

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный
центр неврологии»
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова»
факультет фундаментальной медицины**

На правах рукописи

ЗАКРОЙЩИКОВА ИНЕССА ВЛАДИМИРОВНА

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ВЕРХНЕГО
ВЯЛОГО МОНО/ПАРАПАРЕЗА (КЛИНИКО-
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

М.Н. Захарова

Москва - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Боковой амиотрофический склероз.....	11
1.2. Мультифокальная моторная невропатия.....	17
1.3. Болезнь Хираяма.....	23
1.4. Цервикальная спондилогенная амиотрофия.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ...	34
2.1. Методы клинического обследования.....	34
2.2. Нейрофизиологические методы обследования.....	37
2.3. Нейровизуализационные методы обследования.....	39
2.4. Статистический анализ данных.....	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
3.1. Боковой амиотрофический склероз, шейно-грудная форма.....	41
3.1.1. Клиническая характеристика пациентов.....	41
3.1.2. Нейрофизиологическое обследование.....	43
3.1.3. Нейровизуализационное обследование.....	46
3.2. Болезнь Хираяма.....	50
3.2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	50
3.2.2. Нейрофизиологическое обследование.....	52
3.2.3. Нейровизуализационное обследование.....	57
3.3. Мультифокальная моторная невропатия.....	63
3.3.1. Клиническая характеристика пациентов.....	63
3.3.2. Нейрофизиологическое обследование.....	64
3.3.3. Нейровизуализационное обследование.....	68
3.4. Цервикальная спондилогенная амиотрофия.....	71
3.4.1. Клиническая характеристика пациентов.....	71
3.4.2. Нейрофизиологическое обследование.....	73
3.4.3. Нейровизуализационное обследование.....	76

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98
ПРИЛОЖЕНИЕ	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы и степень разработанности темы исследования

Верхний вялый моно/парапарез является ведущим клиническим синдромом различных заболеваний. Клиническими проявлениями данного синдрома являются мышечная слабость, мышечная атрофия в руках (как проксимальных, так и дистальных отделов), наличие фасцикуляций и крампи в мышцах рук, отсутствие чувствительных и вегетативных нарушений. Развитие данного синдрома может быть следствием поражения как периферических двигательных нервов, передних спинномозговых корешков, так и поражения нижних мотонейронов (НМН) шейного утолщения спинного мозга.

Синдром верхнего вялого моно/парапареза является ведущим клиническим проявлением у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) при шейно-грудной форме. В типичных случаях у пациентов с БАС по мере развития патологического процесса развивается смешанный спастико-атрофический парез, происходит нарушение дыхательных и бульбарных функций [4, 18]. Данную клиническую картину в классических случаях, как правило, наблюдают на более поздних этапах развития заболевания, когда в патологический процесс вовлечены как верхние мотонейроны (ВМН), так и нижние (НМН). Определенные трудности дифференциальной диагностики возникают, когда синдром верхнего вялого моно/парапареза является единственным клиническим проявлением ввиду поражения НМН только на цервикальном уровне без клинических признаков поражения ВМН. Учитывая современные тенденции, при которых для постановки диагноза «возможный» БАС наличие признаков поражения верхнего мотонейрона не является обязательным критерием, а принимается во внимание только прогрессирование патологического процесса, а именно распространение признаков

поражения нижнего мотонейрона более, чем на двух уровнях церебральной оси при динамическом наблюдении [83], частота ошибочных диагнозов в пользу БАС нарастает.

В клинической практике существует ряд заболеваний, имитирующих БАС, у которых единственным клиническим проявлением является синдром верхнего вялого моно/парапареза. Большая частота ошибочного диагноза «БАС» наблюдается при таких заболеваниях как мультифокальная моторная невропатия (ММН), болезнь Хираяма (БХ) и цервикальная спондилогенная амиотрофия (ЦСА) [37, 54, 55, 59, 152]. В отличие от БАС, данные заболевания в большинстве случаев являются курабельными, что определяет актуальность дифференциальной диагностики на самых ранних этапах.

Цели исследования

Изучение клинических, нейрофизиологических и нейровизуализационных особенностей заболеваний с синдромом верхнего вялого моно/парапареза для разработки алгоритма дифференциальной диагностики с боковым амиотрофическим склерозом.

Задачи исследования

- Изучить клинические особенности заболеваний с синдромом верхнего вялого моно/парапареза (боковой амиотрофический склероз, болезнь Хираяма, мультифокальная моторная невропатия и цервикальная спондилогенная амиотрофия).
- Определить нейрофизиологические и нейровизуализационные параметры, необходимые для дифференциальной диагностики заболеваний с синдромом верхнего вялого моно/парапареза.
- Провести сопоставление клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических данных при заболеваниях БХ, ММН и ЦСА с шейно-грудной формой БАС.

