

Одобрен  
Объединенной комиссией  
по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «5» марта 2020 года  
Протокол №86

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

### **ВРОЖДЕННЫЕ/НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕЙРОПАТИИ (НЕВРОПАТИИ)**

#### **1. ВВОДНАЯЧАСТЬ:**

##### **1.1 Код(ы)МКБ-10:**

<b>МКБ-10</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
G60-G64	Полиневропатии и другие поражения периферической нервной системы
G60	Наследственная и идиопатическая невропатия
G60.0	Наследственная моторная и сенсорная невропатия Болезнь: Шарко-Мари-Тута. Дежерина-Сотта. Наследственная моторная и сенсорная невропатия, типы I-IV Гипертрофическая невропатия у детей Перонеальная мышечная атрофия (аксональный тип) (гипертрофический тип) Синдром Русси-Леви.
G60.1	Болезнь Рефсума
G60.2	Невропатия в сочетании с наследственной атаксией
G60.3	Идиопатическая прогрессирующая невропатия
G60.8	Другие наследственные и идиопатические невропатии
G60.9	Наследственная и идиопатическая невропатия неуточненная

**1.2 Дата разработки/пересмотр протокола:** 2018 год.

##### **1.3 Сокращения, используемые в протоколе:**

ШТМ	–	Шарко – Мари- Тута
НМСН	–	наследственная моторно-сенсорная невропатия
НСВН/НСН	–	наследственная сенсорно-вегетативная невропатия/ наследственная сенсорная невропатия
дНМН	–	дистальная наследственная моторная невропатия
дСМА	–	дистальная спинальная мышечная атрофия
АД	–	аутосомнодоминантный
АР	–	аутосомнорецессивный
СПН	–	скорость проведения по нерву

ЦНС	—	центральная нервная система
ННПД	—	наследственная невропатия со склонностью к параличу давления
АМН	—	адреномиелоневропатия
ХДВП	—	хроническая демиелинизирующая полиневропатия воспалительная

**1.4 Пользователи протокола:** детские неврологи, неонатологи, педиатры, врачи общей практики, реабилитологи, детские хирурги-ортопеды, анестезиологи-реаниматологи, пульмонологи (детские), клинические генетики.

**1.5 Категория пациентов:** дети.

**1.6 Шкала уровня доказательности:**

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

**1.7 Определение [1,2,5]: Врожденные невропатии и невропатии раннего возраста** представляют собой группу редких и сложных состояний с широким фенотипическим и генетическим разнообразием.

Чаще всего клинически они представлены такими заболеваниями *наследственные мотосенсорные невропатии (НМСН)* или *болезнь Шарко-Мари-Тут (ШМТ)*, *наследственные моторные невропатии (НМН)* и *наследственные сенсорные невропатии (НСН)*.

**1.8 Классификация:**

**Клиническая классификация:**

- наследственные мотосенсорные невропатии (НМСН) или болезнь Шарко-Мари-Тут (ШМТ);
- наследственные моторные невропатии (НМН);
- наследственные сенсорные невропатии (НСН).

#### **Морфологическая классификация:**

- демиелинизирующие – тип I;
- аксональные – тип II;

**Наследственные моторно-сенсорные невропатии** – врожденные (наследственные) двигательные и чувствительные невропатии представляют собой генетически гетерогенную группу заболеваний периферических нервов. Эти заболевания представляют собой спектр заболеваний, вызванных мутациями в одном или нескольких генах миелина, которые приводят к дефектам его структуры поддержания и образования миелина. Болезнь Шарко – Мари – Тута является одной из наиболее распространенных среди данных состояний.

**Наследственные сенсорно-вегетативные невропатии(НС(В)Н)** – это группа редких заболеваний, при которых избирательно поражаются периферические сенсорные и вегетативные нейроны. Они наблюдаются с младенческого возраста и приводят к вегетативной дисфункции и нарушениям болевой и температурной чувствительности разной степени выраженности. Наиболее часто встречающимся заболеванием из данной группы является семейная дисавтономия (синдром Райли-Дея)

