

О.А. Клочкова, А.Л. Куренков, Н.В. Журкова, К.В. Савостьянов, И.С. Жанин, А.М. Мамедьяров, И.М. Тардова

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Аутосомно-рецессивная периферическая нейропатия с нейромиотонией (ARAN-NM): описание клинического случая, подтвержденного мутацией в гене *HINT1*

Контактная информация:

Куренков Алексей Львович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-невролог отделения психоневрологии и психосоматической патологии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: alkurenkov@gmail.com

Статья поступила: 21.08.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Аутосомно-рецессивная периферическая нейропатия с нейромиотонией (ARAN-NM) — сравнительно недавно описанное заболевание, ассоциированное с мутациями в гене *HINT1*. На его долю приходится значимая часть плохо дифференцируемых форм аксональных полинейропатий. Представляем первое в России описание генетически подтвержденного случая ARAN-NM у мальчика 14 лет 11 мес без отягощенного наследственного анамнеза. При обращении у пациента наблюдались прогрессирующая дистальная мышечная слабость, асимметричная деформация стоп, нарушения походки и минимальные проявления нейромиотонии (скованность в пальцах рук). При обследовании выявлены повышение уровня креатинфосфокиназы до 635 Ед/л, нарушение проведения по моторным и, в меньшей степени, сенсорным волокнам периферических нервов (по данным стимуляционной электромиографии, ЭМГ), денервационно-реиннервационные изменения, единичные положительные острые волны, потенциалы фибрилляций, комплексный повторяющийся разряд (по данным игольчатой ЭМГ). При исследовании экзема определена гомозиготная мутация с.110G>C, p.R37P в экзоне 01 гена *HINT1*, подтвердившая наличие ARAN-NM. Проведено молекулярно-генетическое обследование ближайших родственников пациента. Описанный случай сопоставлен с данными литературы, приведен обзор имеющихся в настоящее время сведений об ARAN-NM. Представлены диагностические критерии заболевания.

Ключевые слова: аксональная нейропатия, ген *HINT1*, ARAN-NM, нейромиотония, периферическая нейропатия с нейромиотонией, наследственная полинейропатия, моторная нейропатия, болезнь Шарко–Мари–Тутса 2-го типа.

(Для цитирования: Клочкова О.А., Куренков А.Л., Журкова Н.В., Савостьянов К.В., Жанин И.С., Мамедьяров А.М., Тардова И.М. Аутосомно-рецессивная периферическая нейропатия с нейромиотонией (ARAN-NM): описание клинического случая, подтвержденного мутацией в гене *HINT1*. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (4): 326–333. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1780)

Olga A. Klochkova, Alexey L. Kurenkov, Natalya V. Zhurkova, Kirill V. Savostyanov, Ilya S. Zhanin, Ayaz M. Mamedyarov, Ilona M. Tardova

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Autosomal Recessive Peripheral Neuropathy With Neuromyotonia (ARAN-NM): Description of a Clinical Case Confirmed by a Mutation in the *HINT1* Gene

Autosomal recessive peripheral neuropathy with neuromyotonia (ARAN-NM) is a relatively newly described disease associated with mutations in the *HINT1* gene. It accounts for a significant part of the poorly differentiated forms of axonal polyneuropathies. We present the first in Russia description of the genetically confirmed case of ARAN-NM in a boy aged 14 years and 11 months without the hereditary-tainted anamnesis. On presentation, the patient experienced progressive distal muscular weakness, asymmetric foot deformity, gait disorders and minimal manifestations of neuromyotonia (stiffness in the fingers). During examination, we detected an increase in the level of creatine phosphokinase up to 635 U/l, a disturbance of conduction of motor and, to a lesser extent, sensory fibers of the peripheral nerves (according to the stimulation electromyography, EMG), denervation-reinnervation changes, single positive acute waves, fibrillation potentials, complex repeated discharge (according to the data of needle EMG). In the study of exome, a homozygous mutation c.110G>C, p.R37P was determined in exon 01 of the *HINT1* gene, which confirmed the presence of ARAN-NM. A molecular-genetic examination of the patient's immediate relatives was carried out. The described case is compared with literature data. An overview of currently available information on ARAN-NM is provided. Diagnostic criteria of the disease are presented.

Key words: axonal neuropathy, *HINT1* gene, ARAN-NM, neuromyotonia, peripheral neuropathy with neuromyotonia, hereditary polyneuropathy, motor neuropathy, Charcot–Marie–Tooth disease type 2.

(For citation: Klochkova Olga A., Kurenkov Alexey L., Zhurkova Natalya V., Savostyanov Kirill V., Zhanin Ilya S., Mamedyarov Ayaz M., Tardova Ilona M. Autosomal Recessive Peripheral Neuropathy With Neuromyotonia (ARAN-NM): Description of a Clinical Case Confirmed by a Mutation in the *HINT1* Gene. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 326–333. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1780)

ВВЕДЕНИЕ

Периферическая нейропатия с нейромиотонией в структуре наследственных полинейропатий

Наследственные периферические нейропатии — клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся мышечной слабостью и гипотрофией, нарушениями чувствительности, как правило, начинающимися с дистальных отделов конечностей и прогрессирующими проксимально [1–3]. В настоящее время мутации, ответственные за развитие наследственных моторно-сенсорных полинейропатий (болезнь Шарко–Мари–Тутса, ШМТ), описаны более чем в 60 генах. Лишь небольшое число этих мутаций имеют специфические клинические проявления [4]. Анализ типа наследования и дебюта заболевания, клинических и электрофизиологических признаков позволяет оптимизировать генетический поиск.

