

цов крови с рекомбинантным антигеном ESAT-6 и CFP-10 наблюдали аналогичную закономерность. Уровень индукции у больных с ЛУ и ЛЧ ТЛ составил $74,0 \pm 17,6$ и $136,8 \pm 31,8$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Уровень индукции ИНФ- γ в образцах цельной крови больных туберкулезом легких в присутствии антигенов МБТ находится в обратной зависимости от распространенности и тяжести заболевания. Отмечен повышенный уровень ИЛ-8 у взрослых пациентов с ЛУ ТЛ до $71,0 \pm 36,8$ пг/мл у детей и подростков с ЛЧ ТЛ – $12,6 \pm 4,5$ пг/мл., содержание цитокина ИЛ-4 в крови у больных с ЛУ ТЛ имеет тенденцию к повышению.

Таким образом, устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам является отрицательным фактором, влияющим на течение специфического процесса. При лекарственно-устойчивом туберкулезе у детей и подростков чаще наблюдались выраженные симптомы туберкулезной интоксикации, осложнения в виде деструкции легочной ткани, поражение бронхов, выраженное угнетение показателей

иммунной системы. Для своевременного выявления лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей и подростков необходимо усилить взаимодействие первичного звена здравоохранения и фтизиатрической службы.

Л и т е р а т у р а

1. Аксенова В. А. Туберкулез у детей и подростков в России (Проблемы и пути их решения) // Сб. материалов науч.-практ. конф. «Туберкулез у детей и подростков». – М., 2009. – С. 22-25.
2. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2008 году. – М. 2009. – 143 с.
3. Аксенова В. А., Лугинова Е. Ф. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких у детей и подростков // Проблемы туберкулеза. – 2003. - № 1. – С. 25-28.
4. Полуэктова Ф. Г. Особенности течения и эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких у подростков // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 21 с.



УДК 616-056.7.8

П. И. Гурьева, Т. Я. Николаева, Н. Р. Максимова

СЛУЧАИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ НЕЙРОПАТИИ ШАРКО-МАРИ-ТУТА В ЯКУТИИ

Приведены результаты клинического и молекулярно-генетического исследования якутской семьи с наследственной нейропатией Шарко-Мари-Тута 1А типа. Выявлено пять больных с данным заболеванием. Установлен аутосомно-доминантный тип наследования и мутация в области хромосомы 17p11.2-12 в гене RMP22.

ГУРЬЕВА Полина Иннокентьевна – аспирант кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института, м. н. с. лаборатории «Геномная медицина» клиники МИ СВФУ.

E-mail: GurievaPI@yandex.ru

НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии медицинского института СВФУ.

E-mail: tyanic@mail.ru

МАКСИМОВА Надежда Романовна – д. м. н., заведующий отделом молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН, заведующий лабораторией «Геномная медицина» клиники МИ СВФУ.

E-mail: nogan@yandex.ru

Ключевые слова: ШМТ1А, аутосомно-доминантный тип наследования, микросателлитные маркеры, RMP22, дупликация в 17 хромосоме, ДНК диагностика, демиелинизирующий тип полинейропатии.

P. I. Gurieva, T. Ya. Nikolaeva, N. R. Maksimova

Cases of hereditary neuropathy Charcot-Marie-Tooth in Yakutia

The clinical and molecular-genetical description of a Yakut family with hereditary neuropathy of Charcot-Marie-Tooth of 1A type in the article is given. 5 patients with this disease are revealed. The autosomal-dominant type of inheritance and mutation in the chromosome 17p11.2-12 in PMP22 gene are determined.

Key words: CMT1A, autosomal-dominant type of inheritance, microsatellite markers, PMP22, duplication in the 17th chromosome, DNA diagnostics, demyelinating type of a polyneuropathy.

Наследственная нейропатия Шарко-Мари-Тута (ШМТ) – обширная группа наследственных болезней нервной системы, характеризующихся хронически прогрессирующей слабостью и атрофией дистальных мышц конечностей, снижением сухожильных рефлексов, деформацией стоп и кистей, изменением походки и сенсорными нарушениями [1]. Частота встречаемости ее в мире составляет 1 на 2500 человек [2]. Прогрессирующее течение заболевания с быстрым развитием осложнений и отсутствием эффективного лечения у больных с ШМТ приводит к снижению качества жизни и ранней инвалидизации [3].