**Наследственная моторно-сенсорная невропатия (болезнь Шарко – Мари – Тута). Классификация.**

**Таблица 1: Базовая Классификация ШМТ и наследственных невропатий.**

<i>По типу пораженных волокон:</i>	<i>По типу наследования:</i>	<i>По результатам ЭНМГ (значение СРВ по срединному нерву):</i>
<p>- НМСН (ШМТ)</p> <p>- НМН</p> <p>- НС(В)Н</p>	<p>- АД</p> <p>- АР</p> <p>- Х-сцепленные</p>	<p>- &lt;38 м/с – демиелинизирующие (миелинопатии)</p> <p>- &gt;38 м/с – аксонольные</p> <p>- 25-40 м/с - промежуточные</p>

*Сокращения: НМСН – наследственные моторные сенсорные невропатии, ШМТ – Шарко – Мари- Тус, НМН – наследственные моторные невропатии, НС(В)Н - наследственные сенсорные (вегетативные) невропатии, АД – аутосомно-домinantный; АР – аутосомно-рецессивный; СРВ - скорость распространения возбуждения*

## **2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:**

### **2.1 Диагностические критерии:**

#### **Жалобы:**

- мышечная слабость и нарушение чувствительности;
- нарушение мелкой моторики, но верхние конечности вовлечены в меньшей степени чем нижние. В тяжелых случаях, отмечается не соответствие двигательного развития возрастным нормам.

#### **Анамнез:**

- ШМТ1 и ШМТ 2: несмотря на фенотипическую разнообразность, типичное клиническое течение ШМТ 1 и ШМТ 2 включает в себя: нормальное психо-физическое развитие до появления первых признаков слабости и нарушения чувствительности, которые появляются постепенно в течение первых двух десятилетий жизни («классический фенотип»). У таких детей обычно имеются трудности с быстрым бегом, а также затруднения в сфере деятельности, требующей координации движений и баланса (например, катание на коньках, прогулка по бревну через ручей). Часто требуется ортопедическая коррекция (ортезирование) голеностопного сустава в возрасте 20-30 лет. Мелкая моторика рук может быть нарушена (во время выполнения таких действий как поворот ключа или использование кнопок и молний), но верхние конечности реже поражены в той же степени, чем нижние. Большинство пациентов на протяжении всей жизни наблюдаются амбулаторно и имеют нормальную продолжительность жизни.
- Невропатия Дежерина-Сотта. Более тяжелое клиническое течение, с задержкой двигательного развития в раннем детстве (до 1-2 х лет). В особо тяжелых случаях данное состояние называется врожденная гипомиелинизация, когда миелинизация, нарушается на стадии внутриутробного развития эмбриона. В большинстве своем, пациенты имеют аутосомно – домinantный тип наследования (*denovo*), и термин невропатия Дежерина-Сотта в настоящее время используется главным образом для обозначения тяжелых клинических фенотипов с ранним началом, вне зависимости от типа наследования.
- У пациентов с НС(В)Н/ НСН (наследственные сенсорные (вегетативные) невропатии/ наследственные сенсорные невропатии) чаще всего отмечается умеренная слабость. В деятельности, одна и та же мутация в одном и том же гене может вызывать как ШМТ, так и дНМН в одной и той же семье.
- дНМН очень схожи по своему течению с ШМТ с началом, обычно в первые два десятилетия жизни. Однако клинически они имеют только двигательные нарушения. Клиническое обследование подтверждает слабость дистальных отделов и мышечную гипотрофию со снижением или отсутствием сухожильных рефлексов. Нейрофизиологически выявляется снижение амплитуды моторных ответов без вовлечения сенсорных волокон, а по результатам игольчатой ЭНМГ выявляется преимущественно дистальный паттерн распределения признаков денервации.

### **Физикальное обследование:**

**Полный анамнез заболевания и физикальное обследование** остаются основными инструментами, для диагностики и оценки случаев ШМТ.

Когда необходимо заподозрить признаки ШМТ, которые даже при отсутствии четкого семейного анамнеза, повышают настороженность на наличие наследственной невропатии:

- медленно прогрессирующие симптомы
- деформации стопы
- отсутствие выраженных симптомов нарушения чувствительности, несмотря на некоторые проявления сенсорного дефицита

Однако следует учитывать, что основной симптом - деформация стопы (pes cavus), может также присутствовать изолированно, как идиопатическое, иногда наследственное явление. В этой связи, важно провести обследование пациента с деформацией стопы на наличие других признаков ШМТ перечисленных ниже, прежде чем проводить дальнейший диагностический поиск.