- Определить диагностическую значимость преобладания поражения срединного нерва у пациентов с БАС, шейно-грудной формой и преобладания поражения локтевого нерва у пациентов с БХ.
- Разработать алгоритм дифференциальной диагностики при синдроме верхнего вялого моно/парапареза.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное обследование пациентов с синдромом верхнего вялого моно/парапареза, оценены и проанализированы клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные особенности таких заболеваний, как БХ, ММН и ЦСА в сравнении с БАС.

В российской популяции описана значительная группа пациентов с болезнью Хираяма. Выявлено, что основным критерием постановки диагноза у больных с БХ является смещение кпереди твердой мозговой оболочки, влекущее за собой расширение эпидурального пространства при проведении МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга с функциональной пробой (максимального сгибания).

Впервые проведен расчет и анализ нейрофизиологических параметров (амплитуд М-ответов локтевого и срединного нервов и их соотношение) у пациентов с болезнью Хираяма и БАС, шейно-грудной формой. Установлено диагностическое значение этих показателей при дифференциальной диагностике данных нозологий.

Углубленно впервые в российской популяции описаны пациенты с цервикальной спондилогенной амиотрофией, при которой выявлены клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные особенности.

На основании проведенного исследования установлено, что процент ошибочных диагнозов у пациентов с синдромом верхнего вялого моно/парапареза в пользу диагноза БАС достигает 54,2%.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в результате проведенного исследования данные подтвердили высокую частоту постановки ошибочного диагноза БАС, шейно-грудной формы у пациентов с синдромом верхнего вялого моно/парапареза.

Результаты проведенного клинического, нейрофизиологического и нейровизуализационного анализа у пациентов с синдромом верхнего вялого моно/парапареза позволили разработать алгоритм дифференциальной диагностики. Его внедрение в клиническую практику поможет снизить частоту ошибочных диагнозов на раннем этапе заболевания, что имеет важное значение при таких курабельных состояниях, как БХ, ММН и ЦСА.

Особое значение в дифференциальной диагностике имеет соотношение нейрофизиологических показателей, а именно амплитуд М-ответов локтевого и срединного нервов у пациентов с болезнью Хираяма и БАС, шейно-грудной формой, которые показали свою высокую специфичность.

Описаны специфические клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные особенности таких редких заболеваний, как болезнь Хираяма и цервикальная спондилогенная амиотрофия, что способствует их ранней диагностики.

Методология и методы исследования

Объектом исследования являлись 72 пациента с клиническим синдромом верхнего вялого моно/парапареза, имеющие направительный диагноз БАС, шейно-грудная форма. Обследование пациентов проводилось как на стационарном, так и на амбулаторном этапе. Оценивался неврологический статус при помощи специализированной шкалы определения мышечной силы. Шкала функциональной оценки неврологического дефицита использовалась у пациентов с БАС. Нейрофизиологическое исследование включало проведение стимуляционной и игольчатой электронейромиографии (ЭНМГ). Нейровизуализационное исследование включало проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела позвоночника и спинного мозга в

нейтральной позиции, проведение МРТ с функциональной пробой (максимального сгибания) у пациентов с болезнью Хираяма и у пациентов БАС молодого возраста.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Синдром верхнего вялого моно/парапареза в большинстве случаев является проявлением шейно-грудной формы бокового амиотрофического склероза.

2. Вторым по частоте заболеванием с клиническим синдромом верхнего вялого моно/парапареза является болезнь Хираяма, для которой характерно наиболее раннее начало развития симптоматики, более медленное прогрессирование и благоприятный прогноз. Ведущим специфическим диагностическим критерием у пациентов с болезнью Хираяма является смещение кпереди твердой мозговой оболочки, влекущее за собой расширение эпидурального пространства при проведении МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в положении максимального сгибания.

3. Высоко специфичным нейрофизиологическим признаком у пациентов с БАС, шейно-грудной формой является преобладание поражения срединного нерва по сравнению с локтевым и противоположная закономерность у пациентов с болезнью Хираяма, где преимущественно поражается локтевой нерв по сравнению со срединным.

4. Обязательным критерием диагностики у пациентов с мультифокальной моторной невропатией является наличие блоков проведения возбуждения в нетипичной для компрессии локализации при нейрофизиологическом исследовании двигательных волокон нервов верхних и нижних конечностей. Крайне важно проведение исследования в полном объеме, так как в редких случаях регистрируются данные блоки проведения возбуждения в проксимальных точках стимуляции, а именно в точках Эрба.

