

Цепов. - СПб: Институт стоматологии, 2001.- 390 с.

Nikolaev A.I. Prakticheskaja terapevticheskaja stomatologija / A.I. Nikolaev, L.M. Cepov. - SPb: Institut stomatologii, 2001. - 390 p.

14. Петрикас А.Ж. Боль после пломбирования корневых каналов зубов / А.Ж. Петрикас, А.П. Овсепян, Л.А. Горева // Новости Дентсплы. - 2002. - №7. - С. 51-55.

Petrikas A.Zh. Bol' posle plombirovaniya kornevyh kanalov zubov / A.Zh. Petrikas, A.P. Ovsepjan, L.A. Goreva // Novosti Dentsply. - 2002. - №7. - P. 51-55.

15. Тронстад Л. Клиническая эндодонтия: Пер. с англ. под ред. проф. Т.Ф.Виноградовой / Л. Тронстад. - М.: Медпресс-информ, 2006.- 288 с.

Tronstad L. Klinicheskaja jendodontija: Per. s angl. pod red. prof. T.F. Vinogradovoj / L. Tronstad. - M.: Medpress-inform, 2006.- 288 p.

16. Alhadainy H.A. Artificial floor technique used for the repair of furcation perforations: a microleakage study / H.A. Alhadainy, Al. Abdalla // J Endodon. -1998. - Vol. 24(1). -P. 33.

17. Arens D.E. Repair of furcal perforations with mineral trioxide aggregate / D.E. Arens, M. Torabinejad // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodon.-1996. -Vol. 82. - P. 84-88.

18. Becking A.G. Complications in the use of sodiumhypochlorite during endodontic treatment / A.G. Becking // Oral Surg. 1991. -71. P. 346-348.

19. Cheung G. Endodontic failures / G. Cheung // Int Dent J.146:131, 1996.

20. Fuss Z. Root perforations: classification and treatment choices based on prognostic factors / Z. Fuss, M. Trope // Endod Dent Traumatol. -1996. - Vol. 12. - P. 255-264.

21. Ingle J.I. Endodontics / J.I. Ingle. - Philadelphia: Lea & Febiger, 1985.

22. Lin L.M. Factors associated with endodontic treatment failures / L.M. Lin, J.E. Skribner, P. Gaengler // J. of Endodontics. - 1992. 18. P. 625-627.

23. Success and Failure in Endodontics: An Online Study Guide//Journal of Endodontics. - 2008. - Vol. 34, Issue 5, Supplement. - P.1-6.

24. Vire D.E. Failure of endodontically treated teeth: Classification and evaluation / D.E. Vire // Journal of Endodontics. 1991, July. - Vol. 17, Issue 7. - P.338-342.

П.И. Гурьева

## БОЛЕЗНЬ ШАРКО-МАРИ-ТУТА: СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

УДК 616-056.7.8

В данной статье рассматриваются классификация и клинические особенности болезни Шарко-Мари-Тута в зависимости от пораженного гена и типа наследования.

**Ключевые слова:** болезнь Шарко-Мари-Тута, классификация, клинические проявления

In this article consider classification and clinical features of Charcot-Marie-Tooth disease depending on the affection gene and inheritance type are presented.

**Keywords:** Charcot-Marie-Tooth disease, classification, clinical features.

**Введение.** Болезнь Шарко-Мари-Тута (Charcot-Marie-Tooth disease) – обширная группа генетически гетерогенных заболеваний периферических нервов, характеризующихся симптомами прогрессирующей полинейропатии с преимущественным поражением мышц дистальных отделов конечностей [6]. Первое клиническое описание заболевания было сделано французскими исследователями J.Charcot, P.Marie (1886) и независимо от них англичанином H. Tooth (1886), которые обозначили их как невральные амиотрофии. Этот термин до настоящего времени используется для обозначения этой группы заболеваний. Однако в соответствии с международной классификацией принят термин «наследственные моторно-сенсорные нейропатии» (НМСН) [5]. Частота всех форм НМСН варьирует от 4,7 до 36 на 100 тыс. населения [10]. Наибольшая распространенность НМСН в Норвегии составила 36 случаев, в Испании – 28,2. Частота на Кипре составила 16, в Сербии – 9,7 [11,17]. Результатом японского исследования является частота

