



THE EFFECTIVENESS OF THERAPY FOR HEREDITARY MOTOR NEURONAL NEUROPATHY IN CHILDREN: CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS

S.U. Berdibaeva¹, Y.N. Madjidova²

¹Independent PhD Applicant in Nervous Diseases, Tashkent Pediatric Medical Institute

²Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Nervous Diseases of the Tashkent Pediatric Medical Institute

ABSTRACT

Hereditary motor-sensory neuropathies belong to a heterogeneous group of diseases characterized by damage to peripheral nerves, leading to early disability and a decrease in the quality of life. Diagnosis of the disease largely depends on medical genetic counseling and prenatal DNA diagnostics.

Currently, 60 genes responsible for the development of hereditary motosensory neuropathies have been mapped. However, a clinically diagnosed diagnosis using expensive DNA diagnostics is not always confirmed by molecular genetic testing.

KEYWORDS: calcium, magnesium, phosphorus, axonal, within control, varus or valgus.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ МОТОНЕЙРОННОЙ НЕЙРОПАТИИ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО- БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

С.У. Бердибаева,

Самостоятельный соискатель PhD по нервным болезням, Ташкентский Педиатрический
Медицинский Институт

Я.Н. Маджидова,

д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Ташкентского Педиатрического
Медицинского Института

Аннотация: Наследственные мотосенсорные neuropathies относятся к гетерогенной группе заболеваний, характеризующихся поражением периферических нервов, приводящей к ранней инвалидизации и снижению качества жизни. Диагностика заболевания в значительной мере зависит от медико-генетического консультирования и пренатальной ДНК-диагностике.

В настоящее время картировано 60 генов, ответственных за развитие наследственных мотосенсорных neuropathies. Однако не всегда клинически поставленный диагноз с помощью дорогостоящей ДНК диагностики подтверждается молекулярно-генетическим тестированием.

Ключевые слова: кальций, магний, фосфор, аксональный, в пределах контроля, варус или вальгус.



Актуальность. Клиническая картина заболеваний включает прогрессирующую мышечную слабость и атрофию дистальных мышц конечностей, гипо- и арефлексию, частую деформацию стоп по типу pes cavus, сенсорный дефицит.

Как правило, в зависимости от скорости распространения возбуждения по срединному нерву принято различать 2 типа наследственных мотосенсорных нейропатий: I (димиелинизирующий, при скорости проведения возбуждения ≤ 38 м/с) и II (аксональный, в пределах контроля). Выделяют еще и промежуточный тип при скорости проведения возбуждения по срединному нерву от 25 до 45 м/с.

Так как в процессе биосинтеза многих аминокислот требуются некоторые элементы периодической системы Менделеева (кальций, магний, фосфор), которые характеризуются энергоемкостью и высокими проникающими способностями в тела нейронов за счет лиганд-опосредованного взаимодействия рецепторов и сайтов для кооперации этих микроэлементов, то логично предположить, что данные элементы должны поступать в организм в ионной форме, так как именно в составе комплексонов они и приобретают свои свойства. Так как этиопатогенетический механизм влияния этих микроэлементов при наследственной мотосенсорной нейропатии не до конца изучен, это и послужило актуальностью проведенного исследования.

Цель исследования. Оценить влияние некоторых микроэлементов (кальций, магний, фосфор) на возможность возникновения наследственных мотосенсорных нейропатий у детей.

Материалы и методы исследования. Для осуществления поставленной цели были проанализированы результаты лечения 100 больных с различными вариантами периферических нейропатий. Данное исследование является когортным проспективным методом исследования. Контрольную группу составили 30 совершенно здоровых детей без наследственной патологии.

Основную группу разделили на 2 подгруппы: 65 детей с наследственной мотосенсорной нейропатией и 35 детей с осложнениями периферических нейроинфекций. Возраст больных детей составил от 5 до 14 лет. Средний возраст составил $9,0 \pm 4,5$ лет. Группы наблюдения были сопоставимы по поло-возрастным характеристикам и количеству человек ($p \leq 0,05$).

Родители всех детей подписали письменное информационное согласие на участие в эксперименте.

Методы исследования включали исследование клинико-неврологической симптоматики, биохимических методов исследований и статистических методов исследований.

Клинико-неврологический метод исследования включал оценку передвижения по шкалам GMFCS (Gross Motor Function Classification System) – Система оценки больших моторных функций, FMS (Functional Motor Scale) – Функциональная шкала двигательной активности. Динамику улучшения за больными детьми осуществляли через 3,6, 12 мес.

Стандартное неврологическое исследование включало: исследование мышечного тонуса, мышечной силы, включая стойку и ходьбу на носках и пятках, исследование сухожильных рефлексов с помощью неврологического молоточка.