5. С помощью разработанного алгоритма дифференциальной диагностики у пациентов с синдромом верхнего вялого моно/парапареза частота

постановки ошибочных диагнозов на более раннем этапе развития заболевания может быть значительно снижена.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно проведен сбор анамнеза, клинический осмотр и оценка по шкалам каждого пациента исследования. Лично автором проведено нейрофизиологическое исследование, анализ полученных изображений нейровизуализационного обследования. Непосредственно автором проведена аналитическая и статистическая обработка, анализ полученных данных. Подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Степень достоверности и апробация работы

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников I, II, III, V, VI неврологических отделений, отделения нейрохирургии, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения реанимации и интенсивной терапии, лаборатории ультразвуковых исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии» и при участии научных сотрудников кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» 26 декабря 2018 года. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на: 3-м конгрессе Европейской академии неврологии (3rd Congress of the European Academy of Neurology, 24–27 июня 2017 г., Амстердам, Нидерланды), II междисциплинарной научной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (11-13 октября 2017 года, Москва), XXII Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (30

ноября - 2 декабря 2017 года, Санкт-Петербург), Всероссийской конференции «Нередкие редкие болезни: болезни периферических нервов» (22-24 декабря 2017 года, Москва), Всероссийской конференции с международным участием «Вейновские чтения. 14-я ежегодная конференция, посвященная памяти академика А.М. Вейна» (8-10 февраля 2018 года), 4-м Конгрессе Европейской академии неврологии (4th Congress of the European Academy of Neurology, 16–19 июня 2018 г., Лиссабон, Португалия).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 статей в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практику работы отделения клинической нейрофизиологии, 6-го неврологического отделения, научно-консультативного отделения и отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Боковой амиотрофический склероз

Боковой амиотрофический склероз (БАС) - неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, обусловленное поражением верхних двигательных нейронов моторной коры, кортико-спинальных и кортико-нуклеарных путей, а также нижних мотонейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер мозгового ствола. По мере прогрессирования заболевания у больных развивается смешанный спастико-атрофический парез, происходит нарушение дыхательных и бульбарных функций, которое приводит к летальному исходу [4, 32].

Распространенность заболевания составляет 1,1–8,2 на 100 000 населения, заболеваемость – 2–3 случая на 100 000 населения в год [15, 30].

Согласно отечественной классификации, в зависимости от первоначальной локализации патологического процесса выделяют основные две клинические формы – бульбарную и спинальную [122]. В классических случаях спинальная форма дебютирует асимметричной мышечной слабостью, гипотрофией мышц рук и ног, фасцикуляциями и крампи, а также сопровождается признаками вовлечения центрального мотонейрона – сухожильной гиперрефлексией, спастичностью, патологическими рефлексамии, клонусами. В отечественной классификации спинальную форму подразделяют на две отдельные формы: пояснично-крестцовую и шейно-грудную [4, 10]. Степень вовлечения центрального и периферического мотонейронов может быть разной, однако в большинстве случаев формируется практически патогномоничный для БАС синдром смешанного (спастико-атрофического) пареза. Мужчины болеют несколько чаще женщин [27].

Редкой спинальной формой БАС является - шейная с респираторным началом [8, 115]. Данная форма характеризуется первичным поражением мотонейронов шейных сегментов (С3-С5) спинного мозга, в связи с чем клиническим дебютом является развитие нейрогенной дыхательной недостаточности в результате пареза диафрагмы. Стоит отметить, что одновременно может наблюдаться парез и гипотрофия мышц кистей. Данная форма заболевания преобладает обычно у мужчин. Выживаемость в среднем составляет 1,4 года [27].

Бульбарная форма БАС характеризуется развитием прогрессирующего бульбарного синдрома (дизартрия, дисфония в виде гнусавого оттенка голоса, дисфагия, парез мягкого нёба, атрофический парез языка с фибрилляциями) в сочетании с признаками поражения кортико-нуклеарных волокон (оживление нижнечелюстного рефлекса, оживление рефлексов с мягкого нёба и задней стенки глотки, рефлексы орального автоматизма). Нередко уже в дебюте болезни выявляется оживление сухожильных рефлексов с рук и ног, свидетельствующее о генерализованном патологическом процессе. Данная форма встречается более часто у женщин. Стоит отметить более высокий процент развития когнитивных нарушений и деменции, по сравнению со спинальными формами БАС, а также дебют заболевания в более позднем возрасте. Средняя выживаемость при данной форме около 2 лет, что связано с ранними бульбарными нарушениями и нутритивной недостаточностью [27, 122].

В настоящее время для диагностики БАС принято использовать пересмотренные критерии El Escorial, опубликованные в 2000 году [18] (Таблица 1).

