

УДК 616.85—056.7—06:616.8—009.11

**Н.Г. Савицкая, С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская,  
В.П. Федотов, С.С. Никитин, С.А. Клюшников**

## КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЕМЕЙНЫХ СЛУЧАЕВ НАСЛЕДСТВЕННОЙ НЕВРОПАТИИ С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ПАРАЛИЧАМ ОТ СДАВЛЕНИЯ

НИИ неврологии РАМН, г. Москва  
Областной диагностический центр, г. Воронеж

Р е ф е р а т. Представлен клинико-электрофизиологический анализ наиболее обширной в России выборки семей, отягощенных особой формой демиелинизирующей невропатии — наследственной невропатией с предрасположенностью к параличам от сдавления (ННПС). Во всех семьях диагноз был подтвержден с помощью ДНК-диагностики, основанной на выявлении типичной делеции в хромосомной области 17p.11.2. Наряду с классическим рецидивирующими вариантом описаны и другие фенотипы заболевания: рецидивирующие позиционные сенсорные симптомы, прогрессирующая мононевропатия, прогрессирующая полиневропатия. Установлены наиболее информативные для наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления электрофизиологические признаки, которые можно использовать для клинической диагностики заболевания с последующим проведением уточняющей ДНК-диагностики. Рассчитана относительная частота встречаемости этой особой формы невропатии среди приобретенных компрессионных мононевропатий (6%) и их рецидивирующих вариантов (50%).

**Н. Г. Савицкая, С. Н. Иллариошкин, И. А. Иванова-  
Смоленская, В. П. Федотов, С. С. Никитин,  
С. А. Клюшников**

### НЕРВЛАР КЫСЫЛУ СӘБӘПЛЕ ПАРАЛИЧЛАНЫРГА МӨМКИН БУЛГАН НӘСЕЛДӘНЛЕК. НЕВРОПАТИЯСЕНЕҢ ГАИЛӘ ОЧРАКЛАРЫНА КЛИНИК-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИК АНАЛИЗ

Россиядә нервлар кысылу сәбәпле параличланаңырга мөмкин булган демиелинизацияләнгән невропатия — нәселдәнлек невропатиясе кечәйгән аерым формасы белән авыруучы сайлап алынган гайләләрне клиник-электрофизиологик яктан анализлау нәтижәләре китерелгән. Диагноз барлык гайләләрдә дә 17p.11.2 хромосомо өлкәсендә типик делецияне ачыклауга нигезләнгән ДНК-диагностика ярдәмендә расланган. Классик рецидив-рцияләнү варианты белән бергә бу чирнең башка фенотиплары: рецидивләнүче позицион сенсор симптомнар, киң жәлә торған мононевропатия, полиневропатия турында да язылган. Нервлар кысылу сәбәпле параличланаңырга мөмкин булган нәселдәнлек невропатиясе очен аеруча мәгълүмати электрофизиологик билгеләр ачыкланган. ДНК-диагностиканы алга таба раслау үткәрең, чирнең клиник диагностикалау очен файдаланың мөмкин. Компрессион мононевропатияләр (6%) һәм аларның рецидив вариантылары (50%) арасындағы очрауның zagылтырма ешлығы исәпләнгән.

*N.G. Savitskaja, S.N. Illarioshkin, I.A. Ivanova-Smolenskaja,  
V.P. Phedotov, S.S.Nikitin, S.A.Klushnikov*

### CLINICO-ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF FAMILY CASES WITH HEREDITARY NEUROPATHY AND PREDISPOSITION TO COMPRESSION PARALYSES

Clinico-electrophysiological analysis of the most common in Russia family selection, having a particular form of demyelination neuropathy — hereditary neuropathy with predisposition to compression paralyses (HNPCP) has been presented. In all the families the diagnosis has been confirmed with the help of DNA diagnostics, based upon revealing of typical deletion in chromosome field 17.p.11.2. Besides a classical recurrent variant some other phenotypes of the disease have been described: recurrent positional sensoric symptoms, progressing mononeuropathy, progressing polyneuropathy. Electrophysiological signs have been determined, which are the most informative for HNCP. These signs can be used for clinical diagnostics of the disease followed by DNA diagnostics. Relative incidence of this special form of neuropathy among acquired compression mononeuropathies (6%) and their recurrent variants (50%) has been counted.