НМСН 10,8. Наименьшая частота зафиксирована в Нигерии – 0,14 на 100 тыс. населения. В России этот показатель в среднем составляет 5,64 с колебаниями от 1,07 до 15,95 [9]. НМСН поражает все расы и национальности без возрастных и гендерных различий, но чаще страдают люди молодого, трудоспособного возраста (20-30 лет). Прогрессирующее течение заболевания с быстрым развитием осложнений и отсутствием эффективного лечения у больных с НМСН приводит к снижению качества жизни и ранней инвалидизации. В семьях,отягощенных по НМСН, профилактика данного наследственного заболевания основывается на медико-генетическом консультировании и пренатальной диагностике [8]. В настоящее время идентифицировано около 30 различных генов, ответственных за формирование фенотипа НМСН. До сих пор описываются новые клинические варианты, а также новые гены, причастные к формированию этой патологии [19].

**Классификация.** За более чем столетний период, прошедший со времени первого описания болезни Шарко-Мари-Тута, многократно менялись взгляды на систематику и нозологическую самостоятельность отдельных вариантов этой группы заболеваний. Созданию новых классификаций в значительной мере способствовало

развитие диагностических методов. Исследованиями Dyck P. и Lambert E., проведенными в 60-х гг. прошлого столетия, показано, что все наследственные полинейропатии на основании данных электрофизиологических и морфологических методов исследования можно четко дифференцировать 2 основных типа НМСН – НМСН I и НМСН II. Тип НМСН I характеризуется, по данным электронейромиографии, значительным снижением скорости проведения импульса по двигательным (СПИ менее 38 м/с) и чувствительным волокнам периферических нервов, а морфологически – сегментарной гипертрофической демиелинизацией нервов с формированием «луковичных головок» («onion bulbs»). Таким образом, НМСН I типа представляет собой демиелинизирующую форму полинейропатии (миелопатию). Напротив, для НМСН типа II характерно первичное поражение аксонов периферических нервов, при этом скорости проведения импульса по периферическим нервам в пределах нормы или умеренно снижены, а на биопсии структура миелина остается сохранной (аксональная форма полинейропатии, или аксонопатия). В качестве порогового значения принят показатель СПИ по двигательной компоненте срединного нерва в 38 м/с. Однако описаны семьи, у пораженных членов которых наблю-

**ГУРЬЕВА Полина Иннокентьевна** – аспирант кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», GurievaPI@yandex.ru.

далась значительная вариабельность этого параметра (от 25 до 45 м/с), это привело к необходимости выделения группы так называемых, промежуточных вариантов НМСН [5,6].

Помимо вышеуказанных двух основных типов моторно-сенсорных полиневропатий, иногда в литературе под рубрикой НМСН выделяют также ряд сравнительно редких синдромов, отличающихся от классического фенотипа Шарко-Мари-Тута теми или иными особенностями клинической картины [1]:

а) НМСН III (синдром Дежерина-Сотта) – характеризуется дебютом симптомов на протяжении первых лет жизни, резко выраженной гипертрофией периферических нервов («гипертрофический неврит»), выраженным снижением скорости проведения импульса по двигательным волокнам (менее 10 м/с), ранней инвалидизацией и нередко наблюдаемым повышением уровня белка в ликворе;

б) НМСН IV (болезнь Рефсума) – самостоятельное заболевание, связанное с нарушением обмена фитановой кислоты, при котором двигательная полиневропатия сочетается с атаксией, ихтиозом и другими симптомами;

в) редкие формы НМСН, характеризующиеся сочетанием преимущественно моторной невропатии с нижним спастическим парезом (НМСН V), атрофией зрительных нервов и глухотой (НМСН VI), пигментным ретинитом (НМСН VII);

г) врожденная гипомиелинизирующая полиневропатия – характеризуется нарушением формирования миелиновой оболочки периферических нервов с рождения, значительным отставанием ребенка в двигательном развитии, резким снижением скорости проведения импульса по периферическим нервам.

Большинство форм (НМСН I и II типа) имеют аутосомно-доминантный тип наследования, значительно меньшее число форм наследуется по аутосомно-рецессивному типу (НМСН III и IV типа), несколько форм имеют X-сцепленное рецессивное (Xq24) и X-сцепленное доминантное наследование (локус Xq13) с промежуточными значениями СПИ (от 30 до 40 м/с) [5]. В настоящее время предложена классификационная структура НМСН, основанная на этиологических различиях (таблица).