Биохимическое исследование проводили на оборудовании Dirui CS-300B, которая характеризуется производительностью до 300 тестов в час. Обследование включало исследование кальция, магния и фосфора, а также содержание АЛТ (аланин-трансаминазы), АСТ (аспартат-трансаминазы), КФК (креатинфосфокиназы), ЛДГ (лактатдегидрогеназы) и щелочной фосфатазы у больных детей до и после проведенной терапии и сравнивалась со здоровыми детьми.

Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Стьюдента-Фишера с учетом параметра равенства дисперсий. В качестве характеристики границ ожидаемых отклонений рассчитывался 95% доверительный интервал.

Также использовался критерий Вилконсона для межгрупповых сравнений значимости и критерий Манна-Уинни при несвязанных выборках. Критический уровень значимости тестов определен при $p \leq 0,05$.

Результаты исследований. Клиническая картина выраженности неврологического дефицита представлена в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от клинической картины и манифестации заболеваний.

Характеристика	Пациенты с наследственными мотосенсорными нейропатиями, n (%)	Пациенты с осложнениями нейроинфекций, n (%)
Общее число пациентов с проксимальной слабостью рук и ног	8 (12,3)	17 (48,57)
Общее число	57 (87,7)	18 (51,43)



пациентов с дистальной слабостью рук и ног		
--	--	--

В таблице 2 представлены средние баллы мышечной силы при выполнении стандартного движения.

Таблица 2. Средние баллы мышечной силы при выполнении стандартного движения.

Характеристика	Пациенты с наследственным мотосенсорным нейропатиям и	Пациенты с осложнениями нейроинфекции
Разгибание в локте	4,36	4,76
Сгибание в локте	4,60	4,71
Сгибание пальцев	4,56	3,44
Сгибание запястья	4,60	4,75
Разгибание пальцев	3,52	4,45
Отведение большого пальца кисти	3,63	4,27
Противопоставление большого пальца кисти	3,6	4,32
Разведение пальцев	4,32	3,6
Приведение большого пальца	3,52	4,27
Сгибание бедра	3,84	4,41
Сгибание колена	4,36	4,84
Разгибание колена	3,45	4,72
Подошвенное сгибание стопы	3,55	4,68
Сгибание пальцев стопы	3,48	4,43
Тыльное сгибание стопы	4,45	3,35
Разгибание пальцев	4,1	3,6

Состояние valgus/varus, супинацию и пронацию переднего отдела конечностей приведено в таблице 3. Так как отклонение механической оси является универсальным показателем, которые характеризуют изменения угловых взаимоотношений в суставе (варус или вальгус), независимо от того на каком уровне (бедро или голень) имеется деформация, то нами представилось полезным изучить и данный аспект, результаты которого и представлены в таблице 3.

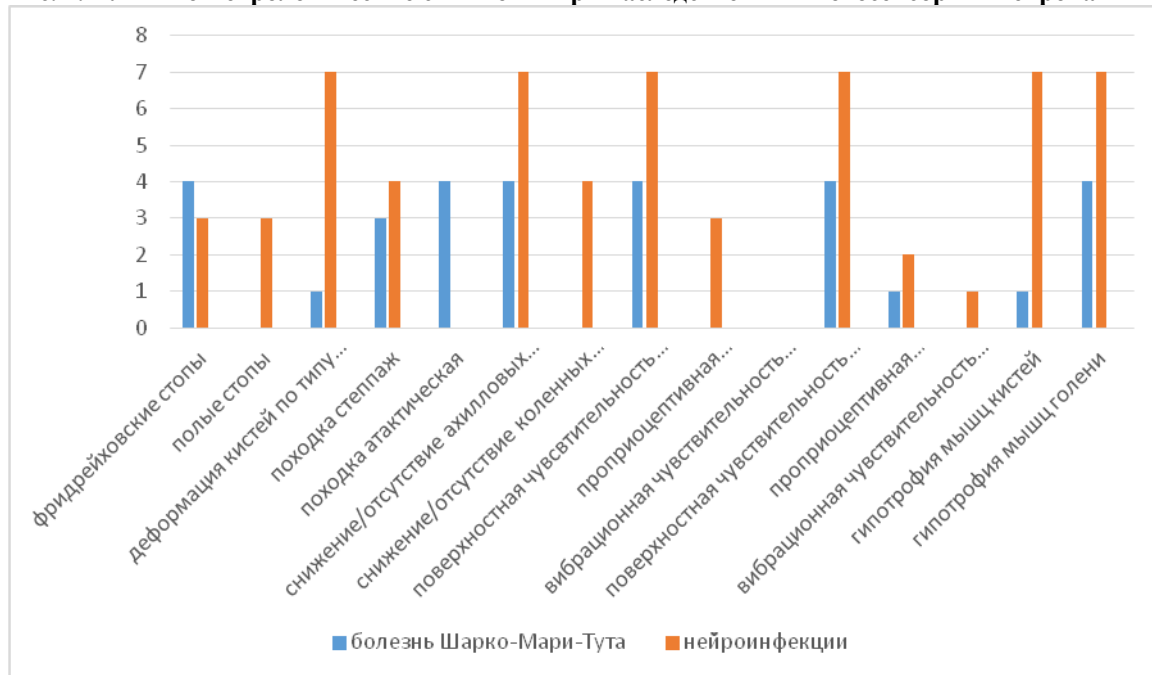
Таблица 3. Отклонение механической оси в латеральную сторону у обследованных детей.

