

Рецидивирующие невропатии лицевого нерва (клинико-электрофизиологический и молекулярно-генетический анализ)

Н.Г. Савицкая, С.С. Никитин, С.Н. Иллариошкин, С.А. Ключников, И.А. Иванова-Смоленская, А.В. Остафийчук

Научный центр неврологии РАМН;

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (Москва);

5-й Центральный военный клинический госпиталь ВВС МО РФ (Красногорск)

В статье представлены результаты клинико-электромиографического анализа 34 пациентов с рецидивирующей невропатией лицевого нерва (рНЛН). Определена частота ее встречаемости среди всех форм лицевых невропатий (10,9%), описаны отличительные клинические и электрофизиологические характеристики (ЭНМГ), возможные факторы риска. Выделена группа пациентов с семейным анамнезом рНЛН, среди которой был высокий процент пациентов со скрытой невралгией заинтересованностью. Семейный анамнез, рецидивирование НЛН и характер ЭНМГ-изменений позволили заподозрить у этой группы больных наследственную невропатию с предрасположенностью к параличам от сдавления. Был проведен молекулярно-генетический анализ на наличие характерной делеции гена RMP22, которая не была обнаружена. Выявленные результаты, оставляя открытым вопрос об этиологии и патогенетических механизмах рНЛН, ставят задачу определения генетического дефекта, обуславливающего семейную форму рНЛН.

Ключевые слова: невропатия лицевого нерва, рецидивирующие невропатии, наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления.

Невропатия лицевого нерва (НЛН) занимает второе место по частоте среди всех заболеваний периферической нервной системы (после неврита седалищного нерва) и первое — среди поражений черепных нервов, что обусловлено определенными анатомическими особенностями хода лицевого нерва [1, 2, 19, 20]. Рецидивирующая НЛН — отсроченное по времени поражение того же или симметричного лицевого нерва. Это заболевание всегда привлекало к себе пристальное внимание клиницистов, во-первых, из-за высокой частоты встречаемости — от 3 до 17% от всех случаев НЛН [14, 20, 21], и во-вторых, вследствие значительного числа больных с остаточным резидуальным и косметическим дефектами.

Причины и механизмы возникновения рецидивов до конца неясны [14, 19, 22]. До недавнего времени большинство авторов рассматривали рецидивирующие невропатии как проявления генерализованного невралгического дефицита при различных соматических заболеваниях [7, 9, 20, 23]. В случаях, когда выявить соматическую патологию и соответственно ассоциировать ее с рецидивом невропатии не удавалось, повторные эпизоды расценивались клиницистами как проявление неэффективности проводимой консервативной терапии [8–10]. Другие исследователи искали причину в наследуемых дефектах остеогенеза, аномалиях развития, а также наследуемой узости каналов, где проходят компрессируемые нервы [2, 6, 8, 23].

С первых описаний в литературе обращалось внимание на относительно большую долю семейных случаев среди рецидивирующих невропатий [8, 19, 20, 21], и вопрос о возможной роли наследственности в их развитии поднимался уже в 1954 г. [6]. Развитие молекулярной генетики позволило совершенно по-новому взглянуть на вопрос об участии наследственных факторов в развитии рецидивирующих поражений периферических нервов [4, 10, 13].

Сегодня уже известен генетический дефект, ответственный за семейные случаи запястного туннельного синдрома [5, 11]. Ранее был открыт молекулярный дефект наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления (ННПС), ядром клиники которой являются именно рецидивирующие невропатии [16]. Однако молекулярный механизм, обуславливающий рНЛН и, в частности, их семейные формы, до настоящего времени не известен. Возможность параллельного, асимптомного вовлечения нервов конечностей при этой форме ранее не исследовалась, не решен и вопрос о рНЛН как изолированном или генерализованном невралгическом страдании.

Целью настоящей работы являлось проведение комплексного клинико-электромиографического и молекулярно-генетического анализа больных со спорадическими и семейными рецидивирующими невропатиями лицевого нерва, с определением частоты встречаемости данной нозологической формы, ее отличительных клинических и электрофизиологических характеристик, возможных факторов риска и молекулярно-генетического дефекта.