**Особенности клинической картины.** Характерным для НМСН являются развитие хронически прогрессирующей слабости и атрофии дистальной мускулатуры ног, угнетение сухожильных

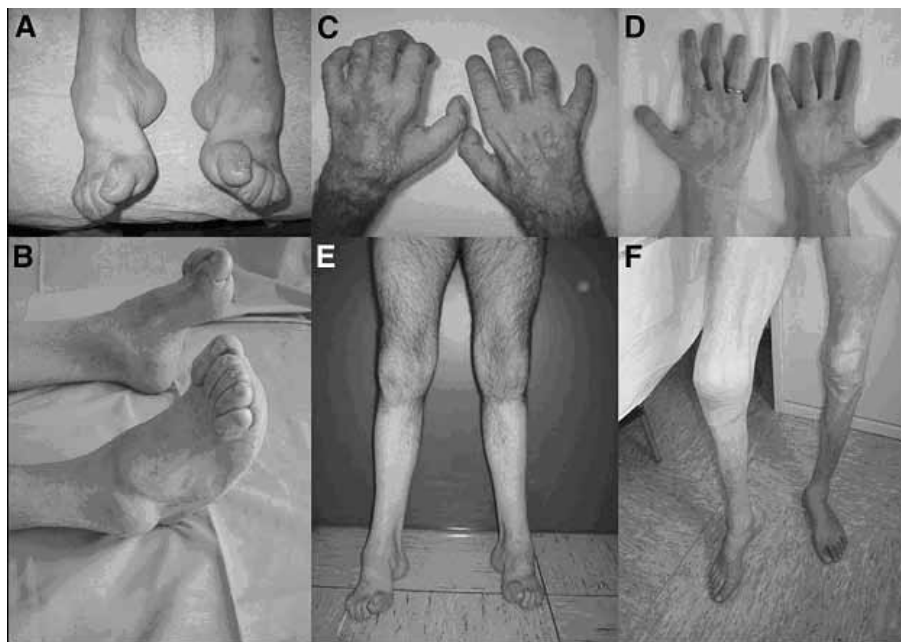
рефлексов (в первую очередь ахилловых), расстройство чувствительности по полиневритическому типу, деформация стоп («стопы Фридрейха»), расстройство походки по типу «степпажа»; на поздней стадии могут присоединиться слабость и атрофия дистальных отделов рук, деформация кистей (рисунок). Рассмотрим основные типы НМСН.

НМСН1 типа. Наиболее распространенной формой является НМСН1А с аутосомно-доминантным типом наследования, которая, по данным исследования Saporta и др. [12] выявля-

на у 55% обследованных пациентов с НМСН. 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 [15]. НМСН1А начинается на 1-м-2-м 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. По мере прогрессирования заболевания походка