Характеристика	Пациенты с наследственным мотосенсорным нейропатиями	Пациенты с осложнениями нейроинфекцией	Здоровые дети (контроль)
Отклонение оси	3-4 см	3-5 см	4-9,7 см

У всех больных с осложнениями нейроинфекцией (100%) клиническая картина проявлялась моторными нарушениями, которые преобладали над сенсорными, арефлексией или гипорефлексией глубоких рефлексов и слабостью в проксимальной или дистальной мускулатуре, тогда как у детей наследственными мотосенсорным нейропатиями преобладали пациенты с дистальной слабостью. На рис 1. показано распределение больных в зависимости от клиничко-неврологических симптомов заболевания.



Рис. 1. Клинико-неврологические симптомы при наследственных мотосенсорных нейропатиях.



У больных с нейроинфекцией чаще при обследовании выявляли гиперестезию по полиневротическому типу, дорсалгию, что связано с вовлечением спинномозговых корешков.

В клинической картине у всех больных доминировали чувствительные нарушения по полиневротическому типу ($97,6 \pm 2,4\%$) чел. По типам нарушения чувствительности чаще встречалась болевая гиперестезия ($71,4 \pm 7,0\%$), гипоестезия выявлялась у $28,6 \pm 7,0\%$ детей. Парестезии отмечались в $50 \pm 7,7\%$ случаях. Тактильная чувствительность на подошвенной поверхности стоп была снижена у $40,5 \pm 7,6\%$ детей. Изменения со стороны рефлекторной сферы чаще встречались на уровне нижних конечностей ($76,2 \pm 6,6\%$): гипорефлексия – в $84,3 \pm 6,4\%$ случаев, арефлексия – $12,3 \pm 3,6\%$, гиперрефлексия – $3,4 \pm 0,6\%$ случаев.

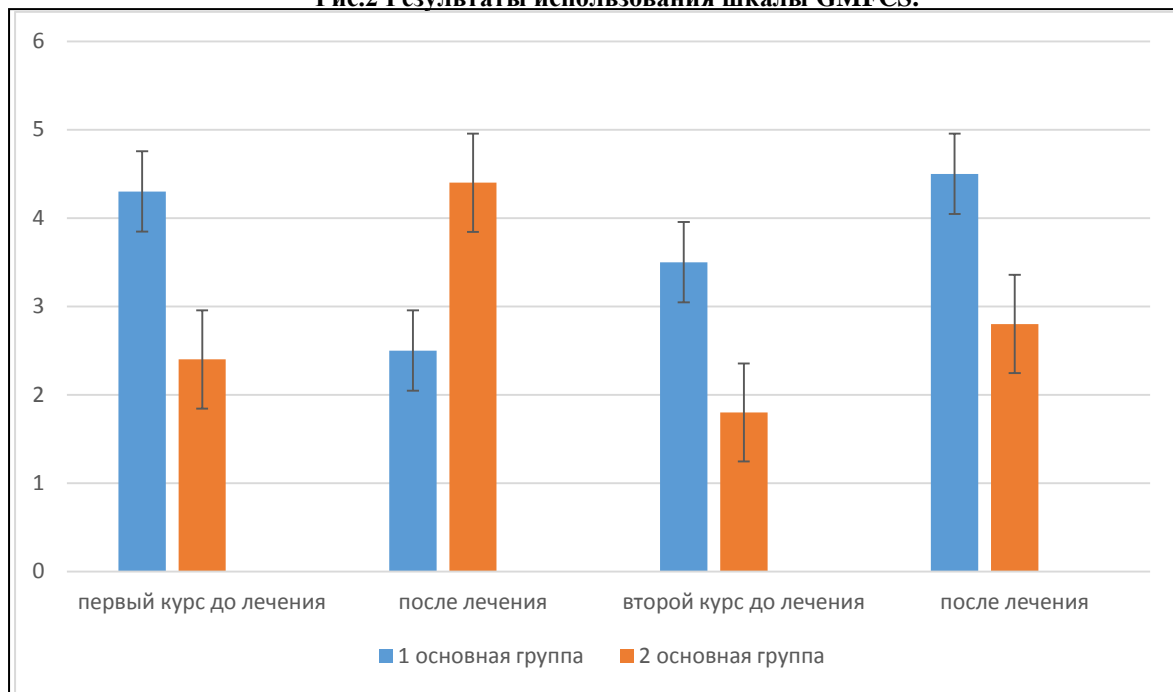
Так как наследственные мотосенсорные нейропатии имеют length-dependent паттерн, так как большинство из них имеют сенситивную атаксию.