Для ШМТ характерно наличие **одного или нескольких из следующих симптомов:**

- мышечная слабость;
- атрофия дистальных мышц;
- нарушение походки;
- сенсорный дефицит;
- отсутствие сухожильных рефлексов (в дистальных отделах);
- семейный анамнез на наличие деформации стопы и ШМТ.

Таким образом, при наличии у пациента нескольких из перечисленных симптомов, необходимо направить его на ЭМГ с последующим генетическим тестированием.

#### **Инструментальные исследования:**

- ЭМГ – обычно включает в себя два компонента: исследование скорости проведения по нервам (СПН) и игольчатая ЭМГ;

Признаки демиелинизации:

- снижение СПН;
- задержка F ответа;
- блок проводимости и / или временная дисперсия;
- аксональные нарушения (низкая амплитуда нервных потенциалов).

По скорости проведения по нервам (СПН) невропатии можно дифференцировать на демиелинизирующие и аксональные. В клинической практике около 60% пациентов с ШМТ имеют демиелинизирующую форму ШМТ (ШМТ 1) и около 20% имеют аксональную ШМТ (ШМТ 2). Для большинства пациентов с ШМТ 1, особенно для пациентов с ШМТ1А характерна равномерно сниженная скорость нервной проводимости, около 20 м/с.

Нейрофизиологическое исследование необходимо для выявления сенсорного дефицита, который зачастую не отмечается пациентами. Так же необходимо для дальнейшей дифференциальной диагностики аксональных наследственных нейропатий, смешанных моторных и сенсорных невропатий (ШМТ 2), дистальных моторных невропатий (дНМН) и наследственных сенсорно-вегетативных нейропатий/наследственных сенсорных нейропатий (НСВН/НСН).

- **Генетическое тестирование** – ключевой этап для подтверждения диагноза, после электродиагностических методов исследований.
- **Молекулярное тестирование** - исследования «генов-кандидатов» являются «золотым стандартом» для диагностики наследственных невропатий.

- **Биопсия нерва** - редко проводится сегодня при диагностическом поиске ШМТ. Тем не менее, она все еще может применяться, когда клиническая картина нетипична и / или результаты электромиографии (ЭМГ) неоднозначны.

## 2.2 Диагностический алгоритм:(схема)

### Диагностическим алгоритмом и оценка детей с подозрением на невропатии.

- Определение уровня поражения:
  - нервные корешки;
  - мотонейрон;
  - сплетения:
  - периферические нервы.
- Определение типа поврежденных периферических нервов и размер волокон:
  - двигательные;
  - чувствительные, крупные волокна (вибрационная, пространственная, дискриминационная чувствительность);
  - чувствительные, мелкие волокна (болевая, температурная, поверхностная чувствительность).
  - Автономные.
- Определение типа поражения периферических нервов:
  - полинейропатия;
  - мононейропатия.
- Определение типа течения заболевания (острое или хроническое).
- Определение возраста появления первых симптомов.
- Определение наличия электродиагностических критериев.
  - аксональный или демиелинизирующий тип;
  - находки соответствуют одной или нескольким формам заболевания.
- Определение наличия ассоциированных симптомов:
  - не неврологические симптомы;
  - вовлеченность ЦНС (задержка развития, судороги, психоз);
  - сопутствующие заболевания (автоиммунные заболевания, митохондриальные заболевания);
  - воздействие медикаментов/токсинов;
  - семейный анамнез, кровное родство.

## Алгоритм по диагностике НМСН (ШМТ):

При подозрении на наследственную нейропатию определение СРВ (скорость распространения возбуждения) по моторным волокнам срединного нерва



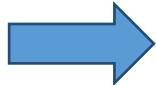
генетическое тестирование:

Если СРВ по срединному нерву <38 м/с



поиск дупликаций гена PMP22(например, методом MLPA) (ШМТ 1A)

Если результат отрицательный и СРВ по срединному нерву > 20 м/с



поиск мутаций в гене GJB1 (ШМТ X1)

Если результат отрицательный



NGS (панель/ клинический экзом/ полный экзом или геном)

Если СПИ по срединному нерву > 38 м/с



делать сразу NGS

Упрощенный алгоритм, без ЭНМГ:

Дупликации гена PMP22



Поиск мутаций в гене GJB1



NGS

Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления (ННПС) представляет собой аутосомно-доминантное заболевание нервной системы, характеризующееся развитием рецидивирующих демиелинизирующих мононевропатий, обусловленных повышенной чувствительностью периферических нервов к сдавлению. По данным ЭНМГ при данном заболевании будут отмечаться признаки локального поражения нервов в типичных местах компрессии.