#### Современная классификация НМСН [7]

Форма заболевания	Тип наследования	Лocus	Ген
НМСН 1 типа (миелинопатии)			
НМСН1А	АД	17p11.2	PMP22
НМСН1В	АД	1q22-q23	MPZ (Po)
НМСН1С	АД	16p13.1-p12.3	LITAF (SIMPLE)
НМСН1 (НМСН1D)	АД	10q21.1-q22.1	EGR2
НМСН1 (НМСН1Е)	АД	8p21	NEFL
ДСС	АД	8qter	Неизвестен
НМСН 2 типа (аксонопатии)			
НМСН2А	АД	1p35-p36	MFN2
НМСН2А	АД	1p35-p36	KIF1B
НМСН2В	АД	3q13-q22	RAB7
НМСН2С	АД	12q23-q24	неизвестен
НМСН2D	АД	7p14	GAPS
НМСН2Е	АД	8p21	NEFL
НМСН2А	АД	7q11-21	HSPB1 (HSP2)
НМСН2П	АД	12q12-q13.3	Неизвестен
НМСН2	АД	1q22-q23	MPZ
НМСН2L	АД	12q24	HSPB28
Аутосомно-доминантные НМСН промежуточного типа			
DI-НМСНА	АД	10q24.1-q25.1	неизвестен
DI-НМСНВ	АД	19p12-p13.2	DNM2
DI-НМСНС	АД	1p34-p35	YAPS
DI-НМСН	АД	1q2-q23	MPZ
НМСН-Р	АД	3q13.1	Неизвестен
Низкие СПИ	АД	8p23	APHGEF10
НМСН 4 типа (аутосомно-рецессивные миелинопатии)			
НМСН4А	АР	8q13-q21	GDAP1
НМСН4В2	АР	11p15	SBF2 (MTMR13)
НМСН4В1	АР	11q23	MTMR2
НМСН4С	АР	5q23-q33	SH3TC2 (KIAA1985)
НМСН4D	АР	8q24	NDRG1
НМСН4Е	АР	10q21.1-q22.1	EGR2
НМСН4F	АР	19q13.1-q13.3	PRX
CCFDN	АР	18q23-gter	CTDP1
НМСН4G	АР	10q23	Неизвестен
НМСН4H	АР	12p11.1-q13.11	FGD4
НМСН4J	АР	6q21	FIG4
НМСН 4С типа (аутосомно-рецессивные аксонопатии)			
AP-НМСН2А (НМСН4С1)	АР	1q21.2-q21.3	LMNA
AP-НМСН2 (НМСН4С2)	АР	8q21.3	неизвестен
AP-НМСН2В (НМСН4С3)	АР	19q13.3	неизвестен
AP-НМСН2 (НМСН4С4)	АР	8q21	GDAP1
Х-сцепленные НМСН			
НМСН1Х	ХР/ХД	Xq13.1	GJB1 (Cx32)
НМСН2Х	ХР	Xq24-q26	неизвестен
НМСН3Х	ХР	Xp22.2	неизвестен
НМСН4Х	ХР	Xp26-q28	Неизвестен
НМСНХ5	ХР	Xq21.32-q24	PRPS1



Клинические симптомы болезни Шарко-Мари-Тута [22]: A, B – умеренная и грубая деформация стоп при ШМТ 1A, обращает на себя внимание *pes cavus*, куркообразные пальцы и мозоли; C – выраженная гипотрофия мышц рук у мужчины с ШМТ; D – гипотрофия мышц рук у женщины с ШМТХ. Обращает на себя внимание, что мышцы тенара более поражены, чем мышцы гипотенара, предполагается что срединный нерв более вовлечен, чем локтевой нерв; E – пациент с ШМТ1A, обращает на себя внимание *pes cavus*, умеренная гипотрофия ног с уровня нижней трети бедер; F – пациент с поздним дебютом болезни ШМТ2, связанной с мутацией в гене *MPZ*. Выраженная гипотрофия мышц нижних конечностей, нет заметной деформации стоп. Дифференциальная диагностика с приобретенной аксональной полиневропатией является чрезвычайно трудной при отсутствии наследственной отягощенности по невропатии [22]

приобретает характер «петушиной» (степпаж). Чаще первоначально атрофии возникают в мышцах стоп, реже в мышцах голени, нижней трети бедра. Позднее атрофический процесс распространяется на мышцы верхних конечностей по направлению от дистальных отделов к проксимальным. В отдельных случаях атрофический процесс при НМСН1 типа ограничивается селективным поражением дистальных отделов конечностей. Костные деформации стоп расцениваются большинством исследователей как облигатный признак НМСН1 типа. Стопы приобретают полую форму с высоким сводом, иногда в виде «клюшки» или «фридрейховской» полой стопы с высоким сводом и экстензией большого пальца. Вследствие атрофических изменений мышц ноги имеют форму «опрокинутой бутылки», «галифе», «ног аиста». Ограничение объема активных движений, слабость и снижение мышечной силы варьирует в широком диапазоне: от легкого пареза до нижней дистальной параплегии. Ранним симптомом болезни является снижение ахилловых рефлексов, которое наблюдается практически у всех больных. Частым проявлением НМСН 1 типа являются расстройства чувствительности. Больные жалуются на боли различного характера (ноющие, стреляющие, болезненные мышечные сокращения по типу крампи), парестезии. Выявляются изменения как поверхностной, так и глубокой чувствительности. Расстройства поверхностной чувствительности по полиневритическому типу, в виде гипостезий [9].