Специфической формой наследственных невропатий, которой до последнего времени уделялось недостаточное внимание со стороны практических врачей, является так называемая наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления — ННПС [3, 4]. В типичных случаях данное заболевание проявляется рецидивирующими компрессионными мононевропатиями практически любых нервных стволов, включая черепно-мозговые нервы [5, 6, 7, 8, 9]. Однако иногда проявления ННПС могут ограничиться лишь единичным эпизодом пареза; в этом случае большому ошибочно ставится диагноз компрессионной (или туннельной) невропатии, что может повлечь за собой неоправданное направление больного к хирургам. От традиционных компрессионных синдромов ННПС отличается тем, что парезы возникают после

достаточно непродолжительного действия провоцирующего фактора на нерв, которое в норме обычно проходит незамеченным. В большинстве случаев невропатия приводит к смешанному сенсомоторному дефициту, реже наблюдаются изолированные чувствительные или двигательные расстройства [10]. Морфологическим субстратом ННПС являются особые "колбасообразные" утолщения миелиновой оболочки — томакулы, обнаруживаемые как в чувствительных, так и в двигательных нервах; отсюда происходит второе название ННПС — "томакулярная невропатия" [11].

Ген, ответственный за развитие ННПС, локализован на хромосоме 17p11.2 и кодирует белок периферического миелина PMP22. У 70—80% больных ННПС обнаруживается делеция гена PMP22, а в остальных случаях — различные точковые мутации данного гена [12, 13]. Дупликация гена PMP22 служит молекулярной основой другой, более изученной наследственной невропатии — болезни Шарко—Мари—Тута [14]. Таким образом, разнонаправленные изменения дозы гена PMP22 сопровождаются различными типами нарушений миелинизации периферических нервов, что приводит к манифестации либо ННПС, либо болезни Шарко—Мари—Тута.

Стертые и асимптомные формы болезни, внутрисемейный клинический полиморфизм обусловливают существенные трудности в дифференциальной диагностике ННПС. Примерно 70—80% случаев ННПС не диагностируют или диагностируют неправильно [10, 12].

Целью работы является первое в нашей стране обобщение серии семейных случаев ННПС (выявленных среди больных с нетравматическими мононевропатиями) и составление на этой основе комплексного клинико-электрофизиологического алгоритма диагностики и дифференциальной диагностики данного заболевания.

Материалом для молекулярно-генетического исследования служила ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови больных ННПС и их ближайших родственников. Для определения типичной делеции размером 1,5 млн пар нуклеотидов в области 17p11.2-12 использовали анализ аллелей микросателлитных динуклеотидных (СА)<sub>n</sub> маркеров [13, 14]. Нейрофизиологическое исследование проводили на электромиографе Viking-IV (США). Состояние двигательных и чувствительных аксонов периферических нервов оценивали стандартными методами стимуляционной электронейрографии с

оценкой дистальной латенции, амплитуды, скорости распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам [16]. Особое внимание обращали на проведение импульса через места, типичные для компрессии. Локальное замедление моторного проведения считалось значимым при его значении более 10 м/с. Нами использовались критерии блока проведения, предложенные P.Mouton et al. [9]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel 2000, Statistica 4.3 for Windows и Unistat (Stat soft, USA). Процентные соотношения и средние величины сравнивали с помощью критериев  $\chi^2$  и Стьюдента.