Электромиографическое исследование (ЭМГ) дает возможность дифференцировать демиелинизирующие и аксональные формы болезни ШМТ: при скорости проведения импульса по срединному нерву менее 38 м/с диагностируют ШМТ 1-го типа, более 38 м/с — 2-го типа. Наследственные аутосомно-доминантные демиелинизирующие формы (ШМТ1) — наиболее частые (40–50% случаев); аутосомно-доминантные аксональные формы (ШМТ2) встречаются в 10–15% случаев, равно как и X-сцепленные (ШМТХ) [3]. К более редким формам относят аутосомно-рецессивные демиелинизирующие формы (ШМТ4), аутосомно-рецессивные аксональные нейропатии (АР-ШМТ2) и неклассифицированные промежуточные формы [5, 6]. Около 10% всех случаев ШМТ приходится на разнородную, с клинической и генетической точки зрения, подгруппу дистальных наследственных моторных нейропатий (от англ. distal hereditary motor neuropathy — dHMN или HMN), для которых характерны изолированное аксональное повреждение двигательных волокон без чувствительных нарушений, прогрессирующая дистальная мышечная слабость и атрофия, дегенеративные изменения нейронов передних рогов спинного мозга [7]. Клинические симптомы dHMN и ШМТ2 нередко перекрываются и зависят от возраста пациента и стадии заболевания [8]. Молекулярно-генетические причины dHMN удается установить примерно в 20% случаев [8]. В этой ситуации интерес представляют описания мутаций в гене *HINT1* на хромосоме 5q23, обуславливающих развитие специфической формы dHMN/ШМТ2 — ШМТ с нейромиотонией, или аутосомно-рецессивной периферической нейропатии с нейромиотонией (ARAN-NM) [7, 9, 10].

Нейромиотонический феномен при полинейропатиях: история изучения

Термин «нейромиотония» был предложен H. G. Merten в 1965 г. для обозначения замедления процесса мышечного расслабления после произвольного напряжения, обусловленного нарушением в работе периферических нервов, но не мышц [11]. Характерными симптомами нейромиотонии являются жалобы на скованность и судороги в мышцах, а также псевдомиотония, миокимии и фасцикуляции вследствие спонтанного патологического возбуждения периферических нервов [12]. Провоцирующим фактором усиления нейромиотонии может быть ишемия нерва, но не его механическая или электрическая стимуляция. Это предполагает наличие структурной или функциональной аномалии аксональной мембраны [13]. Нейрональное

происхождение нейромиотонии было подтверждено регионарными нейромышечными блокадами с использованием кураре [14]. Двигательные феномены при нейромиотонии сохраняются во время сна и общей анестезии.

Нейромиотонию описывали как изолированный симптом [15–17], однако и до 1965 г. [18–20], и после [12, 21] встречались публикации о патологической мышечной активности, соответствующей нейромиотонии, в сочетании с наследственной полинейропатией и другими симптомами, характерными для ARAN-NM.

В 1991 г. A. F. Hahn с соавт. было дано подробное клиническое, электрофизиологическое описание и представлена биопсия мышечной ткани брата и сестры с началом нейромиотонии в детстве и прогрессирующим двигательным дефицитом в дистальных мышцах верхних и нижних конечностей [14]. При проведении ЭМГ у обоих пациентов были выявлены хроническая моторная нейропатия, денервационно-реиннервационные изменения в мышцах и патологическая спонтанная активность периферических нервов, в мышечных биоптатах — признаки частичной денервации. Некоторое облегчение симптомов нейромиотонии было достигнуто при использовании дифенилгидантоина, карбамазепина и токаида. Авторами сделан вывод о существовании отдельной формы периферической нейропатии с нейромиотонией. В 2012 г. у пациентов, описанных M. Zimon и соавт., обнаружили характерные для ARAN-NM мутации в гене *HINT1* в компаунд-гетерозиготном состоянии [9].

Работа M. Zimon стала основополагающей в изучении генетики ARAN-NM. У 50 пациентов из 33 семей с характерными клиническими симптомами при помощи анализа сцепления генов и секвенирования были выявлены 8 различных мутаций в гене *HINT1* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, доказаны их взаимосвязь с развитием заболевания и аутосомно-рецессивный тип наследования [9].

Точная частота ARAN-NM среди наследственных нейропатий по-прежнему неизвестна, как и процент случаев, обусловленных мутациями в гене *HINT1*. Тем не менее в большой гетерогенной когорте из 174 пациентов с рецессивными формами ШМТ, описанной M. Zimon, частота мутаций в гене *HINT1* составила 10,3% и достигала 80% при отборе пациентов с аксональной нейропатией и клиническими проявлениями нейромиотонии [22]. Большинство описанных пациентов происходят из центральных и юго-восточных регионов Европы и являются носителями 1 из 3 наиболее частых среди 12 известных на сегодня мутаций *HINT1*: *p.R37P*, *p.C84R*, *p.H112N* [4, 9, 22]. Более того, для чешской популяции мутация *p.R37P* оказалась одной из наиболее распространенных причин наследственной нейропатии и, возможно, самой частой причиной dHMN/ШМТ2 [4].

ARAN-NM в российской популяции

Относительно недавно описанная и генетически детерминированная форма ARAN-NM, по нашему мнению, могла бы более активно выявляться у пациентов с ШМТ2, в т. ч. в российской популяции, поскольку имеет высокую частоту встречаемости среди наследственных аксональных нейропатий в центральной и восточной Европе, яркие клинические дифференциально-диагностические признаки. Однако при изучении доступных нам публикаций ни одного российского генетически подтвержденного случая ARAN-NM обнаружено

не было¹. Имеется одно наблюдение пациентки 14 лет с аксональной моторной полиневропатией с миотоническими феноменами, по результатам лабораторно-инструментального обследования и реакции на проведенное лечение с высокой вероятностью имевшей ARAN-NM, но не получившей молекулярно-генетического подтверждения диагноза [23]. Неизвестной остается и распространенность ARAN-NM в отечественной популяции. В связи с этим представляем собственное клиническое наблюдение пациента с подтвержденной мутацией *c.110G>C, p.R37P* в гомозиготном состоянии в гене *HINT1* и клиническими проявлениями классической ауто-сомно-рецессивной периферической нейропатии с нейромииотонией — ARAN-NM.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент К., возраст 14 лет 11 мес, направлен ортопедом на консультацию невролога в Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей (НМИЦ здоровья детей, Москва) в связи с жалобами на прогрессирующую деформацию стоп и боль в голеностопных суставах, слабость в ногах, повышенную утомляемость при физической нагрузке, слабость и появление боли в пальцах рук при письме, трудности с расслаблением мышц после нагрузки.