Существует аллельный вариант НМСН 1A типа – нейропатия со склонностью к параличам от сдавления (НСПС), который возникает в результате делеции гена *PMP22* в области хромосомы 17p11.2-12 [1]. Имеет аутомно-доминантный тип наследования. Заболевание проявляется рецидивирующими парезами периферических нервов, возникающими остро после небольших травм или сдавления. Продолжительность двигательных нарушений колеблется от одного дня до нескольких месяцев, после чего происходит полное восстановление функций. По мере прогрессирования болезни постепенно могут развиваться симметричные или асимметричные амиотрофии в дистальных отделах конечностей, свисающая стопа, угнетение сухожильных рефлексов, «пятнистые» или диффузные расстройства чувствительности, что сближает клиническую картину НСПС с симптоматикой НМСН1 [2].

Другие варианты НМСН1. Достаточно редкий вариант НМСН1В, который составляет от 5 до 7% всех наследственных демиелинизирующих полинейропатий [9]. Он обусловлен мутациями в гене основного белка миелина (*MPZ* – myelin protein zero), картированного на хромосоме 1q22.1 [13]. Для этого варианта характерно значительное снижение СПИ по периферическим нервам (показатели по срединному нерву не превышают 10 м/сек). Мутации в гене *MPZ*, нарушающие адгезивные функции белка приводят к возникновению демиелинизирующей полинейропатии, характеризующейся ранним

началом, выраженными атрофиями и слабостью мышц голени, стоп и кистей и значительным снижением СПИ по периферическим нервам. Следующий вариант демиелинизирующих полинейропатий с аутомно-доминантным типом наследования – 1С обусловлен миссенс мутациями в гене *LITAF*, локализованном на хромосоме 16p13 [20]. Этот вариант встречается крайне редко и не имеет специфических клинических особенностей. Вариант НМСН1Д обусловлен мутациями в гене *EGR2* (early grow response), картированном на хромосоме 10q21-q22 [21]. Мутации в этом гене прекращают экспрессию структурных генов миелина, таких как *MBP* (myelin basic protein) и *MPZ*.

НМСН2 типа. Наиболее распространенным вариантом аксональной НМСН является 2А тип, на долю которого приходится, по оценкам разных авторов, от 12 до 23% всех заболеваний этой генетически гетерогенной группы нейродегенеративной патологии [4]. В подавляющем большинстве случаев причиной развития заболевания являются мутации в гене *MFN2*, картированном в области хромосомы 1p36 [16], и лишь в одной семье из Японии в качестве этиологического фактора рассматривается мутация в гене *KIF1B*, локализованном в том же хромосомном регионе [14]. Особенностью этого генетического варианта, по сравнению с распространенными вариантами демиелинизирующих полинейропатий, является выраженное поражение мышц голени и стоп, при этом стопа редко приобретает форму эквиноварусной или стопы Фридрейха. Чаще



она становится полой или плоской. В большинстве случаев наблюдаются расстройства глубокой чувствительности, в то время как поверхностная чувствительность изменяется не резко. У больных с этим генетическим вариантом описано возникновение нейросенсорной тугоухости и атрофий дисков зрительных нервов [5].

Характерной особенностью НМСН 2В типа, обусловленной мутациями в гене RAB7, является выраженный сенсорный компонент и развитие трофических язв нижних конечностей. При НМСН2D – более отчетливое и раннее вовлечение рук. Остальные варианты аутосомно-доминантных аксональных НМСН встречаются с равной частотой и не имеют особенностей клинических проявлений [1].

НМСН4 типа. Наиболее распространенным вариантом аутосомно-рецессивных НМСН является 4А тип, обусловленный мутациями в гене GDAP1, локализованном на хромосоме 8q13-q21.1 [18]. Для этого варианта характерна ранняя манифестация процесса, которая возникает в возрасте от 1 года до 5 лет, а также распространение процесса на мышцы бедер, в связи с чем при длительности заболевания более 10 лет у больных могут появляться приемы Говерса. Отмечается также выраженная эквиноварусная деформация стоп и деформация кистей по типу «когтистой лапы». Характерной особенностью НМСН 4А типа было раннее выпадение сухожильных рефлексов с нижних и верхних конечностей, а также выраженные расстройства глубокой чувствительности, при длительном отсутствии поверхностной гипестезии [3]. Остальные генетические варианты НМСН 4 типа встречаются крайне редко и описаны в единичных семьях.

