

## Рецидивирующие компрессионные нейропатии (клинико-электрофизиологический и молекулярно-генетический анализы)

Н.Г. Савицкая<sup>1</sup>, С.С. Никитин<sup>2</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>1</sup>, С.А. Ключников<sup>1</sup>,  
И.А. Иванова-Смоленская<sup>1</sup>, А.В. Остафийчук<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научный центр неврологии РАМН, Москва;

<sup>2</sup>НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва;

<sup>3</sup>Центральный Военный клинический госпиталь ВВС МО РФ № 5, Красногорск

**Контакты:** Наталия Геннадьевна Савицкая [elirom@mail.ru](mailto:elirom@mail.ru)

Рецидивирующие, т. е. периодически повторяющиеся, формы поражения периферических нервов представляют огромный интерес для широкого круга специалистов: хирургов, травматологов, невропатологов, акушеров-гинекологов и др. До настоящего времени неясны причины и механизмы их возникновения. В статье представлен клинико-электромиографический анализ данных пациентов с нетравматическими рецидивирующими мононевропатиями (РН) конечностей с попыткой выявления в этой группе больных с наследственной предрасположенностью к компрессии. У всех больных с РН конечностей и наличием семейного анамнеза при проведении ДНК-анализа была выявлена делеция локуса 17p11.2-12. Полученные результаты в корне меняют подход к диагностике и лечению рецидивирующих нейропатий.

**Ключевые слова:** компрессионные мононевропатии, туннельные синдромы, наследственная нейропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления

### Clinico-neurophysiological and molecular-genetics analysis of recurrent compressive neuropathies

N.G. Savitskaya<sup>1</sup>, S.S. Nikitin<sup>2</sup>, S.N. Illarioshkin<sup>1</sup>, S.A. Klushnikov<sup>1</sup>, I.A. Ivanova-Smolenskaya<sup>1</sup>, A.V. Ostaphyichuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neurology Research Centre Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>2</sup>The Institute of General Pathology and Pathophysiology Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>3</sup>Central military hospital № 5 Ministry of Defense of Russian Federation, Krasnogorsk

The etiology and pathophysiology in many cases of recurrent compressive mononeuropathies (RCN) are unknown. Patients with clinically and neurophysiologically confirmed RCN were separated in a group with idiopathic ( $n = 20$ ) and a group with familial RCN ( $n = 13$ ). Patients with familial RCN were tested for hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) and in all of them (except one) the molecular-genetics analysis revealed gene deletion of chromosome 17p11.2-12. RCN are in the circle of interest of neurologists but also of surgeons, traumatologists and even obstetrician-gynecologists who are to be aware about the possible genetic defect in RCN. In genetically confirmed cases surgical decompression of nerves is not beneficial and may cause harm. It is appropriate to offer genetic counseling to young adults who are affected or at risk.

**Key words:** compressive neuropathies, tunnel syndromes, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies

Одной из центральных проблем в изучении заболеваний периферической нервной системы является выяснение причин возникновения и патогенетических механизмов развития нетравматических компрессионных нейропатий (КН), а также разработка рациональных методов их лечения [2, 8]. Серьезным препятствием в лечении периферических мононевропатий служит отсутствие данных о патофизиологических механизмах их развития в каждом конкретном случае.

Рецидивирующие, т. е. периодически повторяющиеся, формы поражения периферических нервов всегда представляли особый интерес для широкого круга специалистов (хирургов, травматологов,

невропатологов, акушеров-гинекологов и др.). До настоящего времени неясны причины и механизмы их возникновения. В отечественной и зарубежной литературе имеются лишь единичные работы, связанные с этой темой. В основном это описание рецидивирующих нейропатий (РН) при различных соматических заболеваниях [1, 3, 4, 9–11, 18]. Статистические данные по распространенности РН единичны и представлены только для отдельных нервов: например, РН лицевого нерва, являясь одной из наиболее часто встречаемых, составляет около 7 % всех пациентов с параличом Белла [16, 18].