Анамнез жизни. Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей физиологично. Роды самостоятельные, в срок. Масса тела при рождении 3700 г, рост 57 см, оценка по шкале APGAR 5/6 баллов (асфиксия). Искусственная вентиляция легких не проводилась, специализированного выхаживания не было. Выписан из роддома на 4-е сут жизни.

Раннее психомоторное развитие протекало в соответствии с возрастом. Самостоятельно пошел в 1 год 1 мес. Со слов родителей, с началом ходьбы отмечались неловкость мелкой моторики рук, своеобразие походки: ходил с носка на пятку, несколько неуклюже. В раннем детстве прошел несколько курсов массажа и лечебной физической культуры с умеренной положительной динамикой.

Операций, травм не было. Из детских инфекций перенес ветрянную оспу. Профилактическая вакцинация проведена в полном объеме, но с отклонениями по срокам от наци-

онального календаря. Обучался в общеобразовательной школе с удовлетворительной успеваемостью. Занимался спортивным ориентированием, военной подготовкой.

Семейный анамнез. Наследственные заболевания, в т.ч. неврологические, нервно-мышечные, аналогичные жалобы у известных близких и дальних родственников родители отрицают. Родители в родстве не состоят. Имеет младшую сестру 12 лет. Симптомы нервно-мышечного заболевания у сестры и родителей мальчика при клиническом осмотре не обнаружены.

Анамнез болезни. В течение примерно 1,5 лет до обращения в НМИЦ здоровья детей родители и сам ребенок стали замечать прогрессирующую деформацию стоп, похудание голеней, ухудшение походки. Появились боль и слабость в мышцах дистальных отделов ног и рук при длительной физической нагрузке. Перестал выдерживать прежние спортивные нагрузки. В школе стало труднее писать более получаса, появились неловкость и скованность в пальцах рук. При подробном расспросе мальчик отмечал, что в целом ему трудно расслабиться, постоянно ощущает какое-то напряжение в теле. Облегчение наступало при приеме горячей ванны. Описанные симптомы ребенок и родители связывали с повышенной эмоциональностью, подростковыми переживаниями.

Неоднократно консультирован неврологом и ортопедом по месту жительства и в частных медицинских центрах, назначалась седативная терапия (многокомпонентные успокоительные препараты растительного происхождения, список которых восстановить не удалось) и ношение ортопедической обуви. Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования не проводились. В связи с прогрессированием симптомов заподозрена миопатия. Ребенок направлен на консультацию к ортопеду в НМИЦ здоровья детей для решения вопроса об оперативной коррекции стоп и дальнейшего обследования.

При осмотре. Общемозговая и менингеальная симптоматика отсутствует. В месте и времени ориентирован. Тревожен, астеничен. Боится болевых ощущений при осмотре. Предъявляет подробные жалобы. Речь фразовая, четкая, словарный запас удовлетворительный. Сон относительно спокоен. Интеллектуальное развитие соответствует возрасту (посещает общеобразовательную школу, успеваемость удовлетворительная).

Со стороны черепно-мозговых нервов патологических симптомов не выявлено. Гипотрофии, слабости мышц лица нет.

Двигательная сфера: походка самостоятельная, двусторонний шаг. Затруднена ходьба на пятках и носках. Прием Говерса отрицательный. Отмечаются выраженная эквино-половарусная деформация стоп ($S > D$), умеренная гипотрофия мышц голени (рис. 1). Неловкость мелкой моторики. Замедление расслабления мышц после длительного напряжения, более отчетливо выраженное в руках. Положительная холоддовая проба. Фасцикуляций, миокимий, как спонтанных, так и провоцируемых перкуссией, в мышцах лица и тела на момент осмотра не отмечалось.

Мышечный тонус: симметричен, умеренно повышен при медленном и быстром пассивном тестировании, мышцы напряжены, произвольное полное расслабление затруднено. Мышечная сила снижена до 4 баллов из 5 по шкале

Рис. 1. Пациент К., 14 лет 11 мес: эквино-половарусная деформация стоп и умеренная гипотрофия мышц голени (А); деформация стоп при вертикальной нагрузке (Б)

Fig. 1. Patient K., 14 years 11 months: Equino-polo-varus foot deformity and moderate hypotrophy of the tibial muscles (A); Foot deformity under vertical load (B)



¹ Поиск публикаций выполнен в базах данных MEDLINE/PubMed, Web of Science, Scopus, OMIM, eLibrary, проиндексированных до 01.06.2017 г., с использованием ключевых слов (при поиске в русскоязычных источниках) «нейромиотония», «полинейропатия», «аксональная нейропатия», «моторная нейропатия», «болезнь Шарко–Мари–Тутса 2-го типа», «ШМТ2» и (при поиске в англоязычных источниках) «HMN», «ARAN-NM», «axonal neuropathy», «HINT1», «neuromyotonia», «peripheral neuropathy», «hereditary neuropathy», «motor neuropathy», «Charcot–Marie–Tooth disease type 2», «CMT2», «p.R37P», «p.C84R», «p.H112N».