Х-сцепленная НМСН. Не менее 90% от всех Х-сцепленных НМСН приходится на долю НМСН1Х. Причиной НМСН 1Х являются мутации в гене GJB1, локализованном на длинном плече Х-хромосомы (Xq13.1). Продуктом этого гена является коннексин 32 [5,6,7]. К настоящему времени идентифицировано более 300 различных мутаций в гене GJB1. Основной тип мутаций – точковые: миссенс- и нонсенс-. В редких случаях выявляются мутации со сдвигом рамки считывания [6]. Мутации в гене GJB1 характеризуются варьирующей экспрессивностью и неполной пенетрантностью у больных женского пола. Впервые семью с невралгической амиотрофией с Х-сцепленным доминантным типом наследования описал Herringham в 1889 г. Заболевание ма-

нифестирует в возрастном интервале от 10 до 35 лет с появления слабости и атрофии мышц дистальных отделов нижних конечностей, приводящей к появлению ступающей походки. По мере прогрессирования заболевания отмечаются вовлечение в процесс межкостных мышц кистей и возникновение деформации стоп по типу «конской», «полой» или эквиноварусной, а кистей – по типу «обезьяньей лапы» или «когтистой лапы». Характерными признаками болезни являются расстройства всех видов чувствительности в области пораженных мышц, а также сухожильная гипо- или арефлексия. Частым клиническим проявлением заболевания бывают тремор пальцев вытянутых рук и фасцикуляции мышц, которые расцениваются рядом авторов как следствие заинтересованности мотонейронов спинного мозга. У 80% больных выявляются признаки сенситивно-мозжечковой атаксии. По данным электронейромиографии выявляется снижение скоростей проведения импульса по двигательным волокнам всех периферических нервов и амплитуды М-ответов, наряду с увеличением дистальных латентных периодов и длительности М-ответов [7].

**Заключение.** Ввиду выраженной гетерогенности наследственных моторно-сенсорных нейропатий при значительном сходстве клинических проявлений возникают значительные трудности при идентификации генетического варианта с использованием дорогостоящих методов ДНК-анализа. Однако учитывая достаточно высокую распространенность отдельных форм наследственной нейропатии и их поздней диагностики в повседневной неврологической практике, необходимо повышение настороженности практикующих врачей (неврологов, педиатров, врачей общей практики) с целью раннего выявления заболевания, когда терапия и реабилитационные мероприятия наиболее эффективны. Это позволит замедлить темпы прогрессирования наследственных нейропатий и улучшить социально-бытовую адаптацию пациентов.

## Литература

1. Иллариошкин С.Н. ДНК-тестирование и медико-генетическое консультирование в неврологии / С.Н.Иллариошкин – 2002. – М.: Медицинское информационное агентство. – 591 с.
2. Иллариошкин С.Н. DNA-testing and medico-genetic consultation in neurology / С.Н.Иллариошкин – 2002. – М.: Medical information agency. – P. 591.
3. Наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления / С.Н. Иллариошкин [и др.] // Неврол. журнал. – 1998. – №4. – С. 8-12.

ошкин [и др.] // Неврол. журнал. – 1998. – №4. – С. 8-12.

Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies / S.N.Illarioshkin [et al.] // Neurol. Magazine. – 1998. – №4. – P. 8-12.

3. Наследственная моторно-сенсорная полинейропатия типа 4А / О.А.Шагина [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2010. – №5. – С. 13-16.

Hereditary motor sensory polyneuropathies type 4A / O.A.Shagina [et al.] // Magazine of Neurology and psychiatry. – 2010. – №5. – P. 13-16.

4. Новый аллельный вариант наследственной моторно-сенсорной нейропатии IIA типа в удмуртской семье / О.А.Шагина [и др.] // Медицинская генетика. – 2007. – №3. – С.33-37.

New allelic variant hereditary motor sensory neuropathia IIA type in the Udmurt family / O.A.Shagina [et al.] // Medical genetics. – 2007. – №3. – P.33-37.

5. Особенности клинических проявлений и алгоритмы молекулярно-генетической диагностики генетически гетерогенных вариантов наследственных моторно-сенсорных полинейропатий / О.А.Шагина [и др.] // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Сборник научных трудов. – 2009. – Вып. 13. – Новосибирск: Альфа Виста Н. – С.183-193.