Пациенты и методы исследования

Оценка клинической тяжести пареза лицевой мускулатуры проводилась по классификации Rosler [21]. Нейрофизиологическое исследование выполнялось на электромиографе Viking Select (США). Функциональное состояние лицевого нерва оценивалось по изменению латентности и амплитуды М-ответа с обеих сторон при отведении с *m.orbicularis oculi* и *m.orbicularis oris*. В соответствии с полученными результатами прогноз восстановления функции лицевого нерва определялся по критериям, предложенным Ludin [15]. В качестве показателей нормы использованы собственные результаты исследования здоровых лиц с поправкой на возраст $\pm 2,5\sigma$. Для выявления скрытой генерализации патологического

неврального процесса дополнительно исследовались двигательные и чувствительные аксоны срединного, локтевого и малоберцового нервов стандартными методами стимуляционной ЭНМГ с оценкой дистальной латенции, амплитуды и скорости распространения возбуждения [15]. Особое внимание обращалось на проведение импульса в анатомических местах, типичных для компрессии.

Материалом для молекулярно-генетического исследования на определение дефекта, характерного для ННПС, служила ДНК больных с семейной рНЛН и их ближайших родственников. Для определения типичной делеции размером 1,5 млн пар нуклеотидов в области 17p11.2-12 использовался анализ аллелей микросателлитных динуклеотидных (CA)_n маркеров [3, 16]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2000, Statistica 4.3 for Windows. Процентные соотношения и средние величины сравнивались с помощью критериев χ^2 и Стьюдента соответственно.

Результаты и обсуждение

Нами обследованы клинически и электромиографически 311 больных с НЛН разного генеза в возрасте от 3 до 76 лет. У 34 (10,9%) из них имелся рецидивирующий характер НЛН. Средний возраст пациентов с рНЛН был $24,7 \pm 14,4$ лет; гендерное соотношение (м:ж) — 1:3; среднее число рецидивов — $2,5 \pm 0,7$ (от 2 до 5); средняя тяжесть пареза — $2,5 \pm 1,7$ балла по шкале Rosler. По сравнению с не-рецидивирующей спорадической НЛН пациенты с рНЛН имели более ранний возраст дебюта, меньшую степень тяжести пареза мимической мускулатуры, более легкие ЭНМГ-изменения (табл. 1). В неврологическом статусе у 18 больных с рНЛН были выявлены признаки генерализованной неврологической симптоматики в виде гипорефлексии, участков гипестезии, гипотрофии отдельных групп мышц; у 2 больных были обнаружены признаки *res cavus* и у одного — гипотелоризм.

Больные с рНЛН разделились на 2 группы: 1) 20 пациентов (59%) без семейного анамнеза; 2) 14 (41%) пациентов с наличием семейного анамнеза.

У пациентов с рНЛН 1-й группы возможными этиологическими факторами рНЛН были: герпетическое поражение — 7 пациентов, сахарный диабет — 2 пациента, рассеянный склероз — 3 пациента, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) — 3 пациента, болезнь Лайма — один пациент. Клинико-электрофизиологические характеристики пациентов в зависимости от выявленной этиологии представлены в табл. 2.

таблица 1: Сравнительная клинико-электромиографическая характеристика больных с рецидивирующей и не-рецидивирующей НЛН.

Форма болезни	Возраст, годы**	Степень пареза, баллы*	ДЛ, мс*	% A1**	% A2**
рНЛН (M±σ)	$24,7 \pm 14,4$	$2,5 \pm 0,9$	$5,6 \pm 0,2$	$61,4 \pm 9,6$	$66,1 \pm 8,7$
НЛН без рецидивов (M±σ)	$44,9 \pm 17,3$	$2,8 \pm 0,9$	$4,3 \pm 0,5$	$79,3 \pm 11,1$	$77,2 \pm 9,5$

Примечание: ДЛ — дистальная латентность, % A1 и % A2 — процент падения амплитуды М-ответа с круговой мышцы глаза (A1) и круговой мышцы рта (A2) по сравнению с амплитудой М-ответов на здоровой стороне; * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$ (при сравнении групп между собой).

таблица 2: Клинико-электрофизиологическая характеристика рецидивирующей НЛН в зависимости от этиологии.