В 1998—2000 гг. были обследованы 218 больных с нетравматическими мононевропатиями рук и ног, у 28 (12,8%) из них мононевропатии носили рецидивирующий характер. У 13 пациентов (6% от всех мононевропатий и 50% от рецидивирующих мононевропатий) имелся семейный анамнез заболевания. У всех 13 пациентов (8 мужчин и 5 женщин) из шести семей при проведении ДНК-анализа была обнаружена делеция в хромосомной области 17p11.2, т.е. на молекулярно-генетическом уровне был подтвержден диагноз ННПС. Во всех семьях прослеживалось аутосомно-доминантное наследование заболевания. Примеры родословных представлены на рис. 1. В зависимости от

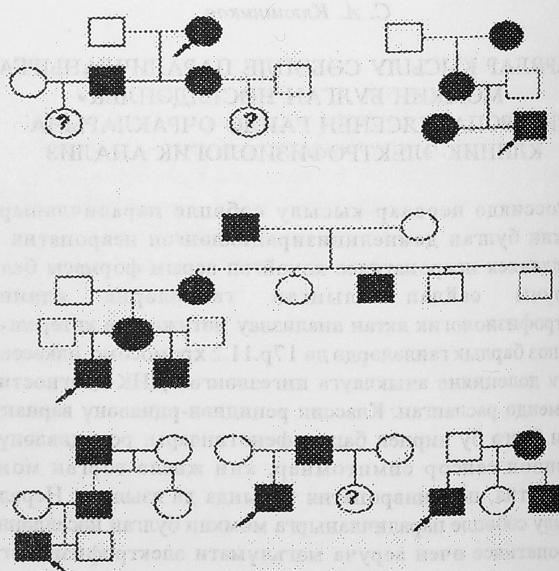


Рис. 1. Родословные обследованных семей с ННПС: черные фигуры — члены семьи, страдающие ННПС, стрелки — probанды.

клинических проявлений все больные были поделены на две группы. В 1-ю группу (10 чел.) вошли пациенты с клиническими признаками заболевания, во 2-ю (3) — с асимптомным носительством делеции. Клиническая характеристика больных обеих групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика симптомных (1-я группа) и асимптомных (2-я группа) носителей делеции 17p11.2

Показатели	1-я группа	2-я группа
Число больных (муж./жен.)	10(8/2)	3(0/3)
Средний возраст обследованных, лет	22,7±14,1	32,0±14,9
Средний возраст дебюта ННПС, лет	18,7±9,5	—
Провоцирующий фактор, %	87	—
Боль, %	10	—
Острые эпизоды парезов, %	100	—
Наличие позиционных чувствительных нарушений, %	46	33
Гипорефлексия, %	100	66
Гипотрофии, %	27	—
Остаточный неврологический дефицит, %	39	—
Pes cavus, %	2	1

Возраст обследованных 1-й группы составил от 8 до 49 лет. Средний возраст дебюта заболевания у мужчин ( $15,5\pm9,7$  года) был достоверно раньше, чем у женщин ( $25,4\pm3,6$  года). Количество эпизодов острых парезов у мужчин и женщин достоверно не различалось (соответственно  $3,6\pm1,3$  и  $3,5\pm1,1$  случаев). Дебютная локализация наиболее часто встречавшихся парезов представлена на рис. 2. У большинства больных этой группы (87%) возникновению парезов предшествовали различные провоцирующие факторы. Самыми частыми из них являлись передавливание нерва во время сна, занятия

спортом (армрестлинг, гребля, тяжелая атлетика) и разнообразные профессиональные нагрузки. У 2 детей в одной семье при рождении был зафиксирован односторонний плексит. У 82% пациентов монопарезы возникали и протекали безболезненно. 6 (46%) человек, кроме острого моторного дефицита, испытывали эпизоды чувствительных нарушений (парестезии территории, иннервируемой пораженным нервом). В одной и той же семье у разных членов могли встречаться 3 различных варианта течения ННПС: олигосимптомный, асимптомный и классический рецидивирующий. Одна наблюдаемая нами семья была гетерогенна по фенотипам болезни: в ней были представлены картины рецидивирующих мононевропатий, рецидивирующих позиционных сенсорных симптомов а также прогрессирующей мононевропатии. Резидуальный неврологический дефицит имел место у 39% пациентов: у 30% он был легким, не мешал в профессиональной жизни и не ограничивал самообслуживание. У 9% больных дефицит был достаточно грубым (в виде парезов).