Согласно шкале GMFCS статистически значимых различий в уровнях двигательного дефицита между группами мальчиков и девочек отмечено не было ($p \leq 0,05$). 25 детей имели относительно легкий GMFCS (I-II) уровень двигательного дефицита и были способны перемещаться самостоятельно либо с небольшими ограничениями; 35 детей передвигались с поддержкой и вспомогательными приспособлениями (GMFCS III); 40 детям требовалась значительная помощь со стороны для осуществления повседневной деятельности (GMFCS IV-V).

На рис. 2. показано состояние детей до и после терапии согласно шкале GMFCS.



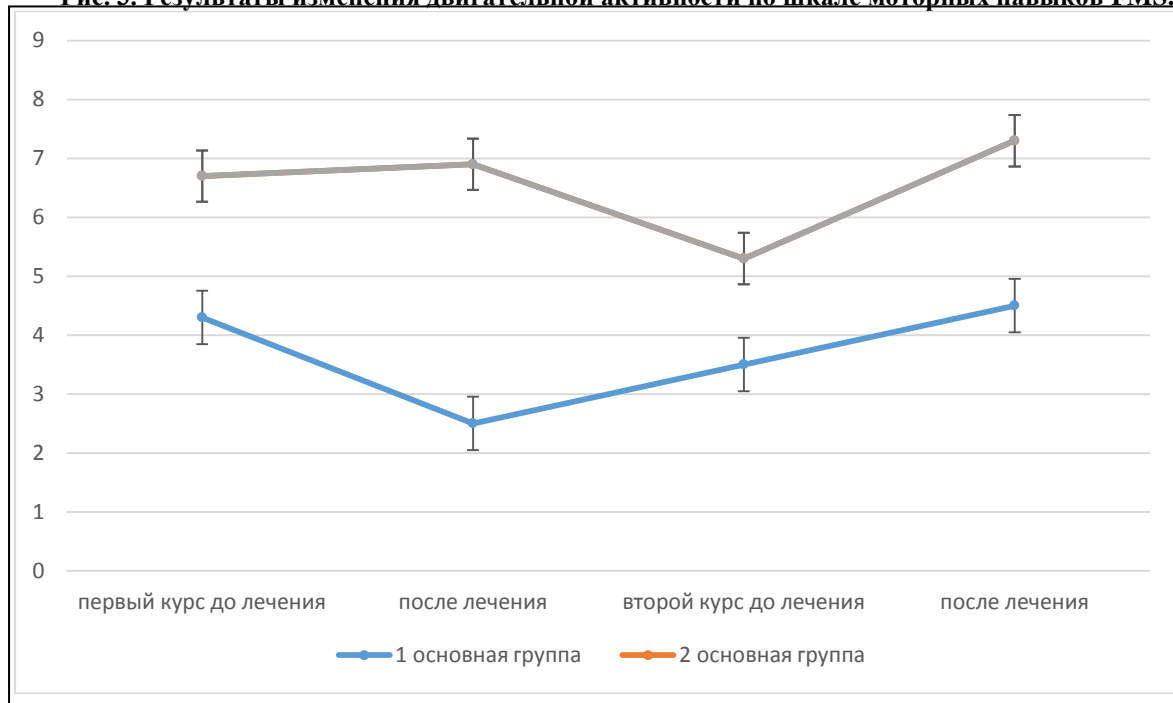
Рис.2 Результаты использования шкалы GMFCS.



Динамика снижения спастичности коррелирует с результатами улучшения мобильности обеих основных групп ($r=0,00135$, $p \leq 0,05$).

На рис. 3. Представлены результаты оценки моторных навыков по шкале FMS

Рис. 3. Результаты изменения двигательной активности по шкале моторных навыков FMS.