Наиболее распространенной формой является ШМТ 1А с аутосомно-доминантным типом наследования (ММ 118220) [4, 5]. Причиной является мутация в гене PMP22 (peripheral myelin protein). Основной тип мутации в этом гене – дупликация 1,5 Мб в области хромосомы 17p11.2-12 [6, 7], что приводит к увеличению структурного белка периферического миелина PMP22 и увеличению количества слоев миелиновой оболочки вокруг аксона с формированием демиелинизированных участков. ШМТ 1А начинается на первом-втором десятилетии жизни, крайне редко возникает после 30 лет. Первыми симптомами, как правило, являются утомление в ногах при длительной ходьбе, статических нагрузках, неустойчивость походки, частые спотыкания, подвывихи голеностопных суставов.

Клиническое и молекулярно-генетическое исследование проводилось в якутской семье с болезнью Шарко-Мари-Тута 1А типа. Всего исследованы 7 человек, среди которых 5 больных и 2 здоровых родственника. Диагноз ШМТ 1А типа для всех больных членов семьи подтверждался общепринятыми клиническими и электромиографическими критериями, установленными Европейским нейромышечным центром и Европейским консорциумом по болезни ШМТ [8] и молекулярно-генетическим исследованием. Выявление дупликации гена периферического белка миелина (PMP22) на хромосоме 17p11.2-12 проведено методом количественного определения аллелей внутрилокусных микросателлитных маркеров D17S2218, D17S2223, D17S2229 на базе НОЦ «Генетическое здоровье населения»

Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Для молекулярно-генетического анализа были использованы образцы геномной ДНК больных и членов семьи, взятые с письменного информированного согласия. Выделение геномной ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови стандартным методом [9]. Использовался метод ДНК-анализа, основанный на полимеразной цепной реакции (ПЦР) с тремя флуоресцентно-мечеными праймерами [10, 11]. Автоматический капиллярный электрофорез с полихромным лазерным сканированием при исследовании микросателлитных маркеров проводили на генетическом анализаторе ABI PRISM 3130XL (Applied Biosystems). Дупликацию определяли по наличию трех копий фрагментов ДНК, зафиксированных в процессе анализа, а также по наличию дозового эффекта – двойного по интенсивности сигнала совпадающих по размеру аллелей по отношению к интенсивности сигнала третьего аллеля.

Проводилось клинико-генетическое исследование семьи больного Г. (пробанд), который страдает наследственной нейропатией Шарко-Мари-Тута с 15-летнего возраста. Клинические и электромиографические данные больных членов семьи обобщены в таблице.

Из таблицы видно, что возраст пациентов к периоду появления первых симптомов заболевания пришелся на первые два десятилетия жизни. Первыми клиническими признаками заболевания явились слабость в ногах, боли в нижних конечностях и деформация стоп (рис.1).

Клинические проявления у пораженных членов семьи носят сходный характер, но несколько отличается выраженность тех или иных признаков. По данным электромиографии зафиксировано снижение скорости проведения импульса по моторным волокнам срединного нерва в диапазоне от 20,2 до 26,0 м/с, что говорит о демиелинизирующем типе поражения данного нерва. Анализ родословной позволил установить аутосомно-доминантный тип наследования в изучаемой семье (рис. 2).

Для иллюстрации клинических проявлений ШМТ 1А типа приводим историю болезни пробанда Г.

Больной Г. [III-3], 35 лет, якут, бухгалтер с высшим

Таблица

Характер клинических признаков у больных членов семьи с выявленными мутациями в гене *PMP22*

№	Больной, возраст на момент осмотра, годы	Возраст к периоду манифестации болезни, годы	Первые симптомы	Снижение или отсутствие сухожильных рефлексов с рук	Снижение или отсутствие сухожильных рефлексов с ног	Деформация стоп	Деформация кистей	Поверхностная гипестезия в руках	Поверхностная гипестезия в ногах	СПИ n.medianus (м/с)
1	Пробанд, 35	15	слабость в ногах, деформация стоп	+	+	+	-	+	+	22,7
2	Мать, 57	со школьного возраста	деформация стоп, слабость в ногах	±	+	+	-	-	+	26,0
3	Дочь, 6	3	боли в ногах	-	-	±	-	-	+	20,2
4	Брат матери, 48	8	слабость в ногах, деформация стоп	+	+	+	+	+	+	21,0
5	Сестра матери, 50	с детства	деформация стоп	-	±	±	-	-	-	-

образованием, инвалид 3 группы. Предъявлял жалобы на утомляемость, слабость в руках, ногах, деформацию стоп, боли в коленных и голеностопных суставах, боли в икроножных мышцах. С его слов часто спотыкается, не может присесть и ходить на пятках. Впервые диагноз был установлен во время прохождения призывной комиссии. Наследственной отягощенности не знал. После обследования в неврологическом отделении и медико-генетической консультации диагноз был подтвержден. После уточнения диагноза были обследованы его родственники, выявлена мутация в 17 хромосоме у матери, родного брата и сестры матери, у которых также имелись симптомы заболевания, но, учитывая умеренные и легкие нарушения в неврологическом статусе, больные за медицинской помощью не обращались. В последующем обследована дочь пробанда, у которой также выявлена мутация в гене *PMP22*.