Таблица 1. Результаты стимуляционной электромиографии: проведение по периферическим нервам
Table 1. Results of stimulation electromyography: peripheral nerve conduction

Показатели	Латентность, мс		Амплитуда, мВ		Скорость распространения возбуждения, м/с	
	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева
Проведение по моторным волокнам						
Большеберцовый нерв: • медиальная лодыжка • подколенная ямка	6,4	7,2	4,7 3,9	6,2 6,1	32 -	34 -
Малоберцовый нерв: • лодыжка • дистальнее головки малоберцовой кости • проксимальнее головки малоберцовой кости	10,9	9,3	3,0 2,6 2,3	3,5 3,1 2,8	- 33 38	- 36 39
Срединный нерв: • запястье • локтевой сгиб • подмышечная ямка	5,7	6,0	6,4 6,1 7,0	6,1 6,5 6,6	- 50 56	- 50 57
Локтевой нерв: • запястье • ниже локтя • выше локтя		5,3	- - -	5,8 4,9 4,6	- - -	- 49 53
Проведение по сенсорным волокнам						
Икроножный нерв	4,6	5,1	13	12	26	27
Срединный нерв	2,7	2,8	46	41	49	47

Таблица 2. Результаты стимуляционной электромиографии: параметры F-волн
Table 2. Results of stimulation electromyography: F-wave parameters

Нерв	Представленность F-волн, %		Минимальная латентность, мс		Максимальная латентность, мс		Средняя латентность, мс	
	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева
Большеберцовый нерв	100	100	61,7	60,9	63,1	64,1	62,5	62,5
Малоберцовый нерв	81	13	61,3	62,9	69,4	64,7	66,6	63,8

оценки одышки (Medical Research Council Scale, MRC) в дистальных мышцах ног, симметричная. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей живые, симметричные, коленные — снижены, симметричные, ахилловы — отчетливо не вызываются. Патологические рефлексы отсутствуют. В позе Ромберга устойчив, пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно, симметрично.

Расстройств поверхностной, глубокой, температурной и болевой чувствительности не выявлено. Тазовые функции не нарушены. Гипергидроз стоп и ладоней.

При обследовании. В биохимическом анализе крови отмечено повышение активности креатинфосфокиназы до 635 Ед/л (норма 25–194). Прочие параметры (аланин- и аспаратаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, гамма-глутамилтрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, глюкоза, содержание липидов, электролитов, кислотно-основное состояние крови), показатели клинических анализов крови и мочи — без патологических отклонений. По данным ЭКГ, ЭхоКГ, осмотра офтальмологом патологии не выявлено.

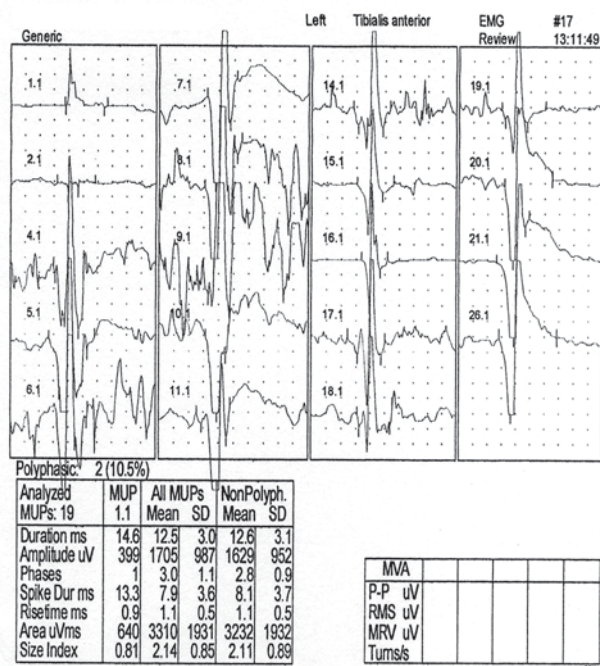
При стимуляционной ЭМГ обнаружены признаки нарушения проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов нижних и в меньшей степени верхних конечностей (увеличение латентности моторных и сенсорных ответов, снижение скоростей распространения возбуждения; табл. 1, 2). При игольчатом исследовании

в передней большеберцовой мышце (*m. tibialis anterior sin.*) в покое зарегистрированы единичные положительные острые волны, потенциалы фибрилляций, однократно — комплексный повторяющийся разряд. При произвольном движении — разреженный паттерн амплитудой до 1500–2000 мкВ, единичные потенциалы двигательных единиц (ПДЕ) до 3500 мкВ. Средняя амплитуда ПДЕ — 1705 мкВ, средняя длительность — 12,5 мс (норма 8,7–12,3), среднее число фаз — 3. Таким образом, полученные результаты соответствовали текущему денервационно-реиннервационному процессу (рис. 2).

Для подтверждения уровня поражения проведена транскраниальная магнитная стимуляция (рис. 3). Признаков нарушения проведения по кортикоспинальному тракту не обнаружено. Полученная полифазия коркового и сегментарного ответов была расценена как подтверждение нарушения проведения по периферическому нерву.

Таким образом, результаты инструментальных исследований свидетельствовали о наличии у пациента неврастного уровня поражения. Это подтверждалось клиническими симптомами: прогрессирующим дистальным парезом, снижением сухожильных рефлексов и деформацией стоп. Указанные симптомы периферической нейропатии сочетались с умеренно выраженными проявлениями нейромиотонии (мышечным напряжением и скованностью, трудностями с расслаблением после

Рис. 2. Потенциалы действия двигательных единиц (ПДЕ), зарегистрированные в передней большеберцовой мышце
Fig. 2. Motor unit action potentials (MUAP) recorded in the anterior tibial muscle



Примечание. Определяется значимое увеличение средней длительности (12,5 мс) и амплитуды ПДЕ (1705 мкВ). Большинство ПДЕ имеют нормальную форму, среднее число фаз — 3. Развертка — 5 мс/деление, усиление — 100 мкВ/деление.
Note. A significant increase in the average duration (12.5 ms) and the amplitude of MUAPs (1705 μ V) is determined. Most MUAPs have a normal shape, the average number of phases is 3. The scan is 5 ms/division, the gain is 100 μ V/division.

физической нагрузки, зависимостью симптомов от температуры тела).

Молекулярно-генетическое исследование

Методом секвенирования нового поколения на базе платформы Ion S5 были исследованы таргетные области генов, включенных в панель Ion AmpliSeq™ Neurological Research Panel (Thermo Fisher Scientific Inc., США) со средним покрытием 98,99%. В экзоне 01 гена *HINT1* (OMIM 601314) выявлена мутация *c.110G>C* в гомозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене *p.R37P*. Мутация описана ранее у больных с нейромиотонией и аксональной нейропатией [9], наследуемой по аутосомно-рецессивному типу, что в сочетании с клинической картиной позволило подтвердить наличие у пациента ARAN-NM.