В 2 основной группе отмечалось статистически значимое улучшение качества моторных навыков по шкале FMS. Второй курс был также эффективен и привел к дальнейшему значительному улучшению моторных навыков по шкале FMS. Тогда как в 1 основной группе отмечалось лишь некоторое улучшение индекса FMS, повторное прохождение курса не дало значимого улучшения ($p \leq 0,05$).

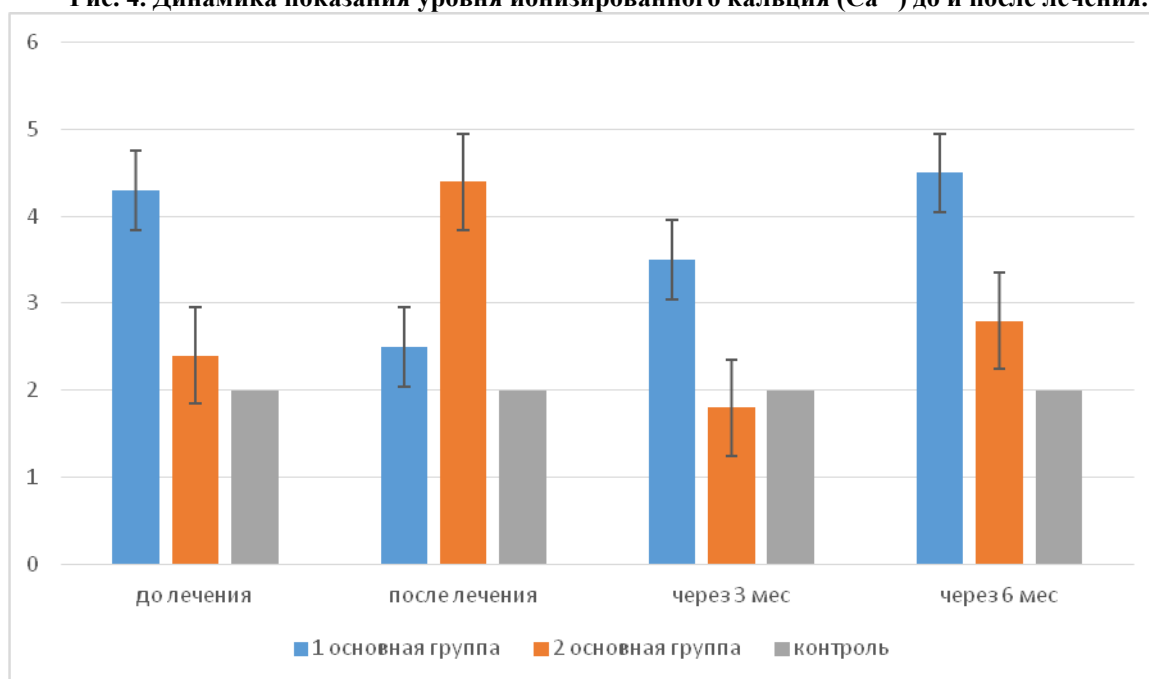


Оценка биохимических методов исследования.

Так как для нормального фолдинга белков необходимы белки-шапероны или белки теплового шока, то из-за мутаций, происходящих при наследственной мотосенсорной нейропатии образуются неправильно свёрнутые белки, которые накапливаются в виде агрегатов и приводят к многим болезням (болезнь Альцгеймера, болезнь Шарко-Мари-Тута), а так как для нормального метаболизма аминокислот необходимы некоторые микроэлементы (кальций, магний, фосфор) и ферменты (креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза), то изучение данных биохимических показателей ценно как с научной, так и практической точки зрения.

На рис 4. Показаны изменения показания уровня кальция до и после этиопатогенетической терапии и сравнение с нормальными значениями.