**Таблица 1. Диагностические категории достоверности диагноза БАС
(согласно пересмотренным критериям El Escorial, 2000) [18]**

Диагностические категории	Признаки
Клинически достоверный БАС	сочетание признаков поражения НМН и ВМН выявляется на трех уровнях
Клинически вероятный БАС	сочетание признаков поражения НМН и ВМН выявляется на двух уровнях, при этом топика некоторых признаков поражения ВМН является более ростральной, чем локализация поражения вовлеченных в процесс НМН
Клинически вероятный лабораторно подтвержденный БАС	сочетание признаков поражения НМН и ВМН только на одном уровне (или только признаки поражения ВМН на одном уровне) и ЭМГ-признаки поражения НМН в двух регионах
Возможный БАС	сочетание признаков поражения НМН и ВМН только в одном регионе или только признаки поражения ВМН в двух и более регионах или признаки поражения ВМН ростральнее признаков поражения НМН

Примечание: НМН – нижний (периферический) мотонейрон, ВМН – верхний (центральный) мотонейрон

В классических случаях диагностика БАС не вызывает трудностей, особенно на поздних стадиях заболевания при выявлении прогрессирующего смешанного (спастико-атрофического) пареза [18]. В реальной клинической практике существует значительная гетерогенность характера поражения верхнего и нижнего мотонейрона у разных больных, включая редкие формы – с изолированным поражением только нижнего или только верхнего мотонейронов [10, 11, 110, 122].

Выделяют формы болезни двигательного нейрона с изолированным поражением верхнего мотонейрона, а именно первичный боковой склероз и его крайне редкую форму - синдром Миллса [44, 115]. Учитывая поражение исключительно верхнего мотонейрона, данная форма характеризуется прогрессирующими спастическими парезами и псевдобульбарным синдромом, которые могут нарастать в течение 4 лет, в дальнейшем в клинической картине могут наблюдаться нарушение тазовых функций, что в свою очередь говорит о более обширном вовлечении пирамидных трактов [48].

При изолированном поражении нижнего мотонейрона в зависимости от первоначальной локализации патологического процесса выделяют следующие формы: *прогрессирующий бульбарный паралич (ПБП)* и *прогрессирующая мышечная атрофия (ПМА)*. В дебюте заболевания ПМА характеризуется развитием асимметричного вялого атрофического пареза и более быстрым прогрессированием симптоматики, что отличает ее от спинальной амиотрофии. Примерно 5 % всех случаев болезни двигательного нейрона (БДН) приходится на ПМА. Прогноз при ПМА считается практически таким же неблагоприятным, как при БАС [32, 142, 143]. По мере прогрессирования заболевания примерно у 50% пациентов с ПМА в патологический процесс вовлекаются верхние мотонейроны. Brownell В. и соавторы доказали это с помощью аутопсии больных с ПМА и Ince Р. G. и соавторы с помощью нейрофизиологических и нейровизуализационных методов [19, 61]. Кроме того, по данным J. Visser и соавт., у 30 % пациентов с ПМА

симптомы поражения верхнего мотонейрона проявляются уже в течение первых 18 месяцев после дебюта болезни [145].

Выделяют также еще более редкие формы болезни двигательного нейрона, а именно – синдром «свисающих рук» (англ. – *flail arm syndrome*) [146, 59] и синдром «свисающих ног» [27]. Синдром свисающих рук (ССР) впервые был описан Vulpian в 1886 году, в 1999 году J.S. Katz и соавторы также представили описание данного синдрома как «плечевая амиотрофическая диплегия», также в литературе встречаются другие определения данного варианта болезни - синдром «разболтанных рук», синдром «человека в бочке» и плече-лопаточная форма БАС [42, 58, 63, 70, 122]. ССР характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией преимущественно проксимальных отделов рук и отсутствием данной симптоматики в ногах. У четверти пациентов с ССР отмечается симметричное распределение мышечной слабости и гипотрофий, однако в начале заболевания симптомы практически во всех случаях являются асимметричными. Примерно у 5-11% пациентов с БАС описывается эта редкая форма болезни [70,146]. Тем самым, в отечественной литературе ССР описан в рамках шейно-грудной формы БАС с преимущественным поражением проксимальных отделов рук, также стоит отметить наличие минимальной выраженности пирамидной симптоматики [6]. ССР преимущественно наблюдается у мужчин (около 4–9 :1) [42, 146]. Определенные трудности в дифференциальной диагностике возникают, когда в дебюте ССР преимущественно поражаются дистальные отделы - приблизительно у 40% пациентов, в связи с чем, зачастую ставятся ошибочные диагнозы. По данным ряда авторов на их долю приходится 54,8%, ошибочно диагностируют моторную мультифокальную невропатию (26,0%), синдром карпального канала (17,0%), спинальную мышечную атрофию (17,0%) и грыжу диска на шейном уровне (17,0%) [59].