Признаки	Идиопатическая форма	Герпес	Рассеянный склероз	ХВДП	Критерий Mann-Whitney
Клиническая тяжесть пареза, баллы (M±σ)	$3,24 \pm 0,74$	$3,97 \pm 0,95$	$1,75 \pm 0,57$	$2,26 \pm 0,35$	$p < 0,001$
Амплитуда, мВ (M±σ) • m.orbicularis oculi • m.orbicularis oris	$1,0 \pm 0,23$ $1,4 \pm 0,28$	$0,56 \pm 0,12$ $0,75 \pm 0,23$	$1,6 \pm 0,65$ $1,8 \pm 0,54$	$1,3 \pm 0,21$ $1,1 \pm 0,50$	$p < 0,01$
Латентность, мс (M±σ) • m.orbicularis oculi • m.orbicularis oris	$4,4 \pm 1,4$ $4,1 \pm 2,3$	$4,1 \pm 1,2$ $3,6 \pm 1,8$	$4,9 \pm 1,8$ $4,6 \pm 1,2$	$5,0 \pm 0,4$ $5,1 \pm 0,3$	$p < 0,05$

Статистически значимая разница была получена по клинической степени тяжести пареза и падению амплитуды М-ответа. Наиболее значимое падение амплитуды было у больных рНЛН при герпетическом поражении. Максимальное удлинение латентности наблюдалось у больных рНЛН при ХВДП.

В группе пациентов с рНЛН, вне зависимости от предполагаемой этиологии, была выявлена значимая корреляция между амплитудой М-ответа и числом рецидивов, а также между степенью падения амплитуды и тяжестью пареза. Однако ретроспективный клинико-нейрографический анализ пациентов показал, что общепринятые прогностические ЭНМГ-критерии восстановления лицевого нерва [12, 15] у пациентов с рНЛН оказались неинформативными. Так, соотношение падения амплитуды М-ответа пораженной стороны по сравнению со здоровой стороной не коррелировало с исходом восстановления и соответственно не отражало глубины пареза мышцы. ЭНМГ-исследование периферических нервов конечностей у 4 (20%) чел. выявило распространенную невральную патологию: замедление скорости проведения по срединному ($39 \pm 4,6$ м/с) и малоберцовому нервам ($32 \pm 3,8$ м/с), удлинение дистальной латентности (до 30% от возрастной нормы) и незначительное падение амплитуды М-ответов (до 20% от возрастной нормы). При исследовании мышц денервационной активности выявлено не было. ЭНМГ-показатели были расценены как генерализованная первично демиелинизирующая невропатия, вероятнее всего, связанная с основным заболеванием (у одного пациента имел место сахарный диабет 2 типа, у 3 остальных — ХВДП).

У пациентов 2-й группы (рНЛН с наличием семейного анамнеза) провоцирующих факторов рецидивов, сопутствующих заболеваний выявить не удалось. Как видно на рис. 1, в 6 семьях заболевание обнаруживалось в 3 поколениях, в 2 семьях — в 2 поколениях. У всех больных наследование шло по аутосомно-доминантному типу.

Установлено, что семейные случаи рНЛН протекали несколько легче спорадических — с меньшей тяжестью пареза и частотой осложнений, что, скорее всего, обусловлено меньшим числом рецидивов (табл. 3). Однако при семейных рНЛН отмечался более ранний дебют заболевания и значительное (6:1) преобладание женщин. Характер ЭНМГ-изменений при исследовании функционального состояния лицевого нерва не имел отличительных особен-

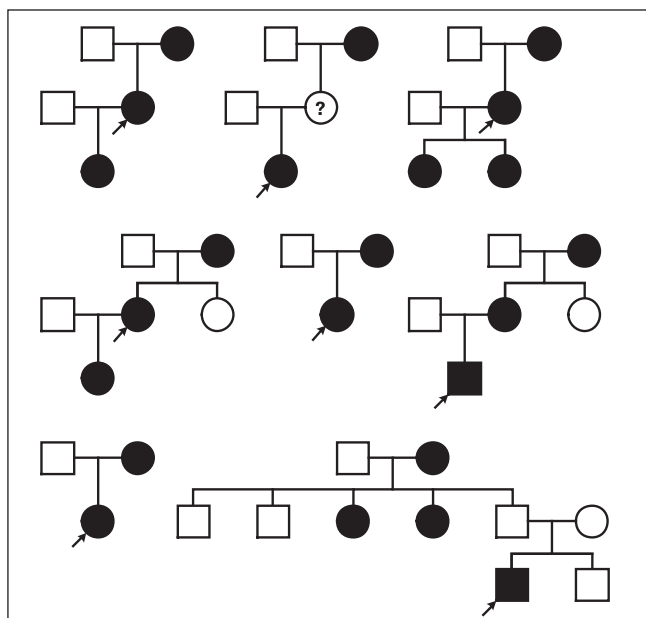


рис. 1: Родословные обследованных больных с семейной невропатией лицевого нерва.

Черные символы – члены семьи, страдающие рНЛН; стрелки – пробанды.