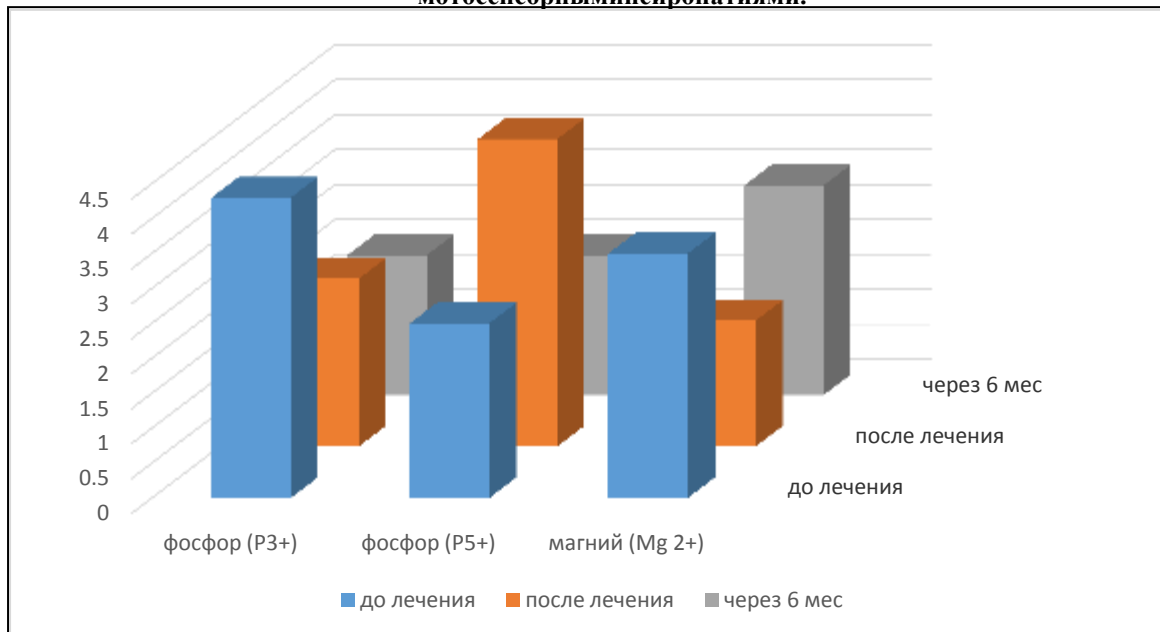
Рис. 4. Динамика показания уровня ионизированного кальция (Ca^{2+}) до и после лечения.



Так как гомеостаз кальция влияет на возбудимость нервных клеток, то динамика данного микроэлемента связана с семейством белков теплового шока – белков-шаперонов. Эта связь обусловлена ионотропным действием кальция на аминокислотную последовательность N-концевого домена кальций-связывающего белка, которые продуцируют астроциты, шванновские клетки и клетки глии. Так как в этиопатогенезе наследственных мотосенсорных нейропатий немаловажное значение имеет и воспаление, то кальций в ионной форме способен активизировать проводящие пути аксонов миелиновых оболочек через RAGE (рецепторы для конечных продуктов гликирования), который представляет собой мультилигандный рецептор клеточной поверхности он является сайтом связывания β -амилоида посредством тау-белка.

Содержание фосфора (P^{5+} или P^{3+}) и магния (Mg^{2+}) связаны с содержанием и накоплением кальция (Ca^{2+}), так как последний обладает способностью аккумулировать минимально необходимые элементы фосфора и магния. Также магний жизненно необходим для деятельности нервных клеток и его содержание может значительно колебаться в зависимости от стадии и формы наследственной мотосенсорной нейропатии (рис. 5).

Рис. 5. Динамика содержания фосфора и магния у больных детей с наследственными мотосенсорными нейропатиями.



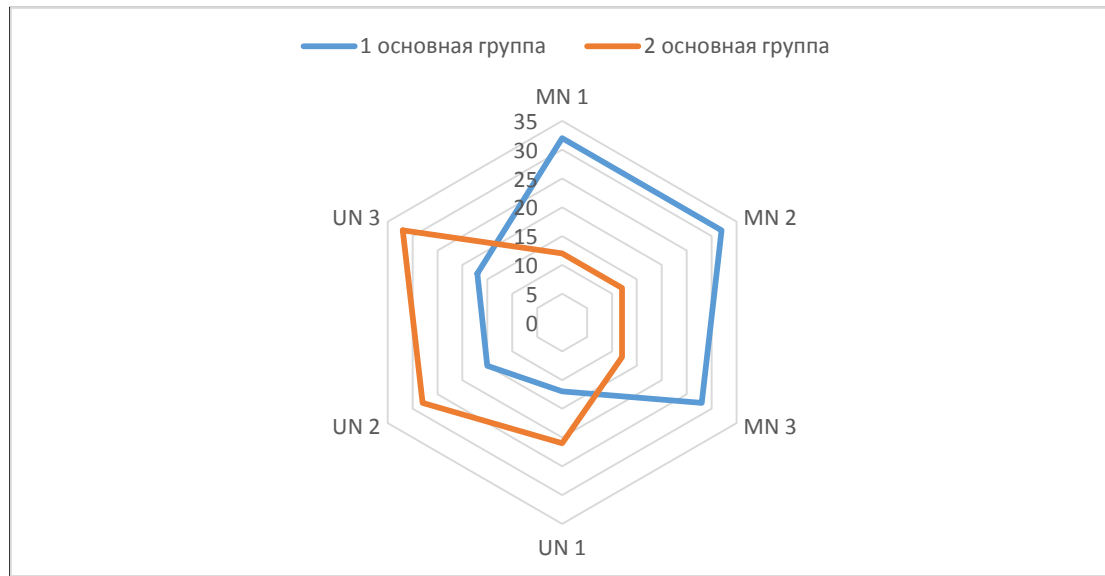
Фосфор (P^{3+}) и (P^{5+}) и магний (Mg^{2+}) являются неорганическими микроэлементами, необходимыми для поддержания нормального состояния нервных клеток. Так, известно, что фосфор в ионной форме способен связываться с кальцием и предотвращать гиперэкспрессию данного микроэлемента с образованием фосфатов кальция. Кроме того, фосфор в ионной форме способен воздействовать на гиперфосфорилированный тау-белок, ассоциированный с микротрубочками диеина, предотвращая гибель нейронов, так как это потеря и является причиной когнитивных нарушений. Фосфор и магний в ионизированной форме способны воздействовать на редокс-опосредованные изменения клеточных сигналов, такие как c-Jun, MAPK (митоген-активированной протеинкиназе), который связывается с NF- κ B (ядерным фактором каппа би) и высвобождает провоспалительные интерлейкины.