### **2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:**

Процесс диагностики, несмотря на широкую доступность генетического тестирования, все еще сводится к электромиографии (ЭНМГ) в большинстве случаев. Генетическое тестирование является ключевым подтверждением диагноза после ЭНМГ. Однако, у пациентов с семейным анамнезом подтвержденной ШМТ целесообразно проведение генетического тестирования минуя ЭНМГ, особенно когда известна точная мутация у родственника.

#### **Дифференциальный диагноз:**

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Идиопатическая деформация стопы (полая стопа)	может стать причиной болевого синдрома в ногах и вызывать нарушение походки, а также может вызвать подозрение на наличие ШМТ.	Это состояние не связано с невропатией. Электромиография (ЭМГ) может помочь дифференцировать два возможных диагноза для пациента, который имеет деформацию стопы, и имеет незначительные или вообще не имеет других симптомов или признаков ШМТ. Генетическое тестирование не показано, если ЭМГ не показывает наличие невропатии.
Семейная амилоидная полиневропатия	группа аутосомно-доминантных мультисистемных нарушений, связанных с полиневропатией.	В отличие от ШМТ, обычно проявляется в более позднем возрасте с прогрессирующими болевыми синдромами и потерей чувствительности.
Атаксия Фридreichа	является аутосомно-рецессивным заболеванием. Сухожильные рефлексы в динамике отсутствуют у большинства пациентов.	Почти у всех пациентов присутствуют атаксия конечностей и походки. Сухожильные рефлексы в динамике отсутствуют у большинства пациентов. Дополнительные симптомы могут включать в себя атрофию зрительного нерва, дисфагию, дизартрию, двигательные нарушения (слабость), нарушение проприорецепторной и вибрационной

		чувствительности в дистальных отделах, снижение остроты зрения, потерю слуха, дисфункцию мочевого пузыря, кифосколиоз, кардиомиопатию и сахарный диабет. Атипичные формы включают в себя фенотипы с поздним началом заболевания, сохраненными рефлексами, спастичностью нижних конечностей и/или отсутствием кардиомиопатии
Болезнь Рефсума	является аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным мутациями либо в гене PTHN, что составляет примерно 90 процентов случаев, либо в гене PEX7. Невропатия напоминает демиелинизирующую ШМТ из-за присутствия деформации стопы (полая стопа), прогрессирующего течения демиелинизирующих признаков;	Начало симптомов варьирует от младенчества до среднего возраста. Первые клинические признаки обычно включают в себя ухудшение зрения из-за пигментного ретинита и аносмии. Нейросенсорная тугоухость, атаксия, периферическая полинейропатия, ихтиоз и дефекты сердечной проводимости развиваются позже. Исследования нервной проводимости часто показывают замедленную СПН. В анализе спинномозговой жидкости отмечается повышенная концентрация белка без увеличения общего количества клеток.
Болезнь Краббе	редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефицитом галактоцереброзидазы. Периферическая моторная сенсорная нейропатия встречается у всех пациентов	У большинства пациентов с болезнью Краббе симптомы появляются в течение первых шести месяцев жизни; приблизительно у 10 процентов присутствуют позже в жизни, в том числе в зрелом возрасте. Периферическая моторная сенсорная невропатия встречается у всех пациентов, но в формах с ранним началом преобладают симптомы, связанные с дисфункцией центральной нервной системы, включая раздражительность, задержку развития или регрессию, спастичность конечностей, гипотонию, отсутствие рефлексов, атрофию зрительного нерва и микроцефалию. В динамике появляются судороги и тонические спазмы.
Метахроматическая лейкодистрофия	аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с лизосомальным накоплением	Периферическая невропатия встречается во всех формах и может быть характерной особенностью,