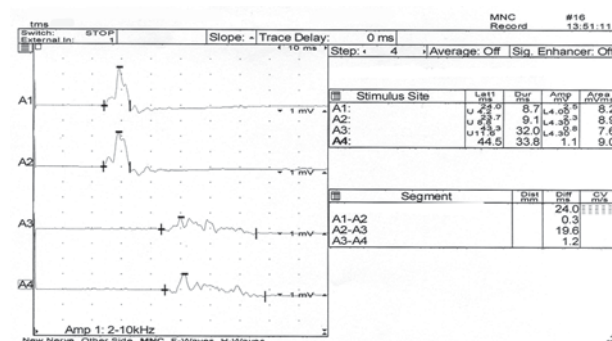
У родителей пациента методом прямого автоматического секвенирования были исследованы экзон 01 гена *HINT1* и прилегающие интронные области. Обнаружены аналогичные мутации *c.110G>C* в гетерозиготном состоянии. У родной сестры обследованного проба мутация не обнаружена.

Лечение и дальнейшее наблюдение

Учитывая выраженные деформации стоп, затрудняющие ходьбу и вызывающие боль, возраст пациента, проведена хирургическая коррекция: поочередный (с интер-

Рис. 3. Результаты транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) с регистрацией вызванных моторных ответов (ВМО) с мышцы, отводящей первый палец стопы

Fig. 3. Results of transcranial magnetic stimulation (TMS) with registration of induced motor responses (IMR) from the muscle that moves the great toe



Примечание. Время центрального моторного проведения достоверно не увеличено — 19,3 мс (норма $18,2 \pm 2,4$ [24]), изменение формы ВМО (как коркового, так и сегментарного) связано с дисперсией проведения импульса по периферическому нерву. Кривые 1–2 получены при периферической магнитной стимуляции на поясничном уровне, кривые 3–4 — при ТМС над областью моторной коры. Развертка — 10 мс/деление, усиление — 1 мВ/деление.
Note. The time of central motor conduction is not significantly increased — 19.3 ms (norm 18.2 ± 2.4 [31]). The change in the IMR form (both cortical and segmental) is associated with dispersion of the impulse conduction along the peripheral nerve. Curves 1–2 are obtained during peripheral magnetic stimulation at the lumbar level, curves 3–4 — during TMS over the motor cortex. Scan is 10 ms/division, gain is 1 mV/division.

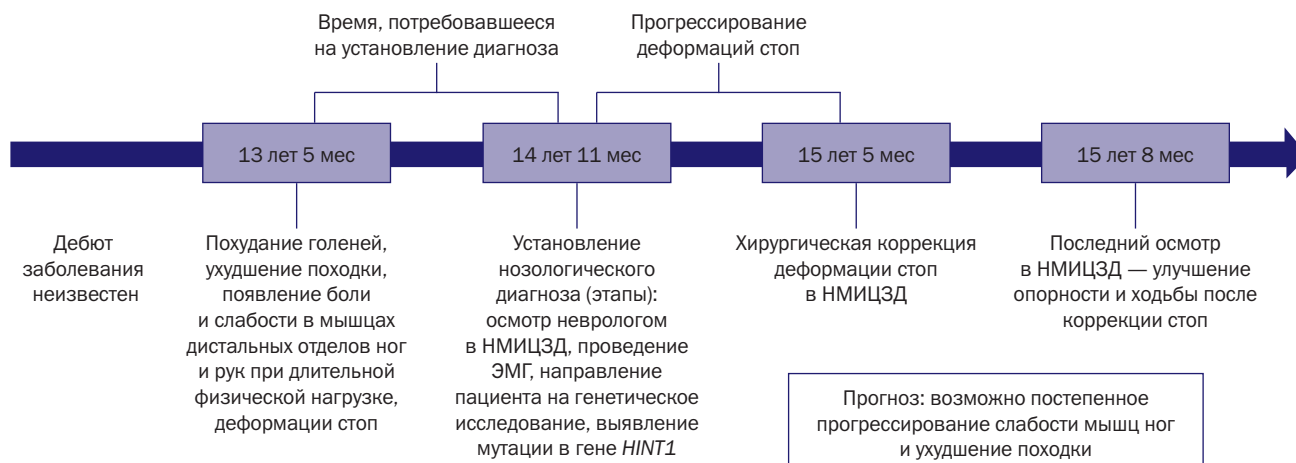
валом 1 мес) тройной артродез обеих стоп. Повторно ребенок осмотрен в возрасте 15 лет 8 мес после консолидации зон артродеза, снятия металлофиксаторов, гипсовых повязок и проведения комплексной реабилитации.

За прошедшее время (9 мес) жалобы на боль в стопах при ходьбе уменьшились, деформации стоп в значительной степени устранены, походка стала более устойчивой, ребенок ходит на большие расстояния. Однако отмечается нарастание мышечной слабости в дистальных отделах ног (до 3 баллов из 5 по MRC) и мышцах обеих кистей (до 4 баллов из 5), гипотрофии мышц голени, тенара, гипотенара. Стали более выраженными проявления нейромиотонии (рис. 4). Пациент продолжает получать систематическую физическую реабилитацию (индивидуальную и групповую лечебную физическую культуру, массаж), использует индивидуальные стельки и ортопедическую обувь с высокой жесткой фиксацией голеностопного сустава во время ходьбы. От назначения специфической лекарственной терапии (антиэпилептических и антиаритмических препаратов), учитывая умеренную выраженность симптомов и побочные эффекты препаратов, в настоящее время решено воздержаться.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье представлено первое в России описание клинического случая аутосомно-рецессивной периферической нейропатии с нейромиотонией (ARAN-NM), подтвержденного мутацией *c.110G>C*, *p.R37P* в экзоне 01 гена *HINT1* в гомозиготном состоянии. Указанная мутация была описана ранее [4, 9]. В центральном и юго-восточном регионах Европы и Турции известно 48 семей-носителей мутации

Рис. 4. Пациент К.: хронология течения болезни
Fig. 4. Patient K.: Chronology of the disease course



Примечание. НМИЦЗД — Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, ЭМГ — электромиография.
Note. НМИЦЗД — National Scientific and Practical Center of Children's Health, ЭМГ — electromyography.

p.R37P в гене *HINT1*. Реже встречается мутация *p.H112N*, обнаруженная в 5 семьях из Италии, Турции, Болгарии и Португалии, и мутация *p.C84R*, описанная в 4 семьях из Бельгии [13]. В нашем случае родители пациента не состояли в близком родстве и происходили из семей, проживавших в центрально-европейской части России.