**Целью** нашего исследования являлось проведение клинико-электрофизиологического сканирования

различных форм нетравматических РН у всех пациентов с КН, поступающих в наш центр, на наличие скрытой множественной (или генерализованной) заинтересованности периферического нейромоторного аппарата с попыткой выявления в этой группе больных с наследственной предрасположенностью к компрессии.

### Материалы и методы

Клинически и электронейромиографически нами обследовано 456 больных с различными нетравматическими мононевропатиями. Среди них у 64 (14 %) пациентов мононевропатии носили рецидивирующий характер. По локализации вовлеченного нерва все больные были разделены на 2 группы: РН конечностей (РНК) и РН черепно-мозговых нервов. В настоящей статье будет представлен анализ РНК. При исследовании соматического статуса особое внимание обращалось на наличие состояний, компретирующих периферическую нервную систему: сахарного диабета, алкоголизма, эндокринопатий, беременности и др. Пациенты с наличием любого из вышеназванных состояний были исключены из исследования.

Клиническая оценка степени тяжести пареза (паралича) проводилась по стандартной 5-балльной шкале Medical Research Council (MRC). Электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование проводилось на электромиографе Viking-IV (EMS, Nicolet Biomedical). Оценка состояния двигательных и чувствительных аксонов периферических нервов проводилась стандартными методами стимуляционной электронейрографии [12]. При исследовании двигательных волокон оценивались дистальная моторная латенция, амплитуда суммарного потенциала мышечного волокна (М-ответ), скорость распространения возбуждения по выбранным участкам нерва. Особое внимание обращалось на проведение импульса через типичные участки компрессии (запястье, области локтя и головки малоберцовой кости и др.). Моторный блок проведения считался достоверным при падении соотношения амплитуд не менее 30 % при стимуляции дистальной и проксимальной точек и уменьшении площади потенциала не менее 10 % для тех же точек [14]. Локальное замедление моторного проведения на участке компрессии считалось значимым, если составляло более 10 м/с. Эти критерии

были предложены для пациентов с наследственной нейропатией с предрасположенностью к параличам от сдавления, классическим признаком которой являются эпизоды КН и которая, по сути, является дисмиелинопатией, а не истинной демиелинизацией, для которой используются другие критерии блока [15]. Помимо пораженного нерва обследовались также двигательные и чувствительные волокна срединного, локтевого и малоберцового нервов с 2 сторон. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Statistica 4.3 for Windows и Unistat (StatSoft, USA). Процентные соотношения и средние величины сравнивались с помощью  $\chi^2$ -теста и теста Стьюдента соответственно. Различие считалось достоверным при  $p \leq 0,05$ .

Материалом для молекулярно-генетического исследования служила ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови больных с РНК и их ближайших родственников. Для определения делеции 17-й хромосомы в области 17p11.2-12 размером в 1,5 м.п.н. использовался анализ аллелей микросателлитных динуклеотидных (CA) $n$  маркеров [6].

### Результаты

Среди обследованных нами пациентов ( $n = 456$ ) с различными нетравматическими мононевропатиями у 33 (6,7 %) выявлены рецидивы мононевропатий различной локализации. Был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости поражений разных нервов при изолированных и рецидивирующих КН.

Среди единичных КН чаще всего встречались КН плечевого пояса и рук (45 %), среди которых первым по частоте был синдром запястного канала (28,5 % случаев КН рук и плечевого пояса и 12,2 % всех наблюдений КН). Кубитальный синдром встречался в 24,0 % случаев КН рук и плечевого пояса и в 10,3 % всех КН, синдром спирального канала – у 20,0 и 8,6 % соответственно. КН ног и тазового пояса выявлены у 17 % обследованных. Среди них чаще всего встречался фибулярный синдром – 37 % всех наблюдений КН ног и тазового пояса и 4,7 % всех КН.