	вызванное мутациями в гене арилсульфатазы А (ARSA). Периферическая невропатия встречается во всех формах	особенно в поздней детской форме. Поздняя инфантильная форма метахроматической лейкодистрофии проявляется в возрасте от шести месяцев до двух лет; ранние признаки включают регресс двигательных навыков, затруднение походки, атаксию, гипотонию, симптом Бабинского, атрофию зрительного нерва и периферическую невропатию. Ювенильная форма проявляется в возрасте от 3 до 16 лет нарушением походки, интеллектуальными нарушениями, атаксией, признаками поражения центрального двигательного нейрона и периферической невропатией. Также могут отмечаться судороги.
Атаксия с глазодвигательной апраксией тип 1 (AOA1)	является аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным мутациями в гене APTX. Оно тяжелой аксональной сенсомоторной невропатией, которая может напоминать ШМТ. Апраксией, атрофией мозжечка и невропатией, которая может напоминать ШМТ.	Оно характеризуется мозжечковой атаксией, глазодвигательной апраксией, атрофией мозжечка и невропатией, которая может напоминать ШМТ. Дополнительные симптомы включают в себя гипоальбуминемию и повышение общего холестерина в сыворотке крови.
Адреномиelonевропатия (AMH)	является формой АМН, обычно обнаруживается у адренолейкодистрофии, Х-взрослых мужчин в возрасте от 20 до сцепленного заболевания, 40 лет. Основным симптомом вызванного мутациями в гене ABCD1. Основным симптомом является дисфункция спинного мозга с прогрессирующим спастическим парапарезом, нарушением функции мозга с прогрессирующим спастическим парапарезом	АМН обычно обнаруживается у АМН, обычно обнаруживается у Х-взрослых мужчин в возрасте от 20 до сцепленного заболевания, 40 лет. Основным симптомом вызванного мутациями в гене ABCD1. Основным симптомом является дисфункция спинного мозга с прогрессирующим спастическим парапарезом, нарушением функции мозга с прогрессирующим спастическим парапарезом
Дистальные наследственные двигательные невропатии	группа редких генетически гетерогенных расстройств, характеризующихся медленно прогрессирующей двигательной слабостью дистальных отделов	отличаются от ШМТ отсутствием чувствительных нарушений.
Наследственные сенсорные и	встречаются значительно реже, чем ШМТ. Основной состояний является потеря крупных	Основной особенностью этих состояний является потеря крупных

вегетативные невропатии (HCBN)	особенностью этих состояний является потеря крупных миелинизированных и немиелинизированных волокон. HCBN тип I, наиболее распространенная форма, характеризуется дегенерацией ганглиев дорсальных корешков и моторных нейронов, что приводит к дистальной сенсорной потере, а затем к истощению дистальных мышц и их слабости, и нейро-сенсорной тугоухости различной степени выраженности. Может возникать некроз костной ткани и спонтанная дистальная ампутация. Симптомы часто начинаются в раннем детстве, но могут быть и позже до третьего десятилетия.	миелинизированных и немиелинизированных волокон. HCBN тип I, наиболее распространенная форма, дегенерацией ганглиев дорсальных корешков и моторных нейронов, что приводит к дистальной сенсорной потере, а затем к истощению дистальных мышц и их слабости, и нейро-сенсорной тугоухости различной степени выраженности. Может возникать некроз костной ткани и спонтанная дистальная ампутация. Симптомы часто начинаются в раннем детстве, но могут быть и позже до третьего десятилетия.
Дистальные мышечные дистрофии	представляют собой гетерогенную группу редких генетических миопатий, характеризующихся слабостью, которая начинается в дистальных отделах в руках и/или ногах и постепенно прогрессирует, затрагивая проксимальные мышцы.	Почти все формы дистальной миопатии могут проявляться уже во втором десятилетии, хотя ее начало обычно составляет от 40 до 60 лет.
Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия (MNGIE)	мультисистемное расстройство, характеризующееся симметричной полинейропатией	характеризующееся прогрессирующей, тяжелым нарушением моторики желудочно-кишечного тракта и кахексией, птозом, офтальмоплегией или офтальмопарезом, симметричной полинейропатией и бессимптомной лейкоэнцефалопатией. Возраст появления, порядок проявления симптомов и скорость прогрессирования заболевания сильно варьируют.
Нейропатия, атаксия и пигментный ретинит (НАРП)	характеризуются вариабельной комбинацией задержки развития, сенсорной полиневропатии	характеризуются вариабельной комбинацией задержки развития, сенсорной полиневропатии, атаксии, пигментной ретинопатии, мышечной слабости, эпилепсии и деменции. Наиболее распространенным периодом начала заболевания является от 6 до 12 лет или взрослый возраст.
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХДВП)	ХДВП представляет собой заболевание периферических нервов и нервных корешков различных типов.	Как клеточный, так и гуморальный компоненты иммунной системы, по-видимому, участвуют в патогенезе ХДВП и его вариантов. Для классического типа ХДВП характерна