Приблизительно через 20 месяцев от начала симптоматики происходит генерализация патологического процесса – появляются признаки поражения верхнего мотонейрона, а также нижнего - на пояснично-крестцовом и бульбарном уровнях [27]. Средняя продолжительность жизни у пациентов с дебютом болезни в

виде ССР около 66 месяцев, что считается более благоприятным по сравнению с классическими формами БАС (21-31 месяцев) [147].

Синдром «свисающих ног» (ССН) считается более редкой формой болезни двигательного нейрона, для нее характерно прогрессирующее нарастание мышечной слабости и атрофий преимущественно в дистальных отделах ног, наличие патологических глубоких сухожильных рефлексов (рефлекс Бабинского) в нижних конечностях в период развития патологического процесса, но без повышенного мышечного тонуса и клонусов. Соотношение между мужчинами и женщинами примерно 1.03:1. Средний возраст манифестации около 65 лет. Генерализация патологического процесса происходит приблизительно через 20 месяцев после проявления первых симптомов. Прогноз у пациентов с ССН считается также несколько лучше (медиана выживаемости 67 месяцев), чем при классических формах БАС [146].

Учитывая такую гетерогенность заболевания двигательного нейрона, сложности в дифференциальной диагностике возникают при изолированном поражении нижнего мотонейрона на шейно-грудном уровне, когда в дебюте заболевания присутствует синдром верхнего вялого дистального моно/парапареза [59]. Клиническими особенностями данного синдрома являются: мышечная слабость рук, гипотрофия мышц плечевого пояса и рук (преимущественно дистальных отделов), наличие фасцикуляций и крампи, отсутствие чувствительных нарушений, глубокие сухожильные рефлексы могут быть живыми, сниженными или отсутствовать. Выделяя данный синдром, нельзя не отметить наличие характерного клинического признака - диссоциированного характера атрофии мышц кисти у пациентов с БАС шейно-грудной формы, а именно «синдрома расщепленной руки», который был впервые описан A.J. Wilbourn с соавторами в 2000 году и включал в себя более выраженное поражение короткой отводящей мышцы большого пальца (*abductor pollicis brevis*) и первой межкостной мышцы (*first dorsal interosseous*) по сравнению с отводящей мышцей мизинца (*abductor digiti minimi*) [147]. Позже, S. Kuwabara с соавторами доказали высокую специфичность данного синдрома у пациентов с БАС [76, 147]. Последующее

нейрофизиологическое подтверждение данного синдрома описал Р. Менон с соавторами, введя «индекс расщепленной руки», с помощью которого была доказана высокая чувствительность и специфичность у пациентов с БАС [86]. Развитие синдрома верхнего дистального вялого моно/парапареза может быть следствием поражения как нижнего мотонейрона на шейном уровне, так и передних спинномозговых корешков, двигательных нервов и двигательных волокон плечевого сплетения. Синдром верхнего вялого моно/парапареза является клиническим проявлением широкого спектра заболеваний, имитирующих БАС, которые в большинстве случаев являются курабельными. Большой интерес вызывает группа аутоиммунных невропатий, при которых имеет место поражение исключительно двигательных периферических нервов рук, а также двигательных спинномозговых корешков шейного уровня и двигательных волокон плечевого сплетения. Из этой группы наиболее важную роль играет мультифокальная моторная невропатия, при диагностике которой наиболее часто ставится ошибочный диагноз, а именно БАС, шейно-грудная форма [140].

1.2. Моторная мультифокальная невропатия

Моторная мультифокальная невропатия (ММН) впервые была описана R.A. Lewis и A.J. Sumner в 1982г., как редкая форма невропатии со своеобразной клинической картиной: слабость и гипотрофии дистальных групп мышц рук по типу множественной мононевропатии при отсутствии туннельного синдрома [80]. Последующие исследования показали, что клинические проявления ММН очень напоминают картину БАС. В отличие от БАС, ММН имеет доказанную аутоиммунную природу. R. Kaji с соавторами доказали участие антител к GM1-ганглиозидам в формировании стойких иммунных комплексов с последующей их фиксацией в миелиновой оболочке периферических нервов, нарушающих их целостность и препятствующих ремиелинизации [67]. В сыворотке крови больных ММН выявляются высокие титры IgM (анти-GM1-ганглиозидов), обнаруженных A. Pestronk с соавт. (1988), которыми большинство авторов объясняют локальную

и стойкую демиелинизацию периферических нервов, а именно наличие блоков проведения возбуждения (БПВ) в нетипичных местах для компрессии [29, 67, 102, 104, 105, 133]. Персистирующая локальная демиелинизация приводит к вторичным аксональным нарушениям и нейротрофическим расстройствам, которые клинически проявляются формированием локальных амиотрофий в мышцах, иннервируемых пораженными нервами. Объективизация БПВ возможна методом стимуляционной электромиографии (ЭМГ) [20]. J. Kimura для информативности поиска БПВ предложил использовать методику пошагового исследования нерва - метод «inching» [73].