Features of clinical displays and algorithms of molecular-genetic diagnostics of genetically heterogeneous variants hereditary motor sensory polyneuropathies / O.A.Shagina [et al.] // Molecular-biological technologies in medical practice. The collection of proceedings. — Novosibirsk: the Alpha of Whist H – P, 2009. – V. 13. –183-193.

6. Тибуркова Т.Б. Исследование гена GJB1 в выборке российских больных с наследственной моторно-сенсорной нейропатией типа I / Т.Б.Тибуркова, О.А.Шагина, Е.Л.Дадали // Медицинская генетика. – 2009. – №7. – С. 30-38.

Tiburkova T.V. research of gene GJB1 in sample of the Russian patients with hereditary motor sensory neuropathia type I / T.V.Tiburkova, O.A.Shagina, E.L.Dadali // Medical genetics. – 2009. – №7. – P. 30-38.

7. Шаркова И.В. Наследственная моторно-сенсорная нейропатия IX типа / И.В.Шаркова, Е.Л.Дадали, А.В.Поляков, Н.В.Барышникова // Медицинская генетика. – 2004. – №3. – С. 113-118.

Sharkova I.V. Hereditary motor sensory neuropathia IX type / I.V.Sharkova, E.L.Dadali, A.V.Polyakov, N.V.Baryshnikova // Medical genetics. – 2004. – №3. –P. 113-118.

8. Шнайдер Н.А. Оценка качества жизни больных с наследственной нейропатией Шарко-Мари-Тута в Красноярском крае / Н.А.Шнайдер, Е.В.Глушенко, Е.А.Козулина // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – №2. – С. 57-62.

Schneider N.A. Estimation of quality of life of patients with hereditary neuropathies Charko-Marie-Tooth in Krasnoyarsk region / N.A.Shneider, E.V.Glushenko, E.A.Kozulina // the Bulletin of the Siberian medicine. – 2011. – №2. – P. 57-62.

9. Шнайдер Н.А. Наследственная нейропатия – гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний периферической нервной системы / Н.А.Шнайдер, Е.В.Глушенко // Вестник клинической больницы №51.-2009. С.19-22.

Schneider N.A. Hereditary neuropathia – heterogeneous group of genetically determined diseases of peripheral nervous system / N.A.Shneider, E.V.Glushchenko // the Bulletin of clinical hospital.- 2009. -№51.-P.19-22.

10. Bertonini T. Charcot-Marie-Tooth Disease (Hereditary Motor Sensory Neuropathies) and Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies

/ T.Bertorini, P.Narayanawami, H.Rashed // The neurologist. – 2004. – V.10. – P. 327-337.

11. Charcot-Marie-Tooth Disease in Cyprus: Epidemiological, Clinical and Genetic Characteristics / P.Nicolaou [et al.] // Neuroepidemiology. – 2010. – V.35. – P. 171-177.

12. Charcot-Marie-Tooth Disease Sybtypes and Genetic Testing Strategies / A.S.D.Saporta [et al.] // Ann. Neurol. – 2011. – V.69. – P. 22-33.

13. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P0 gene / K.Hayasaka [et al.] // Nat. Genet. – 1993. – V.5. – P.31-34.

14. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor

KIF1Bbeta / C.Zhao [et al.] // Cell. – 2001. – V.105, №5. – P. 587-597.

15. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A / J.R.Lupski [et al.] // Cell. – 1991. – V. 66. – P. 219-232.

16. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations / K.W.Chung [et al.] // Brain. – 2006. – V.129. – P.2103-2118.

17. Epidemiology of Charcot-Marie-Tooth Disease in the Population of Belgrade, Serbia / J.Mladenovic [et al.] // Neuroepidemiology. – 2011. – V.36. – P. 177-182.

18. Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic

variability, and founder effect / R.Claramunt [et al.] // J Med Genet. – 2005. – V.42. – P.358-365.

19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

20. Mutation of putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C / V.A.Street [et al.] // Neurology. – 2003. – V.60. – P.22-26.

21. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene is associated with hereditary myelinopathies / L.E.Warner [et al.] // Nat. Genet. – 1998. – V.18. – P.382-384.