В группе РНК чаще всего встречались рецидивы парезов малоберцового (28 %), лучевого (15 %) и надлопаточного (5 %) нервов. Сравнительная характеристика групп по возрасту, гендерному соотношению и степени пареза представлена в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с изолированными и рецидивирующими КН

Заболевание	Мужчин/ женщин	Средний возраст	Число рецидивов	Тяжесть пареза
Рецидивирующие КН	4/1*	23,7 ± 11,9**	4,2 ± 2,0**	2,3 ± 0,8
Изолированные КН	1/3*	38,7 ± 12,1**	0	2,5 ± 0,9

\* $p < 0,005$ ; \*\* $p < 0,05$ .

Таблица 2. ЭНМГ-данные, полученные у пациентов с РНК при исследовании двигательных волокон

Показатель	Срединный нерв	Локтевой нерв	Малоберцовый нерв
А, мВ, N	≥ 5,0	≥ 5,0	≥ 3,5
Ср. ± SD	8,8 ± 3,1	8,2 ± 2,6	4,7 ± 3,2
% патол. рез.	12	0	37
СРВ, м/с, N	≥ 50	≥ 48	≥ 40
Ср. ± SD	49,9 ± 4,2	39,6 ± 9,6	37,4 ± 7,8
% патол. рез.	25	62	50
ДЛ, мс, N	≥ 3,6	≥ 3,4	≥ 5,0
Ср. ± SD	5,8 ± 1,0	5,3 ± 1,3	6,7 ± 1,8
% патол. рез.	100	62	87
FL, мс, N	≥ 27,0	≥ 28,0	≥ 47,0
Ср. ± SD	32,5 ± 3,4	30,6 ± 3,5	53,2 ± 7,3
БП, %	0	55	75

Таблица 3. ЭНМГ-данные, полученные у пациентов с РНК при исследовании чувствительных волокон

Параметр СЧП	Срединный нерв	Локтевой нерв	Поверхностный малоберцовый
А, мкВ			
Ср. ± SD	7,9 ± 11,0	5,8 ± 7,2	1,9 ± 1,8
min–max	3,5–29,8	4,2–14,6	3,5–12,0
ДЛ, мс	4,7	4,1	4,8
Нет ответа	3 нерва	2 нерва	4 нерва

**Примечание.** А – амплитуда, СРВ – скорость распространения возбуждения по двигательным волокнам, ДЛ – дистальная латентность, FL – латентность F-волны, БП – блок проведения, СЧП – суммарный чувствительный потенциал, N – норма, % патол. рез. – % патологических результатов от общего числа обследованных нервов.

Необходимо отметить, что у 75 % больных с РНК парезы протекали без болевого синдрома и каких-либо субъективных чувствительных нарушений. В зависимости от типа вовлеченных волокон встречались следующие виды рецидивирующих КН: смешанные (поражение как чувствительных, так и двигательных волокон) – у 35 %, изолированные чувствительные – у 40 %, изолированные двигательные – у 25 % больных.

У 20 (≈ 60 %) пациентов с РНК в неврологическом статусе был выявлен распространенный неврологический дефицит в виде гипорефлексии, участков гипестезии, гипотрофии отдельных групп мышц. У 3 (11 %) больных обнаружены признаки дизрафического статуса (*pes cavus* и гипотелоризм). При выяснении семейного анамнеза у 13 человек (треть пациентов!) была выявлена семейная отягощенность по данному заболеванию. Проведенное ЭНМГ-исследование у этих пациентов выявило диффузное замедление проведения импульса по сенсорным волокнам, замедление проведения по отдельным двигательным волокнам преимущественно на дистальных участках

и в типичных местах компрессии срединного, локтевого и малоберцовых нервов (табл. 2, 3).