Многочисленные исследования, описанные в литературе, сообщают о положительном влиянии физических упражнений на различные функции мозга и благоприятном влиянии на пластичность мозга, облегчая нейродегенеративные, нейроадаптивные и нейропротективные процессы. В частности, физические упражнения увеличивают объем гиппокампа, что связано с усилением ангиогенеза и улучшают когнитивную функцию.

На рис. 6 представлена интервальная оценка площади поперечного сечения у больных детей с наследственными мотосенсорными нейропатиями.



Рис. 6. Интервальная оценка площади поперечного сечения у больных детей с наследственными мотосенсорными нейропатиями (критерий Вилконсона).



В сыворотке крови отмечалось повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) до 200-250 Е/л (при норме 27-170 Е/л) у 88% больных с наследственными мотосенсорными нейропатиями, у 12% больных отмечалось незначительное снижение уровня КФК. Так как креатинфосфокиназа ускоряет фосфорилирование креатина, которое обеспечивает сократительную способность мышц, то его повышение связано с разрушением клеток, содержащие фермент и произошёл выброс КФК в кровь. Всем известно, что КФК ускоряет биохимическую трансформацию аденозинтрифосфата в креатинфосфат, в процессе которого ускоряются энергетические импульсы.

У 90% больных детей с наследственными мотосенсорными нейропатиями соотношение изоферментов КФК ВВ:ВМ:ММ = 0:12:88 (при норме 0:6:94). Такое неравномерное распределение изоферментов объясняется по видимому с недостаточным поступлением в клетки нервной системы неорганических микроэлементов (Ca^{2+} и P^{3+} и P^{5+}), которые участвуют в сократительном аппарате аксонов и дендритов, действуя на миофиламенты и ускоряют аксоплазматический ток шванновских клеток.

Так как креатинфосфокиназа обеспечивает потребность в большом количестве энергии за короткий интервал времени, то его повышение может служить неблагоприятным предиктором возникновения наследственной мотосенсорной нейропатии.

Тем не менее дифференциальный диагноз ставится только на основании генеалогического анализа, возраста дебюта, особенностей клинических проявлений, данных лабораторно-биохимических значений (анализ КФК, ЛДГ, щелочной фосфатазы) и элетронейромиографии, что позволяет определить степень и тяжесть наследственных мотосенсорных нейропатий.

Выводы: Учитывая вышеизложенное, наследственные мотосенсорные нейропатии и нейроинфекции имеют различия в течении воспалительного процесса, что подтверждается особенностью клинической картины, данных объективных и дополнительных (биохимических) методов исследований. На фоне патогенетической терапии и физиотерапевтических реабилитационных мероприятий возможно ограничение степени тяжести наследственной мотосенсорной нейропатии, что особенно актуально в педиатрической неврологии.

Список литературы

1. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy / J.K. Mah [et al.] // *NeuromusculDisord.* - 2014. -V. 24, № 6. - P. 482-491.
2. Adams, D. European Network for TTR-FAP (ATReuNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. / D. Adams, O. Suhr, E. Hund et al. // *Curr Opin Neurol.* 2016. - № 29. - P. - 14-26.
3. Allen, J. Chronic Demyelinating Polyneuropathies. Continuum (Minneapolis). / J. Allen // *Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders.* - 2017.-Vol. 23. №5.- P. - 1310-1331.
4. Balke, M. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy / M. Balke, G. Wunderlich, A. Brunn et al. // *Fortschr Neurol Psychiatr.* - 2016. - Vol. 84. - №12. - P. 756-769.



