. Легкая гипестезия по типу «носков», глубокая чувствительность не нарушена. Тазовые функции контролирует.

Электронейромиография: признаки генерализованной первично демиелинизирующей сенсоромоторной невралгической патологии.

По данным УЗИ выявлены диффузные пролонгированные изменения всех исследованных нервов со стертой кабельной структурой и умеренным их утолщением пролонгированного характера, с преобладанием структурных изменений в малоберцовом и локтевых периферических нервах со снижением эхогенности (рис. 5).

Результаты ДНК-анализа. Методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование кодирующей последовательности гена *GJB1*, мутации в котором ответственны за X-сцепленную форму наследственной моторно-сенсорной нейропатии. Выявлена мутация Cys282STOP. Заключение: ШМТ типа 1X.

Обследован также дядя больного, 47 лет.

Неврологический статус. Черепные нервы – без патологии, симптом Маринеску-Радовича с обеих сторон. Симметричная гипотрофия мышц *thenar* и *hypothetar* с обеих сторон, западение межкостных промежутков тыльной поверхности обеих кистей; затруднено противопоставление I и IV-V пальцев, деформация обеих кистей по типу «обезьяньей». Выраженная симметричная гипотрофия голени по типу «перевернутых бутылок». Слабость тыльных сгибателей обеих стоп. Мышечный тонус не изменен, сухожильные рефлексы не вызываются. Деформация стоп («полая» стопа), эквино-варусная установка стоп. Легкий тремор покоя и постуральный тремор кистей рук. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В про-

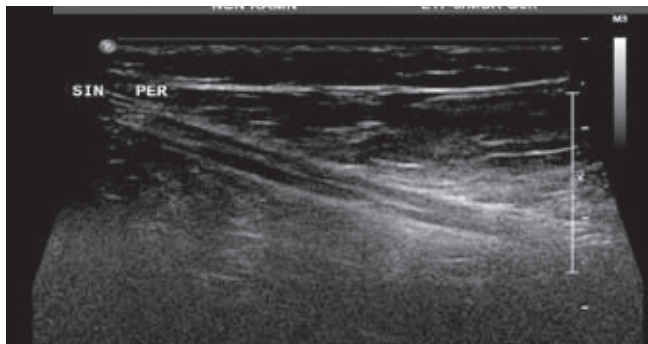


рис. 5: Ультразвуковое изображение малоберцового нерва с умеренным утолщением и стертой кабельности за счет расширения фасцикулярного компонента.

бе Ромберга устойчив. Тандемная ходьба затруднена; при ходьбе – двусторонний степпаж. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены. Тазовые функции контролирует.

Электронейромиография и игольчатая электромиография: анализ полученных данных свидетельствует о генерализованной сенсорно-моторной полинейропатии с преимущественным поражением перонеальной группы, первично демиелинизирующего характера, с признаками хронического реиннервационного процесса в мышцах.

По данным УЗИ выявлены диффузные пролонгированные изменения периферических нервов смешанного характера с умеренным утолщением нервов нижних конечностей с признаками неравномерного расширения фасцикулярного компонента преимущественно в седалищном и большеберцовом нервах (рис. 6). У пациента выявлена та же мутация, что и у его племянника.

Таким образом, при исследовании обоих родственников с редкой наследственной формой нейропатии по результатам УЗИ были выявлены пролонгированные морфоструктурные изменения периферических нервов схожего характера. Одинаковый молекулярный диагноз – ШМТ1X – был затем подтвержден и молекулярно-генетически. Это наблюдение демонстрирует возможности УЗИ для верификации наследственной природы болезни.

Некоторые из полученных нами данных являются новыми, а основные результаты полностью согласуются с опытом зарубежных исследователей (до сих пор очень небольшим) по данной проблеме [10, 11].

Практически все проведенные ультразвуковые исследования посвящены изучению характеристик периферических нервов при ШМТ1. Такой выбор является логичным, так как именно этот тип имеет яркую гистопатологическую картину с выраженными структурными и анатомическими изменениями по сравнению с другими типами.

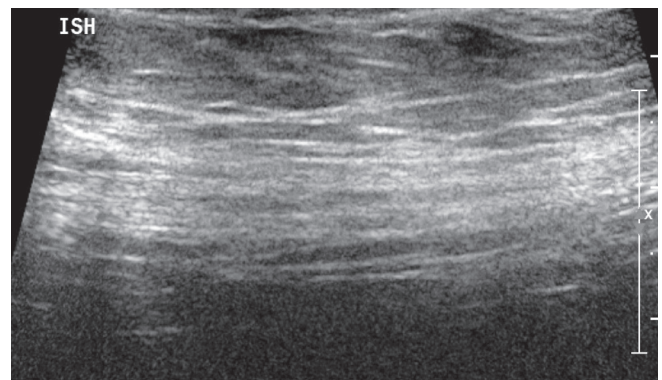


рис. 6: Ультразвуковое изображение седалищного нерва с умеренным утолщением эпи- и периневрия и стертой кабельности за счет расширения интерстициального компонента.