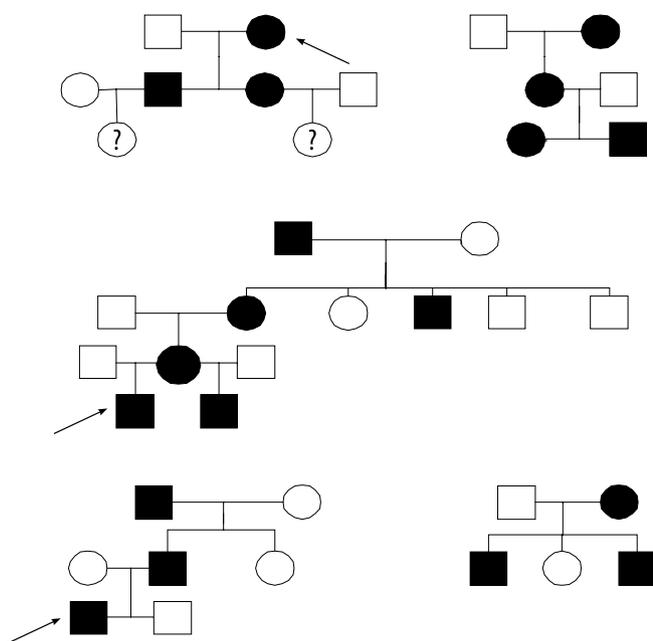
По данным клинико-генеалогического анализа семейное накопление заболевания обнаруживалось как минимум в 2, максимум в 4 поколениях. У всех больных наследование шло по аутосомно-доминантному типу, без пропуска поколения (родословные обследованных семей представлены на рисунке). Клиническая и ЭНМГ-характеристика больных с РНК с наличием и без семейного анамнеза представлена в табл. 4. Наиболее значимые различия между сравниваемыми группами касались наличия болевого синдрома (практически с полным отсутствием в группе с семейными РНК), количества рецидивов с преобладанием в группе с семейными РНК, наличия резидуального дефекта и выявленного при ЭНМГ-исследовании более высокого процента асимптомно пораженных нервов у больных с семейным анамнезом.

Выявление множественной (или генерализованной) демиелинизирующей нейропатии при ЭНМГ-исследовании у больных с РНК с семейным анамне-

Таблица 4. Клиническая характеристика больных с РНК с наличием и без семейного анамнеза

Показатель	Семейные РНК <i>n</i> = 13 (7 семей)	РНК без семейного анамнеза, <i>n</i> = 20
Пол, мужчины/женщины	10/3 (3:1)***	11/9 (1,2:1)***
Средний возраст, лет ± SD	22,7 ± 14,2*	28,7 ± 15,7*
Степень тяжести паралича в баллах, ср. ± SD	2,1 ± 0,8*	2,9 ± 0,7*
Наличие болевого синдрома, число больных	1***	12***
Количество рецидивов Ср. ± SD	6,1 ± 0,7***	2,8 ± 0,9***
Резидуальный дефект, %	15**	46**
Наличие асимптомно пораженных периферических нервов по данным ЭНМГ, %	100***	15***

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*  $p < 0,0001$ .



Родословные пациентов с семейной формой РНК: черные фигуры – члены семьи, страдающие нейропатиями; стрелки – пробанды

зом позволило заподозрить у этой группы пациентов наличие наследственной нейропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления (ННПС). Данная форма наследственных нейропатий представляет собой аутосомно-доминантную дисмиелинопатию, связанную с нарушенной экспрессией гена *PMP22* в периферической нервной системе [6]. Морфологическим субстратом ННПС являются утолщения миелиновой оболочки или томакулы, обнаруживаемые как в чувствительных, так и в двигательных нервах [5, 13]. В 70–80 % всех случаев ННПС выявляется делеция в хромосомном локусе 17p11.2, у части остальных больных были обнаружены различные точечные мутации этого же хромосомного локуса гена *PMP22*

[6, 14]. Хромосомный дефект приводит к существенному изменению структуры белка *PMP22* и утрате его функциональной активности, вследствие чего нарушается миелинизация периферических нервов, что находит отражение как в электрофизиологических, так и в клинических изменениях при ННПС [6, 14].