Ген *HINT1* расположен на хромосоме 5q31.1 и кодирует нуклеотидсвязывающий белок 1 с гистидиновыми триадами (histidine triad nucleotide binding protein 1). Данный белок присутствует во всех тканях человеческого организма, но его наибольшая экспрессия характерна для головного и спинного мозга [9, 25, 26]. В результате экспериментальных исследований установлено, что большинство известных мутаций в гене *HINT1* относятся к мутациям, приводящим к преждевременной терминеции трансляции и, как следствие, к частичной потере функции белка [9]. Наиболее подробно структура и функции белка *HINT1* описаны в недавнем обзоре К. Peeters [13], однако его роль в периферической нервной системе по-прежнему недостаточно изучена ни в норме, ни при мутациях, вызывающих ARAN-NM.

В первых публикациях о периферической нейропатии с нейромиотонией, ассоциированных с мутациями в *HINT1*, случаи были представлены аксональной, моторной (в большей степени, чем сенсорной) полинейропатией, начинающейся на первом десятилетии жизни и сопровождающейся нейромиотонией (более выраженной в руках) и нейромиотоническими разрядами на игольчатой ЭМГ [4, 9, 27]. В дальнейшем клиническая картина заболевания была дополнена за счет данных о новых случаях с поздним (после 28 лет) проявлением симптомов [7], асимметричным поражением нервов и мышц конечностей [28, 29], исключительно моторной дистальной нейропатией (dNMN) без нейромиотонии [7, 30].

В нашем случае также наблюдались типичные картина и развитие заболевания: начало на первом десятилетии жизни, жалобы на моторную неловкость, слабость и мышечную скованность в дистальных отделах ног и рук, прогрессирующие деформации стоп, отсутствие клинически значимых нарушений чувствительности. Как и в наблюдениях N. U. Jerath [28] и M. Rauchenzauner [29],

отмечалась аналогичная асимметрия клинических проявлений с преобладанием слабости и деформации в дистальных отделах левой ноги, что, однако, не сопровождалось соответствующей асимметрией показателей ЭМГ.

Нейромиотония — отличительный признак заболевания, описан у 70–80% пациентов [13], в остальных случаях данный симптом либо остается вне поля зрения врача при осмотре, либо еще не проявляется в полной мере в связи с небольшим сроком течения заболевания. Это мы и наблюдали у нашего пациента: при первом осмотре объективные симптомы нейромиотонии и соответствующие жалобы со стороны ребенка были минимальными. Только при детальном расспросе удалось установить, что мальчик испытывает затруднения в расслаблении мышц (особенно кистей рук) после произвольного напряжения, симптомы усугубляются на холоде. Ощущаемые пациентом фасцикуляции и миокимии, заметная гипотрофия мелких мышц кистей и скованность в движениях пальцев, являющиеся информативными симптомами заболевания, присоединились позже, когда диагноз был уже установлен на основании данных генетического исследования. Для больных с мутациями *HINT1* характерна миотония, ассоциированная с произвольным мышечным напряжением, а не перкуSSIONная миотония [4, 9, 27, 30], что отмечалось и у нашего пациента.

Для пациентов с ARAN-NM типично развитие вторичных ортопедических деформаций стоп (эквинусных, эквино-варусных, эквино-половарусных, укорочения ахиллова сухожилия) [4, 9], контрактур пальцев кисти (в течение нескольких лет после формирования деформаций стоп) [13], сколиоза (у 1/3 больных) [4, 28]. Для профилактики и коррекции деформаций используют регулярные физические упражнения, массаж, ношение ортезов и/или ортопедической обуви. При формировании стойких контрактур и болевого синдрома прибегают к хирургической коррекции: мягкотканым операциям (удлинению апоневроза стопы, сухожилий мышц голени), остеотомии костей стопы, стабилизирующим суставам операциям (тройному артродезу) [4, 27, 30, 31]. В нашем случае степень костных деформаций, появление боли в стопах, прогрессирующие нарушения ходьбы и доста-

точный возраст пациента позволили прибегнуть к стабилизирующей операции тройного артродеза со значительным положительным эффектом.

Выявленное у нашего пациента умеренное повышение активности креатинфосфокиназы также часто встречается при данном заболевании [9, 28] и, по-видимому, связано как с хронической нейрогенной мышечной атрофией, так и с проявлениями нейромииотонии [14].

Характерными ЭМГ-изменениями при ARAN-NM принято считать признаки аксональной полинейропатии: либо моторно-сенсорной (у 66% пациентов [4, 9]), либо чисто моторной (у 34% [7, 9, 30]). Скорости распространения возбуждения практически не изменяются или незначительно снижаются, амплитуды проведения снижены. Снижение скорости распространения возбуждения, блоки проведения, временная дисперсия не характерны.

При проведении игольчатой ЭМГ регистрируются потенциалы двигательных единиц повышенной амплитуды и синхронизации; их рекрутирование снижено. Как в проксимальных, так и в дистальных мышцах регистрируются нейромииотонические разряды, как спонтанные, так и провоцируемые движением иглы или произвольным мышечным усилием, фибрилляции и фасцикуляции, дуплеты и триплеты разрядов с нерегулярной частотой [4, 9, 29]. Клинически указанные феномены могут проявляться в виде миокимий. Однако следует помнить, что типичные нейромииотонические разряды могут отсутствовать у 20–30% пациентов с ARAN-NM или возникать на более поздних стадиях заболевания, что затрудняет дифференциальную диагностику [4, 27, 30].