	<p>В некоторых случаях ХДВП может имитировать ШМТ. Мышечная слабость присутствует как проксимальных, так и дистальных группах мышц. Большинство пациентов имеют значительно сниженные сухожильные рефлексы или их отсутствие. Течение сухожильные рефлексы или их заболевания может быть отсутствие.</p> <p>симметричность, а двигательные нарушения более выражены, чем чувствительные. Слабость присутствует как в проксимальных, так и в дистальных группах мышц. Большинство пациентов имеют значительно сниженнее рефлексы или их отсутствие. Течение заболевания может быть прогрессирующим или ремиттирующим. Исследования нервной проводимости в ХДВП обычно показывают прерывистое, неоднородное замедление с частичными или полными блоками проводимости. Данные характеристики могут помочь дифференцировать ХДВП от ШМТ, поскольку замедление СПН в демиелинизирующих формах ШМТ обычно является диффузным и однородным.</p>
--	--

### **3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ[1,3,5,24]:**

В настоящее время лечение ШМТ носит поддерживающий характер.

Специфической терапии не имеется.

Оптимальным являются междисциплинарный подход, при котором помочь данной категории пациентов оказывают неврологи, генетики, медсестры, физиотерапевты, специалисты по трудотерапии, физиотерапевты и хирурги-ортопеды.

Стратегия физиотерапии направленная на поддержание мышечной силы и тонуса, предотвращения мышечных контрактур и улучшения координации являются основной потребностью для большинства пациентов с СМТ.

- Ортопедическая коррекция также является важным компонентом лечения этих пациентов, обеспечивая поддержку и улучшая координацию движений.
- Трудотерапия, направленная на помочь пациентам с повседневной деятельностью, особенно будет полезна пациентам, у кого отмечается преимущественно слабость в руках.
- Удлинение сухожилий и их перенос могут быть полезными для множества пациентов с ШМТ с мышечными контрактурами и укорочением сухожилий, а также для пациентов со значительной слабостью в функционально значимых мышцах.

**3.1 Немедикаментозное лечение:** согласно протоколам амбулаторной реабилитации для пациентов с нарушениями нервной системы –"Реабилитация II А". Профиль "Неврология и нейрохирургия" (дети).

**3.2 Медикаментозное лечение:** нет.

(см. Приложение 1. Препараты, потенциально токсичные для пациентов с ШМТ[8,16-19]).

### **3.3 Хирургическое вмешательство: нет.**

#### **3.4 Дальнейшее ведение:**

Амбулаторное ведение предусматривает применение протокола амбулаторной реабилитации:

- ранний восстановительный период: «Реабилитация II А», «Реабилитация II Б», «Амбулаторная реабилитация II»;
- поздний восстановительный период: «Реабилитация повторная», «Реабилитация поддерживающая».

Состояния, которые могут усугублять ШМТ. Заболевания, которые усугубляют невропатию пациентов с ШМТ, включают в себя:

- сахарный диабет;
- дефицит витаминов;
- иммуноопосредованные невропатии.

Поэтому пациенты должны периодически проходить скрининг на эти состояния и своевременно лечиться, если таковые обнаружены. В частности, пациенты с ШМТ, у которых отмечается необычно быстрое прогрессирование симптомов, должны быть обследованы на предмет наличия иммуноопосредованной или воспалительной невропатии.

#### **3.5 Индикаторы эффективности лечения:**

- сохранение самостоятельного передвижения;
- улучшение динамических характеристик движения.

### **4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [3,26,27]:**

#### **4.1 Показания для плановой госпитализации:**

- проведение первичной диагностики у детей раннего возраста;
- дифференциальный диагноз с состояниями, сопровождающимися мышечной слабостью и нарушениями походки.