Первые характеристики БПВ описаны в работах E. Rhee и соавторы (1990), где БПВ соответствует снижению амплитуды двигательного ответа (М-ответ) на 20-30%, при повышении дистальной латентности не более, чем на 15% от нормы [112]. Важное значение данных параметров БПВ при элетронеуромиографическом исследовании подтверждено в работах Van Asseldonk и соавт. в 2006 [132]. В одной из основных статей, посвященных диагностическим критериям ММН, были представлены диагностические категории оценки БПВ: 1) достоверный и вероятный; 2) достоверный, вероятный и возможный [60, 98, 136]. В отечественной литературе в 1995 году Б.М. Гехт выделил БПВ 1 степени - снижение площади последующего М-ответа по отношению к предыдущему в диапазоне от 25 до 49% при увеличении длительности М-ответа не более 15%, и БПВ 2 степени - снижение площади последующего М-ответа по отношению к предыдущему на 50% и более по отношению к предыдущему ответу при увеличении длительности М-ответа не более 15% [3]. В 2010 году Европейской Федерацией неврологических обществ и Обществом по изучению периферической нервной системы (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System, EFNS/PNS) были предложены элетронеуромиографические диагностические критерии ММН, в которых представлено наиболее полное и четкое описание БПВ [138]:

1. Достоверный БПВ*:

- Площадь негативного пика или амплитуды М-ответа при стимуляции в проксимальной точке, по отношению к дистальной должны быть снижены не

менее чем на 50% независимо от длины нервного сегмента (при исследовании срединного, локтевого и малоберцового нервов). Площадь негативного пика или амплитуды М-ответа при стимуляции дистальной части сегмента с БПВ* должны быть выше на 20% по отношению к нижней границы нормы и при силе тока больше 1 мВ, а также увеличение длительности М-ответа в проксимальной точке по отношению к дистальной должна быть $\leq 30\%$.

2. Вероятный БПВ*:

- Снижении площади негативного пика или амплитуды М-ответа не менее чем на 30% при исследовании на длинном сегменте нервов верхних конечностей (например, от кисти до локтя или от локтя до плечевого сустава) и увеличение длительности М-ответа в проксимальной точке по отношению к дистальной должна быть $\leq 30\%$.

или

- Снижении площади негативного пика или амплитуды М-ответа не менее чем на 30% (как при достоверном БПВ*) и увеличение длительности М-ответ в проксимальной точке по отношению к дистальной должна быть $>30\%$.

3. Нормальный сенсорный ответ (S-ответ) при исследовании нервов верхних конечностей.

*БПВ должен быть выявлен в нетипичных местах для компрессии.

Наличие БПВ в нетипичных местах для компрессии при исследовании двигательных нервов является отличительным признаком ММН. Но нельзя оставить без внимания тот факт, что на наличие БПВ у пациентов с типичной клинической картиной ММН может влиять активность патологического процесса, а также наличие БПВ в сложных или недоступных местах локализации при проведении рутинных электронейромиографических исследований [33, 95, 100]. В данных случаях необходимо применять дополнительные методы исследования, такие как транскраниальная магнитная стимуляция, технология тройной стимуляции, чрескожная стимуляция спинномозговых корешков шейного отдела позвоночника.

Клиническая картина пациента с ММН, а именно медленное прогрессирующее асимметричное вялых парезов при отсутствии нарушений чувствительности, клинических признаков поражения верхнего мотонейрона и бульбарных нарушений, может быть сходной с клиническими проявлениями многочисленных заболеваний, например, с шейно-грудной формой БАС, туннельным синдромом, наследственной невропатией со сдавлениями, синдромом Льюиса-Самнера и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатией (ХВДП) [16, 23, 36, 81, 87, 89, 96, 101, 103, 106, 111, 118, 135, 141, 143]. В связи с чем, в 2010 году Европейской Федерацией неврологических обществ и Обществом по изучению периферической нервной системы (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System, EFNS/PNS) были предложены клинические диагностические критерии ММН [138], (Таблица 2).