ностей по сравнению с пациентами 1-й группы. Проведение расширенного ЭНМГ-исследования в группе семейной рНЛН выявило у 12 (85%) пациентов генерализованную сенсомоторную невропатию. Она характеризовалась удлинением дистальной латентности М-ответов (до 35% от возрастной нормы), снижением скорости проведения возбуждения (по срединному нерву – до $42 \pm 2,3$ м/с, по малоберцовому нерву – до $30 \pm 4,1$ м/с), падением амплитуды сенсорного потенциала (до 80% от возрастной нормы), отсутствием денервационной активности в мышцах при проведении игольчатой миографии. Выявленные ЭНМГ-изменения предполагают демиелинизирующий тип поражения. Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, молодой возраст, рецидивы НЛН, а также ЭНМГ-признаки генерализованной демиелинизирующей невропатии, мы предположили наличие у этой категории больных наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавливания. Следует отметить, что у этих больных не было выявлено блоков проведения, а замедление скоростей распространения возбуждения соответствовало степени удлинения дистальной латентности, что не укладывалось в описанный в литературе ЭНМГ-паттерн при ННПС, при которой имеется диссоциация между степенью удлинения латентности и величиной падения скорости проведения [3, 17, 18].

таблица 3: Клинико-электрофизиологическая характеристика больных с рецидивирующей НЛН с наличием и без семейного анамнеза.

Показатели	Семейные рецидивирующие НЛН, N=14 (8 семей)	Рецидивирующие НЛН без семейного анамнеза, N=20
Пол, М/Ж	2/12 (1:6**)	7/13 (1:2,5*)
Средний возраст, лет $\pm$ SD	$28,0 \pm 7,0^{**}$	$33,9 \pm 19,9^{**}$
Степень тяжести паралича (M $\pm$ σ), баллы	$1,67 \pm 0,1^*$	$1,57 \pm 1,0^*$
Количество рецидивов (M $\pm$ σ)	$2,1 \pm 0,4^*$	$2,5 \pm 0,7^*$
Резидуальный дефект, %	25**	58**
Наличие асимптомно пораженных периферических нервов, %	85**	20**
Средняя амплитуда М-ответа, мВ (M $\pm$ σ)	$0,6 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,4$
Средняя латентность М-ответа, мс (M $\pm$ σ)	$4,7 \pm 1,8^*$	$5,4 \pm 0,9^*$

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,005$ при сравнении групп между собой.

ДНК-анализ на наличие ННПС у рассматриваемых больных с семейной рНЛН ни в одном случае не выявил самого частого молекулярно-генетического дефекта в виде делеции локуса 17p11.2. Т.е. с вероятностью 70–80% (частота ННПС, обусловленных именно делецией локуса 17p11.2) у этих больных исключалось наличие ННПС.

Несмотря на отрицательный результат ДНК-анализа на ННПС, обнаружение у 85% больных с семейной рНЛН изменений сенсомоторного проведения по более чем одному периферическому нерву (помимо лицевого) предполагает, что заболевание является проявлением генерализованной семейной сенсомоторной полиневропатии. Особенностью полиневропатии является преимущественное и рецидивирующее поражение лицевого нерва при том, что периферические нервы на момент осмотра, независимо от числа рецидивов и времени дебюта НЛН, страдают субклинически. Вовлечение периферических нервов обнаруживается только при углубленном осмотре и подтверждается объективным снижением скорости проведения возбуждения при ЭНМГ-исследовании. Наличие семейного анамнеза заболевания свидетельствует о генетической детерминированности патологии, но пока еще не идентифицированной. Необходима оценка ЭНМГ изменений со стороны периферических нервов в динамике для ответа на вопрос о возможных причинах столь необычного дебюта семейной полиневропатии с преимущественным поражением лицевого нерва рецидивирующего характера. Полученные данные стимулируют поиск генетического дефекта, обуславливающего семейную форму НЛН.

Список литературы

1. Завалишин И.А., Переседова А.В. Лицевая невропатия. Росс. стоматол. журн. 2001; 1: 21–25.
2. Лобзин В.С., Цацкина Н.Д. Наследственно-семейные формы невропатии лицевого нерва. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1988; 11: 7–10.

3. Савицкая Н.Г., Никитин С.С., Иллариошкин С.С. и др. Клинико-электрофизиологический анализ семейных случаев наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавливания. Неврол. вестн. 2001; 3–4: 5–9.
4. Bladdom R.L. Familial carpal tunnel syndrome in three generations of black family. Am. J. Phys. Med. 1985; 64: 227–234.