В нашем случае результаты ЭМГ также были не столь показательны. Наряду с незначительным снижением амплитуд в исследованных нервах было зарегистрировано увеличение латентности моторных ответов, а также скорости распространения возбуждения по моторным и сенсорным нервам ног. Это в совокупности с текущими денервационно-реиннервационными изменениями при игольчатой ЭМГ свидетельствовало о наличии у ребенка полинейропатии, однако суждение о форме заболевания было неоднозначным. Кроме того, отсутствие выраженных клинических признаков нейромииотонии и единственный зарегистрированный комплексный повторяющийся разряд при игольчатой ЭМГ, отсутствие предшествующего опыта ведения пациентов с ARAN-NM, а также спорадичность данного случая в семье затрудняли однозначную классификацию формы ШМТ. В связи с этим было решено провести расширенную молекулярно-генетическую диагностику — секвенирование экзона, что позволило подтвердить этиологию заболевания.

Таким образом, учитывая особенности клинической картины ARAN-NM, возможные трудности с выявлением типичных симптомов и электрофизиологических изменений на ранних стадиях заболевания и у пациентов младшего возраста, на основании собственного наблюдения и известных в настоящее время данных [13] могут быть выделены следующие диагностические критерии для ARAN-NM:

- 1) клинические проявления:
 - дебют заболевания на 1–2-м десятилетии жизни;
 - аутосомно-рецессивный или спорадический случай;
 - признаки дистальной (преимущественно моторной или исключительно моторной) нейропатии с медленно прогрессирующими нарушениями походки и деформациями стоп;
 - возникновение на ранней стадии гипотрофии мышц кистей рук и сгибательных контрактур пальцев;
 - наличие симптомов нейромииотонии (отсутствие не является критерием исключения);

- 2) этническая принадлежность: распространенность заболевания среди выходцев из стран центральной и восточной Европы или Турции;
- 3) лабораторно-инструментальные данные:
 - повышение активности креатинфосфокиназы (в среднем в пределах 5 норм);
 - признаки аксональной сенсомоторной или исключительно моторной полинейропатии по данным стимуляционной ЭМГ;
 - регистрация нейромииотонических и миокимических разрядов на игольчатой ЭМГ;
- 4) молекулярно-генетическое исследование: наличие мутаций в гене *HINT1*.

Специфического лечения ARAN-NM не разработано. Помимо описанной выше симптоматической коррекции двигательных нарушений и ортопедических деформаций, предпринимаются попытки медикаментозного уменьшения выраженности проявлений нейромииотонии. Описано относительно успешное применение антиэпилептических препаратов — блокаторов натриевых каналов дифенилгидантоина (фенитоина) и карбамазепина, а также антиаритмических препаратов (токаинида) [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутосомно-рецессивная периферическая нейропатия с нейромииотонией (ARAN-NM), несмотря на относительно недавнее описание, имеет широкое распространение в европейской популяции, характерные клинические и электрофизиологические признаки и верифицированную молекулярно-генетическую основу. Учет этих данных, а также применение вышеописанного алгоритма позволит сузить диагностический и генетический поиск в группе пациентов с плохо дифференцируемыми dHMN/ШМТ2. Описание первого российского случая ARAN-NM, подтвержденного молекулярно-генетическими методами, не только расширяет представления о территориальной распространенности и фенотипических особенностях заболевания, но и дополняет немногочисленные данные об электрофизиологических изменениях и клиническом течении данной патологии у детей на этапе раннего и неполного проявления симптомов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О. А. Ключкова и А. Л. Куренков — получение гонораров за проведение лекций и обучающих семинаров от компаний ООО «Ипсен», ООО «Аллерган СНГ САРЛ», а также за проведение клинического исследования от ООО «Мерц Фарма».

А. М. Мамедьяров — получение гранта для посещения научного мероприятия от ООО «Ипсен».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Olga A. Klochkova and Alexey L. Kurenkov — receiving fees from Ipsen LLC, Allergan CIS SARL LLC for conducting lectures and training seminars, as well as from Merz Pharma LLC for conducting a clinical trial.

Ayaz M. Mamedyarov — receiving a grant to attend a scientific event from Ipsen LLC.