Таблица 2. Клинические критерии мультифокальной моторной невропатии (согласно критериям, EFNS/PNS, 2010)

Диагностические критерии	Клинические признаки
Облигатные критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="730 1272 1477 1697">1. Медленно прогрессирующие асимметричные вялые парезы (мышечная слабость распространяется исключительно в зонах иннервации пораженных двигательных нервов, не менее двух, данная симптоматика должна развиваться более 1 месяца, обычно более 6 месяцев) <li data-bbox="730 1729 1477 1953">2. Отсутствие нарушений чувствительности (за исключением незначительного снижения вибрационной чувствительности в ногах)

Поддерживающие критерии	3. Преимущественное вовлечение верхних конечностей (в 10% случаев вовлечение нижних конечностей) 4. Снижение/отсутствие глубоких сухожильных рефлексов 5. Крампи и фасцикуляции в мышцах, вовлеченных в патологический процесс 6. Отсутствие поражения черепных нервов 7. Положительный эффект от иммунной терапии
Критерии исключения	8. Признаки поражения верхнего мотонейрона 9. Бульбарный синдром 10. Чувствительные нарушения 11. Диффузная симметричная слабость во всех конечностях

При диагностике ММН помимо облигатных клинических и нейрофизиологических критериев существуют поддерживающие критерии, а именно ранее описанный иммунологический анализ крови на наличие антител к ганглиозидам [105]. В настоящее время выявление повышения уровня анти-GM1-аутоантител является поддерживающим диагностическим критерием при данном заболевании, оказывающим помощь в постановке окончательного диагноза в сложных случаях. Однако диагностическая значимость наличия анти-GM1 IgM при ММН варьирует от 30 до 80 %, в связи с чем отрицательные результаты иммунологического исследования при наличии других критериев диагноз ММН не исключают [9, 139, 148]. Кроме того, стоит отметить случаи повышения титра анти-GM1-аутоантител (анти-GM1 IgM) у больных с БАС и другими аутоиммунными заболеваниями периферической нервной системы [93].

Другими поддерживающими критериями являются определение белка в цереброспинальной жидкости <1 г / л [126], выявление гиперинтенсивного сигнала от диффузно утолщенных нервов при T2-взвешенном изображении при МРТ плечевого сплетения [14, 47, 135, 136, 137], а также положительный клинический эффект после проведения иммунотерапии, а именно внутривенного введения высоких доз человеческого иммуноглобулина [21, 28, 77, 79, 94, 118, 134].

На основании выше представленных данных в 2010 году Европейкой Федерацией неврологических обществ и Обществом по изучению периферической нервной системы (EFNS/PNS) были предложены диагностические категории ММН, которые используются и в настоящее время [138].

Диагностические категории ММН (EFNS/PNS, 2010):

- *Достоверный диагноз ММН*
 - клинические критерии 1-2 и 8-11 (табл. 1) и нейрофизиологические критерии 1 и 3 в одном нерве;
- *Вероятный диагноз ММН*
 - клинические критерии 1-2 и 8-11 (табл. 1) и нейрофизиологические критерии 2 и 3 в двух нервах;
 - клинические критерии 1-2 и 8-11 (табл. 1) и нейрофизиологические критерии 2 и 3 в одном нерве и два из четырех поддерживающих критерия: 1) повышение уровня анти-GM1 IgM в сыворотке крови; 2) определение белка в цереброспинальной жидкости <1 г / л; 3) гиперинтенсивный сигнал от диффузно утолщенных нервов при T2-взвешенном изображении при МРТ плечевого сплетения; 4) положительный клинический эффект после внутривенного введения иммуноглобулина;
- *Возможный диагноз ММН*
 - клинические критерии 1-2 и 8-11 (табл. 1) и нейрофизиологический критерий 3 и все поддерживающие критерии: 1) повышение уровня анти-GM1 IgM в сыворотке крови; 2) определение белка в

цереброспинальной жидкости <1 г / л; 3) гиперинтенсивный сигнал от диффузно утолщенных нервов при T2-взвешенном изображении при МРТ плечевого сплетения; 4) положительный клинический эффект после внутривенного введения иммуноглобулина;

- клинические критерии 1 (при котором клинические проявления должны распространяться только в зонах поражения иннервации одного нерва), 2 и 8-11 (табл. 1) и нейрофизиологические критерии 1 или 2, а также 3 в одном нерве.