В неврологическом статусе у больного выявлялась деформация стоп по типу фридриховской, гипотрофия мышц дистальных отделов нижних конечностей, легкий степпаж при ходьбе, нарушение чувствительности по полиневритическому типу, снижение вибрационной чувствительности. Сухожильные рефлексы с рук низкие, D=S, коленные и ахилловы

рефлексы отсутствовали. Координаторные пробы выполнял удовлетворительно. Не было отмечено нарушения черепно-мозговой иннервации. Интеллект больного не нарушен. В 22 года больному установлена инвалидность 3 группы. Отмечает медленное прогрессирование заболевания.



Рис. 1. Стопа пробанда: отмечается деформация по типу фридриховской (высокий свод)

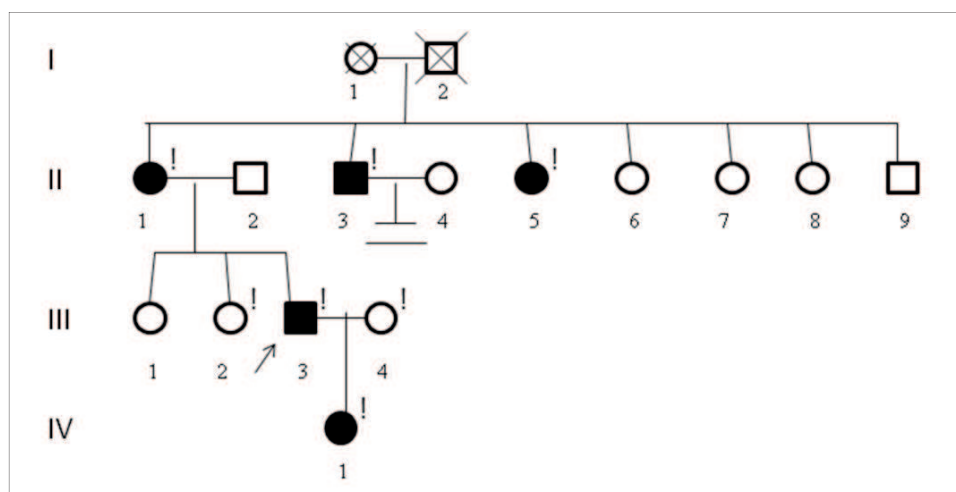


Рис. 2. Родословная семьи Г. ■ – пробанд; ●, ■ – больные; ○, □ – здоровые индивиды; ⊗, ⊠ – умершие; I, II, III, IV – поколения; ! – лично обследованные; —|— – отсутствие детей; ○ – женщина, □ – мужчина.