#### **4.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.**

### **5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [3-5,10,13,24]:**

**5.1 карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы):**  
см п. 2.1

**5.2 Немедикаментозное лечение:** согласно протоколов амбулаторной реабилитации («Реабилитация II А», «Реабилитация II Б») для пациентов с нарушениями нервной системы.

**5.3 Медикаментозное лечение:** см. Приложение 1. Препараты, потенциально

токсичные для пациентов с ШМТ[8,16-19].

#### **5.4 Хирургическое вмешательство:**

- Ортопедическая коррекция проводиться после консультации ортопеда при невозможности ходьбы.

**Показания:** необходимость стабилизации голеностопного сустава, деформации стопы и голеней.

**Противопоказания:** гнойно-септические заболевания

#### **5.5 Дальнейшееведение:** см п.3.5

#### **5.6 Индикаторы эффективности лечения:**

- сохранение самостоятельного передвижения;
- улучшение динамических характеристик движения.

### **6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

#### **6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Джаксыбаева Алтыншаш Хайруллаевна – доктор медицинских наук, детский невролог, заведующий кафедры неврологии НАО«Медицинский Университет Астана».
- 2) Алмабаева Динара Талгатовна – детский невролог, инструктор школы медицины Назарбаев Университета.
- 3) Мырзалиева Бахыткуль Жусупжановна – детский невролог, старший преподаватель кафедры детской неврологии с курсом медицинской генетики АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».
- 4) Аяганов Динмухамед Нурныязович – PhD, руководитель кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии НАО «Западно - Казахстанский медицинской университет им. М. Оспанова».
- 5) Жетимкеримова Гаухар Ерлановна – клинический фармаколог КФ «УМС»Национального научного центра материнства и детства.

#### **6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**6.3 Рецензенты:** Лепесова Маржан Махмутовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской неврологии с курсом медицинской генетики АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Президент ОО «Ассоциация детских неврологов», действительный член Международной Ассоциации детских неврологов (ICNA), Европейского общества детских неврологов (EPNS), Азиатско-Океанской Ассоциации детских неврологов (AOCNA).

**6.4 Указание условий пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

## **6.5 Список использованной литературы:**

1. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence , A Clinician's Approach, Second Edition, Edited by: Basil T. Darras, H. Royden Jones, Jr., Monique M. Ryan, Darryl C. De Vivo, Chapter 15, 16, 17, 2014
2. Saporta MA. Charcot-Marie-Tooth disease and other inherited neuropathies. Continuum (Minneapolis) 2014; 20:1208.
3. Young P, De Jonghe P, Stögbauer F, Butterfass-Bahloul T. Treatment for Charcot-Marie-Tooth disease. Cochrane Database Syst Rev 2008; :CD006052., 2017
4. Corrado B, Ciardi G, Bargigli C. Rehabilitation Management of the Charcot-Marie-Tooth Syndrome: A Systematic Review of the Literature. Medicine (Baltimore) 2016; 95:e3278.
5. Sman AD, Hackett D, Fiatarone Singh M, et al. Systematic review of exercise for Charcot-Marie-Tooth disease. J Peripher Nerv Syst 2015; 20:347.
6. Guillebastre B, Calmels P, Rougier PR. Assessment of appropriate ankle-foot orthoses models for patients with Charcot-Marie-Tooth disease. Am J Phys Med Rehabil 2011; 90:619.
7. Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO, et al. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. Neurology 2003; 60:337.
8. Weimer LH, Podwall D. Medication-induced exacerbation of neuropathy in Charcot Marie Tooth disease. J Neurol Sci 2006; 242:47.
9. Guay J. First, do no harm: balancing the risks and benefits of regional anesthesia in patients with underlying neurological disease. Can J Anaesth 2008; 55:489.
10. Greenwood JJ, Scott WE. Charcot-Marie-Tooth disease: peripartum management of two contrasting clinical cases. Int J Obstet Anesth 2007; 16:149.
11. Dhir S, Balasubramanian S, Ross D. Ultrasound-guided peripheral regional blockade in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: a review of three cases. Can J Anaesth 2008; 55:515.
12. Brock M, Guinn C, Jones M. Anesthetic management of an obstetric patient with Charcot-Marie-Tooth disease: a case study. AANA J 2009; 77:335.
13. Ohshita N, Oka S, Tsuji K, et al. Anesthetic Management of a Patient With Charcot-Marie-Tooth Disease. Anesth Prog 2016; 63:80.
14. Sereda MW, Meyer zu Horste G, Suter U, et al. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). Nat Med 2003; 9:1533.
15. Meyer zu Horste G, Prukop T, Liebetanz D, et al. Antiprogestrone therapy uncouples axonal loss from demyelination in a transgenic rat model of CMT1A neuropathy. Ann Neurol 2007; 61:61.
16. Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. Nat Med 2004; 10:396.
17. Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, et al. Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial. Lancet Neurol 2009; 8:537.
18. Micallef J, Attarian S, Dubourg O, et al. Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2009; 8:1103.