В нашем исследовании было показано, что на основании качественных и количественных ультразвуковых характеристик нервов возможно выявление лиц с демиелинизирующим типом ШМТ. Ультразвуковая картина ШМТ1 характеризовалась сниженной эхогенностью по сравнению с ШМТ2 и группой контроля. Количественная характеристика ШМТ1 говорит о двукратном увеличении поперечных размеров нервов по сравнению с ШМТ2 и контролем. Благодаря этим достаточно четким отличительным особенностям возможно использование УЗИ в дифференциальной диагностике различных подтипов ШМТ. Кроме того, поскольку ШМТ1 составляет около 80% от всех ШМТ, существуют перспективы применения УЗИ в дифференци-

альной диагностике ШМТ с другими наследственными и приобретенными полиневропатиями. Однако это требует подтверждения и проведения отдельного исследования. Возможно также использование УЗИ для скрининга родственников больных в отягощенных семьях на предмет необходимости проведения у них дорогостоящего генетического исследования.

Полученные нами данные позволяют рассматривать УЗИ периферических нервов при ШМТ как информативный и диагностически значимый метод, помогающий в постановке правильного диагноза.

Список литературы

1. Левин О.С. Полинейропатии. М.: МИА, 2005.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
3. Banchs I., Casasnovas C., Albert A. et al. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. J. Biomed. Biotechnol. 2009; Article ID 985415: 1–10.
4. Barisic N., Claeys K.G., Sirotkovic-Skerlev M. Charcot-Marie-Tooth Disease: a clinico-genetic confrontation. Ann. Hum. Genet. 2008; 72: 416–441.
5. Bernard R., De Sandre-Giovannoli A., Delague V. et al. Molecular genetics of autosomal-recessive axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathies. NeuroMolecular Medicine 2006; 8: 87–106.
6. Bianchi S. Ultrasound of the peripheral nerves. Joint Bone Spine 2008; 75: 643–649.
7. Cartwright M.S., Brown M.E., Eulitt P. et al. Diagnostic nerve ultrasound in Charcot-Marie-Tooth disease type 1B. Muscle Nerve 2009; 40: 98–102.
8. Fabrizi G.M., Cavallaro T., Angiari C. et al. Giant axon and neurofilament accumulation in Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. Neurology 2004; 62: 1429–1431.
9. Heinemeyer O., Reimers C.D. Ultrasound of radial, ulnar, median and sciatic nerves in healthy subjects and patients with hereditary motor and sensory neuropathies. Ultrasound Med. Biol. 1999; 25: 481–485.
10. Martinoli C., Schenone A., Bianchi S. et al. Sonography of the median nerve in Charcot-Marie-Tooth disease. AJR 2002; 178: 1553–1556.
11. Pareyson C., Marchesi D. Diagnosis, natural history and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Lancet Neurol. 2009; 8: 654–667.
12. Sereda M., Griffiths I., Pühlhofer A. et al. A transgenic rat model of Charcot-Marie-Tooth disease. Neuron 1996; 16: 1049–1060.
13. Thomas P.K. Overview of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Ann. N Y Acad. Sci. 1999; 883: 1–5.
14. Züchner S., Vance J.M. Molecular genetics of autosomal-dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. NeuroMolecular Medicine 2006; 8: 63–74.

Clinical-sonographic and neurophysiological comparisons in hereditary motor and sensory neuropathy

N.B. Vyitsik, A.O. Chechetkin, E.V. Pavlov, S.A. Klushnikov, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Keywords: sonography of peripheral nerves, hereditary motor and sensory neuropathy, demyelinating process, genetics.

The article presents the results of ultrasound studies in patients with hereditary motor and sensory neuropathy, or Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). Based on standard electroneuromiography, the patients were divided into two groups with demyelinating (n=25) or axonal (n=31) process, CMT1 and CMT2 respectively. Demyelinating forms were characterized by specific prolonged sonographic changes with uniform thickening of all studied nerves and abnormalities of their cable structure.

In axonal forms the character of structural changes was not as severe and specific as in CMT1, but symmetrical prolongation of the nerve structure was seen in this type of CMT as well. The description of genetically confirmed familial cases of HMSN type 1X in male relatives is presented, which demonstrates modern potential of ultrasound studies in diagnosing the involvement of peripheral nerves in patients from a heterogeneous group of hereditary neuropathies.

Контактный адрес: Вуйцик Наталия Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. ультразвуковых исследований ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-07. E-mail: vyitsik7@mail.ru;

Чечеткин А.О. – зав. лаб. ультразвуковых исследований ФГБУ «НЦН» РАМН;

Павлов Э.В. – врач лаб. клинич. нейрофизиологии, исследований ФГБУ «НЦН» РАМН;

Клюшников С.А. – вед. науч. сотр. отд. генетики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Иллариошкин С.Н. – зам. директора ФГБУ «НЦН» РАМН.