У 3 женщин, входящих во 2-ю группу, диагноз ННПС был поставлен на основании ДНК-диагностики ближайших родственников пациентов с клинической картиной заболевания. Возраст обследованных варьировал от 15 до 43 лет. В неврологическом статусе у 2 из них была выявлена избирательная гипорефлексия.

Наиболее информативным электронейографическим показателем при исследовании двигательных волокон независимо от тяжести заболевания являлась дистальная латентность М-ответа. При исследовании срединного нерва она была удлиненной у 97% всех пациентов (вне зависимости от их принадлежности к 1 или 2-й группе), а малоберцового нерва в 1-й группе — 87%, во 2-й — у 67%.

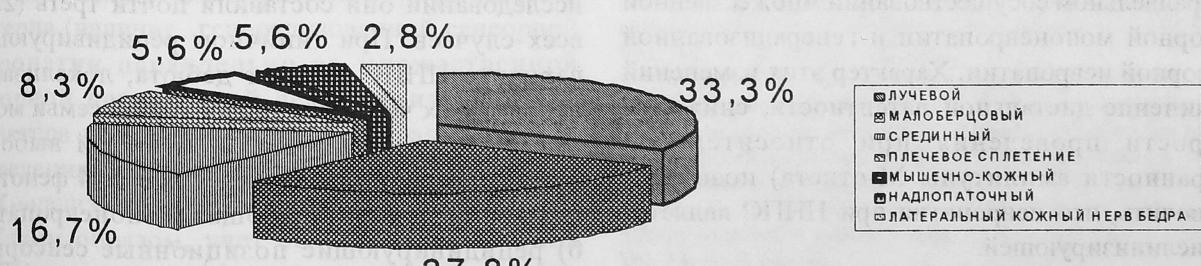


Рис. 2. Дебютная частота поражения отдельных нервов.

Скорость распространения возбуждения по двигательным волокнам нервов рук у большинства больных 1-й группы находилась в пределах возрастной нормы, по нервам ног — была слегка или умеренно сниженной у половины больных. Во 2-й группе данный показатель по нервам ног был изменен у 28% больных. В обеих группах проведение импульса было замедлено в дистальных участках нерва, за исключением случаев наличия локальных блоков проведения. Локальное замедление проведения наиболее часто регистрировалось по локтевому и малоберцовому нервам на типичных для них участках компрессии у половины больных 1-й группы и у одной больной из 2-й группы. При асимптомном носительстве мутаций блоки проведения возбуждения не были обнаружены, в то время как при наличии клинических изменений они выявлялись в 12—14% случаев (как по двигательным, так и по чувствительным волокнам) и клинически соответствовали гипотрофиям соответствующих мышц. Амплитуда М-ответа у 98% больных обеих групп оставалась в границах возрастной нормы. При исследовании чувствительных волокон практически у всех больных обеих групп (90%) было найдено диффузное замедление проведения импульса, у 2/3 при этом было выявлено также локальное замедление проведения по срединному нерву через запястный туннель. Амплитуда чувствительного потенциала была изменена у половины больных обеих групп. Наши наблюдения показали, что тяжесть электрофизиологических изменений у членов одной семьи может существенно варьировать. Так, в одной из семей разница между минимальной и максимальной латентностью М-ответа при исследовании срединного нерва составляла 4,8 мс (от 3,2 до 8,0 мс). Однако сам паттерн электронейрографических изменений был однотипен для всех пациентов и свидетельствовал о параллельном существовании множественной моторной мононевропатии и генерализованной сенсорной невропатии. Характер этих изменений (удлинение дистальной латентности, снижение скорости проведения при относительной сохранности амплитуды М-ответа) позволяет заключить, что невропатия при ННПС является демиелинизирующей.