The other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

ORCID

О.А. Клочкова <http://orcid.org/0000-0002-4079-3450>

А.Л. Куренков <http://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

Н.В. Журкова <http://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

К.В. Савостьянов <http://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

И.С. Жанин <http://orcid.org/0000-0003-1423-0379>

А.М. Мамедьяров <http://orcid.org/0000-0003-0818-6906>

И.М. Тардова <http://orcid.org/0000-0002-5875-568X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Говбах И.А. Современные подходы диагностики наследственных мото-сенсорных нейропатий // *ScienceRise*. — 2015. — Т. 3. — № 4 — С. 43–53. [Govbakh IA. Modern approaches to diagnostics of hereditary motor-sensory neuropathy. *ScienceRise*. 2015;3(4)43–53. (In Russ).] doi: 10.15587/2313-8416.2015.39134
2. Reilly MM, Murphy SM, Laura M. Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(1):1–14. doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00324.x.
3. Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol*. 2011;69(1):22–33. doi: 10.1002/ana.22166.
4. Lassuthova P, Brozkova DS, Krutova M, et al. Mutations in HINT1 are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an underdiagnosed symptom. *Neurogenetics*. 2015;16(1):43–54. doi: 10.1007/s10048-014-0427-8.
5. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):654–667. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70110-3
6. Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(12):1304–1314. doi: 10.1136/jnnp.2008.158295.
7. Zhao H, Race V, Matthijs G, et al. Exome sequencing reveals HINT1 mutations as a cause of distal hereditary motor neuropathy. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(6):847–850. doi: 10.1038/ejhg.2013.231.
8. Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, Reilly MM. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):6–14. doi: 10.1136/jnnp-2011-300952.
9. Zimon M, Baets J, Almeida-Souza L, et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet*. 2012;44(10):1080–1083. doi: 10.1038/ng.2406.
10. Aminkeng F. HINT1 mutations define a novel disease entity — autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia. *Clin Genet*. 2013;83(1):31–32. doi: 10.1111/cge.12030.
11. Mertens HG, Zschocke S. [Neuromyotonia. (In German).] *Klin Wochenschr*. 1965;43(17):917–925. doi: 10.1007/BF01712058
12. Lance JW, Durke D, Pollard J. Neuromyotonia in the spinal form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Exp Neurol*. 1979;16:49–56.
13. Peeters K, Chamova T, Tournev I, Jordanova A. Axonal neuropathy with neuromyotonia: there is a HINT. *Brain*. 2017;140:868–877. doi: 10.1093/brain/aww301.
14. Hahn AF, Parkes AW, Bolton CF, Stewart SA. Neuromyotonia in hereditary motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(3):230–235. doi: 10.1136/jnnp.54.3.230.
15. Black JT, Garcia-Mullin R, Good E, Brown S. Muscle rigidity in a newborn due to continuous peripheral nerve hyperactivity. *Arch Neurol*. 1972;27(5):413–425. doi: 10.1001/archneur.1972.00490170045007
16. Auger RG, Daube JR, Gomez MR, Lambert EH. Hereditary form of sustained muscle activity of peripheral nerve origin causing generalized myokymia and muscle stiffness. *Ann Neurol*. 1984;15(1):13–21. doi: 10.1002/ana.410150104.
17. McGuire SA, Tomasovic JJ, Ackerman N. Hereditary Continuous Muscle-Fiber Activity. *Arch Neurol*. 1984;41(4):395–396. doi: 10.1001/archneur.1984.04050160057016
18. Grund G. [Zur Frage des Vorkommens erworbener Myotonie. (In German).] *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1911;42(1–2):110–127. doi: 10.1007/bf01649723.
19. Grund G. [Über genetische Beziehungen zwischen Myotonie, Muskelkrämpfen und Myokymie. (In German).] *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1938;146(1–2):3–14. doi: 10.1007/bf01762426.
20. Gamstorp I, Wohlfart G. A syndrome characterized by myokymia, myotonia, muscular wasting and increased perspiration. *Acta Psychiatr Scand*. 1959;34(2):181–194. doi: 10.1111/j.1600-0447.1959.tb07573.x.
21. Vasilescu C, Alexianu M, Dan A. Neuronal type of Charcot-Marie-Tooth Disease with a syndrome of continuous motor unit activity. *J Neurol Sci*. 1984;63(1):11–25. doi: 10.1016/0022-510x(84)90105-9.
22. Zimon M, Battaloglu E, Parman Y, et al. Unraveling the genetic landscape of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathies using a homozygosity mapping approach. *Neurogenetics*. 2014;16(1):33–42. doi: 10.1007/s10048-014-0422-0.
23. Мальмберг С.А., Куренков А.Л. Аксональная моторная полиневропатия с гиперактивностью двигательных единиц // *Неврологический журнал*. — 2002. — Т. 7. — № 6 — С. 28–33. [Mal'mberg SA, Kurenkov AL. Aksonal'naya motornaya polinevroptiya s giperaktivnost'yu dvigatel'nykh edinit. *Journal of neurology*. 2002;7(6):28–33. (In Russ).]
24. Никитин С.С., Куренков А.Л. Методические основы транскраниальной магнитной стимуляции в неврологии и психиатрии. — М.: «ИПЦ Миска»; 2006. — С. 160–166. [Nikitin SS, Kurenkov AL. Metodicheskie osnovy transkraniyal'noi magnitnoi stimulyatsii v nevrologii i psikiatrii. Moscow: Maska; 2006. p. 160–166. (In Russ).]
25. Barbier E, Zapata A, Oh E, et al. Supersensitivity to amphetamine in protein kinase-C interacting protein/HINT1 knockout mice. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(8):1774–1782. doi: 10.1038/sj.npp.1301301.
26. Liu Q, Puche AC, Wang JB. Distribution and expression of protein kinase C interactive protein (PKCι/HINT1) in mouse central nervous system (CNS). *Neurochem Res*. 2008;33(7):1263–1276. doi: 10.1007/s11064-007-9578-4.
27. Caetano JS, Costa C, Baets J, et al. Autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia: a rare entity. *Pediatr Neurol*. 2014;50(1):104–107. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.028.
28. Jerath NU, Shy ME, Grider T, Gutmann L. A case of neuromyotonia and axonal motor neuropathy: a report of a HINT1 mutation in the United States. *Muscle Nerve*. 2015;52(6):1110–1113. doi: 10.1002/mus.24774.
29. Rauchenzauner M, Fruhwirth M, Hecht M, et al. A novel variant in the HINT1 gene in a girl with autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia: thorough neurological examination gives the clue. *Neuropediatrics*. 2016;47(2):119–122. doi: 10.1055/s-0035-1570493.
30. Boaretto F, Cacciavillani M, Mostacciolo ML, et al. Novel loss-of-function mutation of the HINT1 gene in a patient with distal motor axonal neuropathy without neuromyotonia. *Muscle Nerve*. 2015;52(4):688–689. doi: 10.1002/mus.24720.
31. Вавилов М.А., Бландинский В.Ф., Громов И.В. и др. Артродезирующие операции у детей старше 10 лет с деформациями стоп различной этиологии // *Гений ортопедии*. — 2016. — № 3 — С. 35–38. [Vavilov MA, Blandinskii VF, Gromov IV, et al. Arthrodesing surgeries in children above 10 years of age with feet deformities of various etiologies. *Genij ortopedii*. 2016;(3):35–38. (In Russ).] doi: 10.18019/1028-4427-2016-3-35-38.