5. Bourque, P. Autoimmune peripheral neuropathies. / P. Bourque, J. Chardon, R. Massie. // *ClinChimActa*. - 2015. - № 449. P. - 37- 42.
6. Chang, S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in children: a report of four patients with variable relapsing courses. / Chang SJ, Lee JH, Kim SH, et al. // *Korean J Pediatr*. - 2015. - Vol. 58. - № 5. - P. -194-198.
7. Franssen, H. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-part 1: neuroscience. / H. Franssen, D. Straver // *Muscle Nerve*. - 2013. - Vol. 48. № 6. - P. - 851-864.
8. Fridman, V. Inherited Neuropathies Consortium. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross - sectional analysis. / V. Fridman, B. Bundy, M. Reilly et al. // *J NeurolNeurosurgPsychiatry*. - 2015. - Vol. 86. № 8. - P. 873-878.
9. Grimm, A. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies. / A. Grimm, D. Vittore, V. Schubert et al. // *ClinNeurophysiol*. - 2016. - Vol. 127. № 7. - P. 2618-2624.
10. Hanewinkel, R. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population/ R. Hanewinkel, J. Drenthen, M. van Oijen, et al. // *Neurology*. - 2016. - Vol. - 87. - № 18. P. - 1892-1898.
11. Heirbaut, M., Lernyte, F., Martin, E.M., Beelen, S., Sobott, F., Strelkov, S.V., and Weeks, S.D., Specific Sequences in the N-terminal Domain of Human Small Heat Shock Protein HSPB6 Dictate Preferential Heterooligomerization with the Orthologue HSPB1. *JournalofBiologicalChemistry*, 2017.
12. Kollmer, J. Sural nerve injury in familial amyloid polyneuropathy: MR neurography vs clinicopathologic tools. / J. Kollmer, F. Sahn, U. Hegenbart et al. // *Neurology*. - 2017. - Vol. 89. - № 5. - P. - 475 - 484.
13. Lancaster, E. Subtype-specific therapy for autoimmune neuropathies. / E. Lancaster, S. Scherer // *NeurolNeuroimmunolNeuroinflamm*. - 2015. -Vol. 2. - № 5. - P. - 152.
14. Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. / V. H. Lawson, W.D. Arnold // *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014. - Vol. 5. - №10. - P. - 567-576.
15. Léger, J. The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options. / J. Léger, R. Guimarães-Costa, R. IancuFurfoglia // *TherAdvNeurolDisord*. - 2015. - Vol. 8. - № 3. - P. 109-122.
16. Mathey, E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. / E. Mathey, S. Park, R. Hughes et al. // *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. -2015. - Vol. 86. - P. - 973-985.
17. Mazen, M. Multifocal Motor Neuropathy, Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy and Other Chronic Acquired Demyelinating Polyneuropathy Variants. / M. Mazen, M. Dimachkie, J. Richard et al. // *NeurolClin*. - 2013. - Vol. 31. № 2. - P. 533-555.
18. Pan, Y. Hourglass-like constrictions of peripheral nerve in the upper extremity: a clinical review and pathological study. / Y. Pan, S. Wang, D. Zheng et al. // *Neurosurgery*. - 2014. - Vol. 75. - № 1. - P.- 10-22.
19. Pareyson, D. Mitochondrial dynamics and inherited peripheral nerve diseases. / D. Pareyson, P. Saveri, A. Sagnelli, et al. // *Neurosci Lett*. -2015. - Vol. 596. - P.- 66 - 77.
20. Plante-Bordeneuve, V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. / V. Plante-Bordeneuve // *J Neurol*. - 2017.
21. Reilly, M. Charcot-Marie-Tooth disease. / M. Reilly, S. Murphy, M. Laura // *J PeripherNerv Syst*. - 2011. - Vol. 16. № 1. - P. 1-14.
22. Rentzos, M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a 6 year retrospective clinical study of a hospital-based population / M. Rentzos, C. Anyfanti, A. Kaponi et al. // *J. of Clinical Neuroscience*. -2007.-Vol. 14. - P. 229-235.
23. Shimizu, F. Sera from patients with multifocal motor neuropathy disrupt the blood-nerve barrier. // F. Shimizu, M. Mooto, Y. Sano et al. // *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. -2014.- Vol. 85. № 5. -P. 526-537.
24. Tourtellotte, W. Axon transport and neuropathy relevant perspectives on the etiopathogenesis of familial dysautonomia. / W. Tourtellotte // *Am J Pathol*. - 2016. - Vol. 186. - № 3. - P. - 489 - 499.
25. Watson, J. Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management. / J. Watson, P. Dyck // *Mayo Clin Proc*. - 2015. -Vol. 90. - № 7. - P. - 940 - 951.