В обследованной серии случаев ННПС весьма поучительным является тот факт, что большинству пациентов адекватный диагноз не был поставлен в течение длительного периода времени. Форму-

лировка первичного диагноза у обследованных больных варьировала от “посттравматических невропатий, плексопатий и радикулопатий” до таких казуистических, как “разрыв мышцы лопатки”. В большинстве случаев ошибка диагностики была связана с недостаточностью клинико-электрофизиологического обследования, ограниченного только клинически пораженным нервом, а также плохой информированностью врачей относительно существования ННПС и возможностей ДНК-диагностики данного заболевания. В нашем исследовании у всех пациентов был единый молекулярно-генетический механизм развития ННПС — делеция хромосомного локуса 17p11.2, что согласуется с данными других авторов о делеции как наиболее частом молекулярно-генетическим механизме развития ННПС [12, 17]. Мы отмечали достоверно более ранний возраст дебюта и меньший процент асимптомного носительства у мужчин по сравнению с женщинами, что предполагает большую экспрессию данного заболевания у мужчин.

Еще одним зависимым от пола признаком являлось преобладание у мужчин острых эпизодов пареза надлопаточного нерва, что можно связать, вероятнее всего, со специфичностью провоцирующих моментов у мужчин (например, занятия тяжелой атлетикой). Характер течения ННПС у обследованных нами пациентов в 63% случаев был типичный — с рецидивирующими монопарезами, при этом у 22% больных повторяющиеся эпизоды парезов касались одного и того же нерва. Встречались также олигосимптомный (у 9%) и асимптомный (у 23%) варианты. По нашему мнению, одной из причин ошибок диагностики ННПС и соответственно недооценки распространенности этого заболевания является наличие большого числа асимптомных носителей делеции 17p11.2; например, в нашем исследовании они составили почти треть (23%) всех случаев. При типичном рецидивирующем варианте ННПС возраст дебюта, локализация парезов и их частота у членов одной семьи могут значительно варьировать. В нашей выборке больных были выявлены следующие 4 фенотипа ННПС: а) рецидивирующая моноnevропатия; б) рецидивирующие позиционные сенсорные симптомы; в) прогрессирующая моноnevропатия; г) прогрессирующая полиневропатия.

Многообразие фенотипических масок ННПС требует от клиницистов своевременной

диагностики данного заболевания. Среди методов, позволяющих провести предварительный скрининг больных на ННПС, наиболее информативна электро-нейромиография, позволяющая обнаружить субклиническое и/или асимптомное поражение нервов. Анализ нейрофизиологических изменений, полученных нами у асимптомных и симптомных больных ННПС, показал отсутствие корреляции с длительностью течения болезни, что связано возможно, с низкой активностью патологического процесса после манифестации острого пареза. Выявленную особенность можно с успехом использовать для дифференцирования ННПС от изолированных компрессионных невропатий, при которых динамические изменения регистрируются уже через 1-2 недели. Механизмом электрофизиологических блоков проведения возбуждения у больных ННПС (в нашем исследовании по 14% нервов), может служить наличие томакул, которые часто располагаются рядом с перехватами Ранвье и практически всегда сопровождаются инвагинацией одного миелинового сегмента в соседний, с последовательным смещением перехвата [19]. Ни при одной из наследственных невропатий блоки проведения не встречаются. Этот факт должен учитываться в дифференциальной диагностике ННПС и других наследственных моторно-сенсорных невропатий (особенно в случаях, имеющих определенное клиническое сходство с болезнью Шарко—Мари—Тута).