В нашем исследовании у всех больных с РНК с наличием семейного анамнеза ( $\approx 30\%$ ) и выявленной при ЭНМГ-исследовании распространенной патологии периферических нервов при проведении ДНК-анализа на наличие ННПС была выявлена делеция локуса 17p11.2-12. Таким образом, рецидивирующие КН, до последнего времени рассматривавшиеся как проявления невралгического дефицита при различных соматических состояниях [7, 10, 11, 17, 18], являются заболеваниями, которые необходимо в первую очередь дифференцировать с наследственной КН – ННПС.

Основными факторами риска по подозрению в наследственной природе РНК служат:

- наличие семейной отягощенности;
- наличие при ЭНМГ-исследовании невралгической патологии, выходящей за пределы клинически пораженного нерва (множественной или генерализованной нейропатии);
- молодой возраст и безболевого тип пареза.

Хотелось бы подчеркнуть, что хотя ДНК-анализ является абсолютно достоверным методом диагностики ННПС, многие авторы подчеркивают значимость ЭНМГ-исследования как простого и широко доступного метода отбора больных для выявления делеции 17p11.2. Знание факторов риска и осторожность практикующих специалистов в плане возможной наследственной патологии КН позволит избежать неэффективного хирургического вмешательства, а также принять меры для профилактики поражения периферических нервов у «асимптомных» носителей делеции при выявлении ННПС.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Берзиньш Ю.Э., Думбере Р.Т. Туннельные поражения нервов верхней конечности. Рига: Зинатне, 1989. 216 с.
2. Кипервас И.П., Лукьянов М.В. Периферические туннельные синдромы. М., 1991.
3. Крупаткин А.И. Классификация и перспективы развития методов диагностики травматических невропатий. Журн. неврол и психиатр им. С.С. Корсакова 1997;12:54–7.
4. Меркулов М.В. Диагностика и лечение туннельных синдромов верхних конечностей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
5. Behse F., Buchtal F., Carlsen F. et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Electrophysiological and histopathological aspects. Brain 1972;95: 777–94.
6. Chance P.F. Inherited focal, episodic neuropathies: hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and hereditary neuralgic amyotrophy. Neuromolecular Med 2006;8(1–2):159–74.
7. Donofrio P.D., Albers J.W. AAEM minimonograph 34: polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography. Muscle Nerve 1990;13:889–903.
8. Dyck P.J., Chance P.F., Lebo R.V. et al. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Peripheral neuropathy, 3rd edition. Saunders, Philadelphia, 1993; pp.1094–1136.
9. England J.D. Entrapment neuropathies. Curr Opinion in Neurology 1999;12:597–602.
10. Eslamian F., Bahrami A., Aghamohammadzadeh N. et al. Electrophysiologic changes in patients with untreated primary hypothyroidism. J Clin Neurophysiol 2011;28(3):323–8.
11. Lormeau G., Reignier A., Soubeyrand L. et al. Recurrent paralysis disclosing Lyme disease. Press Ned 1994;23:1357–9.
12. Ludin H.P. Electromyography in practice. Stuttgart, 1980. 174 p.
13. Madrid R., Bradley W.G. The pathology of neuropathies with focal thickening of the myelin sheath (tomaculous neuropathy). Studies on the formation of the abnormal myelin sheath. J Neurol Sci 1975;25:415–88.
14. Mouton P., Tardieu S., Gouider R. et al. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. Neurology 1999;52:1440–6.
15. Olney R.K. Guidelines in electrodiagnostic medicine. Consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block. AAEM Muscle Nerve Suppl 1999;8:S 225–9.
16. Rosler K.M., Magistris M.R., Glocker F.X., Kohler A. et al. Electrophysiological characteristics of lesions in facial palsies of different etiologies. A study using electrical and magnetic stimulation techniques. Electroenceph Clin Neurophysiol 1995;97:355–68.
17. Sanders R.J. Recurrent neurogenic thoracic outlet syndrome stressing the importance of pectoralis minor syndrome. Vasc Endovascular Surg 2011;45(1):33–8.
18. Tu M.C., Chang Y.Y., Lin T.K. Recurrent multiple cranial neuropathies in a diabetic patient. Acta Neurol Taiwan 2010;19:208–12.