22. Pareyson D. Clinical and Electrophysiological Aspects of Charcot-Marie-Tooth Disease / D.Pareyson, V.Scafoli, M.Laura // NeuroMolecular Medicine. – 2006. – V.8. – P. 3-22.

И.В. Жуковец

## СИНТЕЗ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы)

УДК 618/2 – 08 (615.357)

В статье представлены современные данные о синтезе стероидных гормонов во время беременности. Особое внимание уделено кортизолу, так как он является ключевым гормоном при осуществлении реакций, обеспечивающих гомеостаз. Показаны современные и информативные методы диагностики уровня гормонов у новорожденных.

**Ключевые слова:** гормоны, беременность, кортизол, пуповинная кровь.

The article presents current data on the synthesis of steroid hormones during pregnancy. Particular attention is paid to cortisol, since it is a key hormone in the implementation of responses to ensure homeostasis. Showing modern and informative methods of diagnosis of hormone levels in newborns.

**Keyword:** hormones, pregnancy, cortisol, umbilical cord blood.

Гормональная регуляция гестационного процесса осуществляется единой функциональной системой мать-плацента-плод. Эндокринная функция каждого звена этой системы самостоятельна и в то же время находится в тесной взаимосвязи друг с другом [7, 8, 16]. Совершенно ясно, что малейший сбой какого-либо этапа будет сказываться на всем процессе в целом.

При физиологически протекающей беременности происходит перестройка всего организма матери, особенно функциональной активности желез внутренней секреции. Происходит повышение уровня тестостерона, кортизола, эстрадиола, прогестерона [6, 8, 11, 14]. В I, II и III триместрах беременности происходит постепенное снижение концентрации фолликулостимулирующего гормона. Отмечено увеличение перед родами продукции глюкокортикоидов, за счет работы надпочечников плода. Повышение катехоламинов и тиреоидных гормонов в третьем триместре стимулирует липолиз в жировой ткани, это обеспечивает энергию, необходимую для дыхания и движения мышц плода [4, 15].

Начиная с 12-14 недели беременности, плацента выполняет гормо-

нальные возможности гипофиза, яичников, надпочечников и ряда других желез внутренней секреции [4, 7, 8, 12]. Она поддерживает адаптационно-приспособительные реакции беременной, способствует выработке хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена и пролактина. Под влиянием плаценты осуществляется превращение андрогенов в эстрогены, происходит синтез прогестерона. Плацента становится источником тропных гормонов. В цитоплазме хориального симпласта на 24-40 неделе беременности обнаруживаются глюкокортикоидные рецепторы [3, 5, 14]. Активность их определяется кортизолом матери, а в родах кортизолом вырабатываемым надпочечниками плода. При изменении концентрации половых гормонов нарушается маточно-плацентарный кровоток, происходят морфофункциональные изменения плаценты, что ведет к истощению гормональной функции фетоплацентарного комплекса, развитию фетоплацентарной недостаточности, гестоза и патологии плода [11].

Процесс образования стероидных гормонов в системе мать-плацента-плод очень сложен и начинается с первого триместра беременности из предшественников холестерина. По данным академика Луценко М.Т. непосредственно с 7 недели беременности в плаценте определяются предшествен-

ники холестерина: мевалоновая кислота, сквален, 7-дегидрохолестерин [4]. Это свидетельствует о наличии уже на ранних этапах развития в плаценте системы, обеспечивающей синтез холестерина. В результате снижения количества субстрата на этапах образования холестерина прогнозируемо будет и уменьшение конечного продукта биосинтеза, непосредственно самого стероида [3, 4, 16].

Первая стадия превращения холестерина в гормоны является общей для всех стероидных молекул. В результате образуется вещество, называемое прегненолон - ключевой промежуточный продукт синтеза стероидных гормонов [3, 5]. Эта стадия контролируется кортикотропином, ангиотензином, серотином и ионами кальция. Осуществление ее происходит в митохондриях. Активность митохондриального десмолазного комплекса определяют два основных механизма: синтез специфического белка и отрицательная обратная регуляция холестерина. После стадии прегненолона возможно расхождение биосинтетических процессов по нескольким направлениям [14]. Прегненолон в свою очередь превращается в прогестерон. В дальнейшем, если прогестерон подвергается гидроксигированию, то образуется кортизол [1, 7].

В основе биологической активности стероидов лежит строгая комплемен-