Наличие рецидивирующих мононевропатий, особенно у лиц молодого возраста, должно насторожить врача в плане возможного наследственного характера данного страдания и послужить толчком для проведения расширенного клинико-электрофизиологического исследования. Обнаружение распространенных нейрофизиологических изменений, выходящих за рамки клинически пораженного нерва, в сочетании с особенностями электронейрографического паттерна (наличие генерализованной сенсорной невропатии параллельно со множественной моторной невропатией демиелинизирующего характера при возможной регистрации блоков проведения) является показанием к проведению ДНК-анализа на наличие 17-й хромосомы.

Таким образом, учет особенностей течения ННПС и высокая эффективность превентивных профилактических мероприятий позволят в большинстве случаев избежать осложнений при своевременной постановке правильного диагноза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев Л.Л. Геном человека и биология XXI века. — Вестник РАН. — 2000. — № 70. — С. 412—424.
2. Иванова-Смоленская И.А. Клинические и молекулярно-генетические аспекты изучения наследственных заболеваний нервной системы. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1996. — № 1. — С. 29—33.
3. Timmerman V., Lofgren A., Le Guern E. et al. Molecular genetic analysis of the 17p11 region in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). // Hum Genet. — 1996. — Vol. 97. — P. 26—34.
4. Dubourg O., Mouton P., Brice A., LeGuern E., Bouche P. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. // Neuromuscul Disord. — 2000. — Vol. 10(3). — P. 206—208.
5. De Jong JGY. Over families met hereditaire dispositie tot het optreden van neuritiden, gecorreleerd met migraine. // Psychiatr. Neurol. Bull. — 1947. — Vol. 50. — P. 60—76.
6. Davies DM. Recurrent peripheral — nerve palsies in a family. // Lancet. — 1954. — Vol. 2. — P. 266—268.
7. Windebank AG, Schenone A., Dewald GW. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and inherited brachial plexus neuropathy — two genetically distinct disorders. // Mayo Clin. Proc. — 1995. — Vol. 70. — P. 743—746.
8. Verhagen WI. et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical, electrophysiologic and morphologic study. // J. Neurol. Sci. — 1993. — Vol. 116. — P. 176—184.
9. Mouton P., Tardieu S., Gouider R. et al. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. // Neurology. — 1999. — Vol. 52. — P. 1440—1446.
10. Gouider R., LeGuern E., Emili J. et al. Hereditary neuralgic amyotrophy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: two distinct clinical, electrophysiologic and genetic entities. // Neurology. — 1994. — Vol. 44(12). — P. 2250—2252.
11. Behse F., Buchthal F., Carlsen F. Et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Electrophysiological and histopathological aspects. // Brain. — 1972. — Vol. 95. — P. 777—794.
12. Chance P.F. et al. Hereditary neuralgic amyotrophy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: two distinct genetic disorders. // Neurology. — 1994. — Vol. 44. — P. 2253—57.
13. 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. — Vol. 4. — P. 25—33.
14. Lupsik JR., de Oca-Luna RM., Slagenaert S. et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. // Cell. — 1991. — Vol. 66. — P. 219—232.
15. Gouider R., LeGuern E., Guggenheim M. et al. Clinical, electrophysiologic and molecular correlation in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. // Neurology. — 1995. — Vol. 45. — P. 2018—2023.
16. Ludin H.P. Electromyography in practice. — Stuttgart, 1980.
17. Chapen F., Diraison P. et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies with partial deletion of the region often duplicated in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. // Ann. Neurol. Neurosurg Psychiatry. — 1996. — Vol. 61. — P. 535—536.
18. Chance P.F. Overview of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1999. — Vol. 14. — P. 14—21.
19. Magistris M.R., Roth G. Long-lasting conduction block in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. // Neurology. — 1985. — Vol. 35(11). — P. 1639—1641.

Поступила 27.03.01.