19. Verhamme C, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Oral high dose ascorbic acid treatment for one year in young CMT1A patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *BMC Med* 2009; 7:70.
20. Pareyson D, Solari A. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: is ascorbic acid effective? *Lancet Neurol* 2009; 8:1075.
21. Gess B, Baets J, De Jonghe P, et al. Ascorbic acid for the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD011952.
22. Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS, et al. NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology* 2005; 65:681.
23. Khajavi M, Shiga K, Wiszniewski W, et al. Oral curcumin mitigates the clinical and neuropathologic phenotype of the Trembler-J mouse: a potential therapy for inherited neuropathy. *Am J Hum Genet* 2007; 81:438.
24. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009; 8:654.
25. Shy ME, Siskind C, Swan ER, et al. CMT1X phenotypes represent loss of GJB1 gene function. *Neurology* 2007; 68:849.
26. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth neuropathy X type 1. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1374/> (Accessed on July 14, 2017).
27. Werheid F, Azzedine H, Zwerenz E, et al. Underestimated associated features in CMT neuropathies: clinical indicators for the causative gene? *Brain Behav* 2016; 6:e00451

## **Приложение 1**

### **Препараты, перечисленные ниже, потенциально токсичны для пациентов с ШМТ.**

Винкристин следует избегать всем пациентам с ШМТ, в том числе без симптомов. Паклитаксел также представляет высокий риск для пациентов с ШМТ.

Остальная часть лекарств, перечисленных ниже, представляет собой разную степень потенциального риска ухудшения нейропатии ШМТ. Прежде чем принимать какие-либо препараты или заменять их, все пациенты с ШМТ должны убедиться, что лечащий врач полностью осведомлен о об их применении.

#### **Определенно высокий риск (включая асимптоматическуюШМТ).**

- Винкристин.
- Паклитаксел.

#### **Риск от средней до значительной степени**

- Амиодарон;
- Триоксид мышьяка;
- Бортезомиб
- Брентуксимабедотин;
- Цетуксимаб;
- Цисплатин и оксалиплатин;
- Колхицин (расширенное использование);
- Дапсон;
- Дианозин;
- Дихлорацетат;
- Дисульфирам;
- Эрибулин;
- Фторхинолоны;
- Золотые соли;
- Ипилимумаб;
- Иксабепилон;
- Лефлуномид;
- Леналидомид;
- Метронидазол / Мизонидазол (расширенное использование);
- Нитрофурантонин;
- Закись азота (вдыхание или недостаток витамина В12);
- Ниволумаб;
- Пембролизумаб;
- Пергексилин;
- Помалидомид;
- Пиридоксин;

- Ставудин;
- Сурамин;
- Талидомид;
- Зальцитабин.

### **Неопределенный или меньший риск**

- 5-фторурацил;
- Адриамицин;
- Алльмитрин;
- Chloroquine;
- Цитарабин;
- Этамбутол;
- Этопозид;
- Гемцитабин;
- Гексаметилмеламин;
- Гидралазин;
- Ифосфамид;
- Инфликсимаб;
- Изониазид;
- Лансопразол;
- Мефлохин;
- Омепразол;
- Пеницилламин;
- Фенитоин;
- Подофиллин смолы;
- Сертралин;
- Статины;
- Такролимус;
- Зимелдин;
- а-интерферон.

### **Сомнительный РИСК**

- Аллопуринол;
- Амитриптилин;
- Хлорамфеникол;
- Хлорпротиксен;
- Циметидин;
- Клиохинол;
- Клофибрат;
- Циклоспорин А;
- Эналаприл;
- Глютетимид;
- Литий;

- Фенелзин;
- Пропафенон;
- Сульфаниламиды;
- Сульфасалазин.