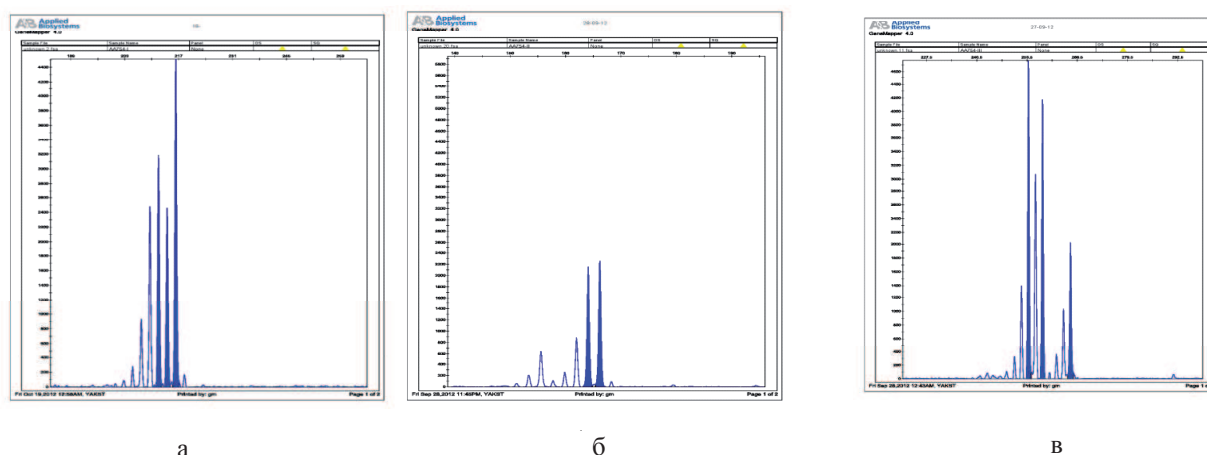


Рис. 3. Результат фрагментного анализа пробанда: а – дупликация по маркеру D17S2218 (две нормальные аллели и одна патологическая); б – маркер D17S2223 – гетерозигота; в – выявляется дупликация по маркеру D17S2229 (две нормальные аллели и одна патологическая)

По данным электронейромиографии (ЭНМГ) зарегистрировано снижение скорости проведения импульса (СПИ) по двигательным нервам конечностей – по срединному нерву 22,7 м/с. Одновременно отмечено значительное падение амплитуды М-ответов у больного вплоть до полного отсутствия с ног.

По результатам ДНК-анализа установлено, что причиной заболевания в семье явилась дупликация в гене периферического белка миелина (PMP22) на хромосоме 17p11.2-12 (рис. 3).

Методом количественного определения аллелей

внутрилокусных микросателлитных маркеров D17S2218, D17S2223, D17S2229 наследственная нейропатия ШМТ 1А типа установлена у 5 из 7 исследованных членов семьи.

Таким образом, в данной семье наследственный характер заболевания был установлен только после тщательного клинико-генеалогического и молекулярно-генетического исследования. Причиной заболевания явилась дупликация 1,5 Мб в области хромосомы 17p11.2-12 в гене PMP22. Следует обратить внимание, что диагноз «наследственная нейропатия»

Шарко-Мари-Тута установлен при активном осмотре больных, т. е. сами пациенты своевременно не обратились за медицинской помощью. В связи с этим при проведении медицинских профилактических осмотров врачам необходимо обращать внимание на форму стоп и при наличии деформации направлять пациентов для консультации к врачу-неврологу.

Л и т е р а т у р а

1. Иллариошкин С. Н., Дадали В. П., Федотов В. П., Исмаилов Ш. М., Ключников С. А., Пирогов В. Н. Новая форма наследственной невропатии: болезнь Шарко-Мари-Тута типа 2F // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – № 2. – С. 42-46.
2. Anita S. D. Saporta, Stephanie L. Sottile, Lindsey J. Miller et al. Charcot-Marie-Tooth Disease Subtypes and Genetic Testing Strategies // Annals of Neurology. – 2011. – Vol. 69. – P. 22-33.
3. Шнайдер Н. А., Глушенко Е. В. Ведение и реабилитация пациентов с наследственной нейропатией Шарко-Мари-Тута // Комплексная реабилитация: наука и практика. – 2010. – № 1. – С. 70-79.
4. Иллариошкин С. Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С. Н. Иллариошкин, И. А. Иванова-Смоленская, Е. Д. Маркова – М.: Медицинское информационное агенство, 2002. – 591 с.
5. Миловидова Т. Б., Щагина О. А., Дадали Е. Л., Поляков А. В. Классификация и алгоритмы диагностики различных генетических вариантов наследственных моторно-сенсорных полинейропатий // Медицинская генетика. – 2011. – № 4. – С. 10-16.
6. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A // Cell. – 1991. – Vol. 66. – P. 219-232.
7. Timmerman V., Nelis E., Van Hul W. et al. The peripheral myelin protein gene PMP-22 is contained within the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication // Nat. Genet. 1992. – Vol. 1. – P. 171-175.
8. Carter GT, Abresch RT, Fowler WM, Jr. Johnson ER, Kilmer DD, McDonald CM. Profiles of neuromuscular diseases. Hereditary motor and sensory neuropathy, types I and II // Am J Phys Med Rehabil. – 1995. – Vol. 74. – P. 140-149.
9. Медицинские лабораторные технологии: Справочник / Под ред. А. И. Карпищенко. Т. 2. – СПб.: Интермедика, 1999. – 604 с.
10. Идентификация мутаций, ассоциированных с развитием нейродегенеративных заболеваний: инструкция по применению / Под ред. Осадчук Т. В. – Минск: ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», 2009. – 12 с.
11. Jose L. Badano, Ken Inoue, Nicholas Katsanis, James R. Lupski. New polymorphic short tandem repeats for PCR-based Charcot-Marie-Tooth Disease type I Duplication Diagnosis // Clinical Chemistry. – 2001. – Vol. 47. – P. 838-843.