5. Cruz-Martinez A., Arpa J. Pediatric bilateral carpal tunnel syndrome as first manifestation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). *Eur. J. Neurol.* 1999; 5: 316–317.
6. Davies D.M. Recurrent peripheral nerve palsies in a family. *Lancet* 1954; 2: 266–268.
7. Donofrio P.D., Albers J.W. Polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography. *Muscle Nerve* 1990; 13: 889–903.
8. Doshi J., Irving R. Recurrent facial nerve palsy: the role of surgery. *J. Laryngol. Otol.* 2010; 124: 1202–1204.
9. Dyck P.J., Chance P.F., Lebo R.V. et al. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: *Peripheral neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1993: 1094–1136.
10. England J.D. Entrapment neuropathies. *Curr. Opin. Neurol.* 1999; 12: 597–602.
11. Gossett J.G., Chance P.F. Is there a familial carpal tunnel syndrome? An evaluation and literature review. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1533–1536.
12. Grosheva M., Wittekindt C., Guntinas-Lichius O. Prognostic value of electroneurography and electromyography in facial palsy. *Laryngoscope* 2008; 118: 394–397.
13. Keller M.P., Chance P.F. Inherited neuropathies: from gene to disease. *Brain Pathol.* 1999; 9: 327–341.
14. Lormeau G., Reignier A., Soubeyrand L. et al. Recurrent paralysis disclosing Lyme disease. *Press Ned.* 1994; 23: 1357–1359.
15. Ludin H.P. *Electromyography in practice*. Stuttgart, 1980.
16. Lupski J.R., de Oca-Luna R.M., Slaugenhaupt S. et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 1991; 66: 219–232.
17. 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: 1440–1446.
18. Nelis E., Van Broekhoven C., De Jonghe P. et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: European collaborative study. *Eur. J. Hum. Genet.* 1996; 4: 25–33.
19. Ngow H.A., Wan Khairina W.M., Hamidon B.B. Recurrent Bell's palsy in a young woman. *Singapore Med. J.* 2008; 49: 278–280.
20. Qin D., Ouyang Z., Luo W. Familial recurrent Bell's palsy. *Neurol India* 2009; 57: 783–784.
21. Rosler K.M., Magistris M.R., Glocker F.X. 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: 355–368.
22. Stewart J.D. *Focal peripheral neuropathies*. New York: Raven, 1993.
23. Thomas P.K., Ochoa J. Symptomatology and differential diagnosis of peripheral neuropathy. In: Dyck P.J., Thomas P.K. (eds.) *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Saunders, 1993: 749–774.

Recurrent facial nerve neuropathies: clinical, electrophysiological and molecular analysis

N.G. Savitskaya, S.S. Nikitin, S.N. Illarionov, S.A. Klushnikov, I.A. Ivanova-Smolenskaya, A.V. Ostaphychuk

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow);
Central military hospital № 5, Ministry of Defense of Russian Federation (Krasnogorsk)*

Key words: facial neuropathy, recurrent neuropathies, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies.

We present results of clinical and electrophysiological analysis of 34 patients with recurrent facial neuropathy (rFN). Its frequency (10.9%) among all forms of facial neuropathies was determined, and clinical and EMG characteristics, as well as possible risk factors, were described. A separate group of familial rFN was identified, and these patients exhibited high percentage of sub-clinical peripheral nerve involvement. Positive family history,

presence of relapses and electroneurographic features allowed to suspect hereditary neuropathy with liability to pressure palsy in these patients. However, molecular analysis of the *PMP22* gene failed to reveal a typical gene deletion. These results leave open the question about etiology and pathophysiologic mechanisms of rFN and warrant further studies of genetic defect underlying a familial form of rFN.

Контактный адрес: Савицкая Наталья Геннадьевна — канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клинической нейрофизиологии НЦН РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (499) 490-24-19, e-mail: eliom@mail.ru.

Никитин С.С. — гл. науч. сотр. НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН;

Илларионов С.Н. — зам. директора по научной работе НЦН РАМН;

Клюшников С.А. — вед. науч. сотр. V неврологического отделения НЦН РАМН;

Иванова-Смоленская И.А. — руководитель V неврологического отделения НЦН РАМН;

Остафийчук А.В. — врач неврологического отделения 5-го Центрального военного клинического госпиталя ВВС МО РФ.