1.3. Болезнь Хираяма

Болезнь Хираяма (БХ), также известная как ювенильная асимметричная мономиелическая амиотрофия, является редким типом шейной миелопатии. В мировой литературе БХ часто упоминают при описании заболеваний, имитирующих шейно-грудной формы БАС. БХ характеризуется преимущественно односторонним или в редких случаях двусторонним (примерно у 10 % пациентов с БХ) асимметричным развитием вялого пареза верхних конечностей с мышечными атрофиями, фасцикуляциями, преимущественно дистальных отделов. Симптоматика имеет, как правило, медленный характер прогрессирования, развивается в юношеском возрасте и преимущественно у мужчин (соотношение мужчин и женщин примерно 7:1) [54, 107, 155]. С момента первого описания БХ использовались различные термины для данной патологии: ювенильная спинальная мышечная атрофия, ювенильная асимметричная сегментарная мышечная атрофия, ювенильная мышечная атрофия дистальных отделов верхней конечности, ювенильная флексионная шейная мономиелитическая амиотрофия и др. [49, 53]. Наиболее часто в публикациях используется прежнее название данной патологии – БХ. В мировой литературе первое описание двенадцати пациентов с данным заболеванием опубликовал К. Hirayama с сотрудниками в 1959 году, клиническая картина у которых существенно отличалась от ранее известных нейродегенеративных и прогрессирующих заболеваний двигательных нейронов. В 1963 году анализ 20 случаев позволил уточнить клинические особенности БХ и

окончательно представить в 1972 году полную клиническую картину при описании 38 пациентов. Ввиду доброкачественного течения и прогноза заболевания первые результаты аутопсии были представлены только в 1985 году, которые выявили уплощение передне-задних размеров спинного мозга на уровне C5-Th1, с преимущественным поражением на уровне C7-C8, вследствие ишемического поражения клеток передних рогов [53, 54, 57]. Полученные данные способствовали последующим радиологическим исследованиям в поисках патологических изменений спинного мозга при помощи миелографии и КТ-миелографии [52, 128]. В конце 1980-х годов были проведены первые МРТ исследования шейного отдела позвоночника и спинного мозга в нейтральной позиции, а также было предложено проведение исследование в позиции сгибания шейного отдела позвоночника. [72, 88, 91, 92, 127]. Результаты визуализации выявили изменение нормальной кривизны шейного отдела позвоночника, уменьшение площади соприкосновения между задней стенкой дурального мешка и телом соответствующего подлежащего позвонка, локализованную атрофию нижней части шейного отдела спинного мозга, асимметричное уплощение спинного мозга и гиперинтенсивный сигнал в веществе спинного мозга на T2-взвешанных изображениях некомпрессионного генеза [24, 123]. Данный сигнал, расположенный в передних отделах спинного мозга, имеет на аксиальных срезах характерный вид («симптом глаз змеи»), но не является строго специфичным для мономиелической миелопатии и может также встречаться при шейных миелопатиях другого генеза. По мнению разных авторов, при мономиелической амиотрофии он выявляется в 18–44% случаев [26]. Одним из достоверных критериев для постановки диагноза БХ служит выявление на аксиальных снимках разобщенности задней стенки твердой мозговой оболочки с подлежащей вертебральной пластиной на протяжении более одной трети от длины последней [24]. Изменение характера лордоза в результате выпрямления или кифозирования шейного отдела позвоночника является неспецифической, но частой находкой у пациентов с БХ. По мнению ряда авторов, шейный отдел позвоночника бывает выпрямленным или кифозированным при приближении или пересечении линии, проведенной от задней поверхности тела C3 к телу C6

позвонка, с линией, соединяющей задние поверхности тел С2 и С7 позвонков, которые при нормальной физиологической кривизне шейного отдела позвоночника (лордозе) разобщены между собой. МРТ в положении флексии демонстрирует смещение кпереди твердой мозговой оболочки, влекущее за собой расширение эпидурального пространства [24, 25, 92, 108, 43]. Данное обстоятельство на аксиальных снимках можно наблюдать в виде гиперинтенсивного в режимах Т1 и Т2 сигнала в форме полумесяца. Подобного рода исследования показывают, что увеличение заднего субарахноидального пространства сочетается с компрессионным уплощением спинного мозга и наличием гиперинтенсивного в Т2 режиме сигнала в передних его отделах [78].

В настоящее время патогенез данного заболевания принято связывать с аномальным смещением кпереди задней стенки дурального мешка, приводящее к компрессии нижней части шейного отдела спинного мозга и соответственно хронической ишемии серого вещества спинного мозга на раннем этапе прогрессирования заболевания [52, 53]. Полученные данные нейровизуализационных и патоморфологических исследований свидетельствуют о том, что длительное или повторяющееся физиологическое сгибание в шейном отделе позвоночника может приводить к смещению кпереди задней стенки дурального мешка, провоцируя компрессию нижней части шейного отдела спинного мозга, тем самым нарушая микроциркуляцию в передних рогах спинного мозга, наиболее уязвимой структуре при ишемии в данном случае [39, 52, 53, 149]. Основываясь на этой гипотезе К. Hirayama с соавторами предложили консервативный метод терапии, а именно длительное ношение воротника с динамическим наблюдением пациентов в течение нескольких лет. В результате, ни у кого из пациентов не наблюдалось прогрессирования симптоматики, тем самым это подтвердило теорию этиологии заболевания, а именно непропорциональный рост позвоночного столба и дурального мешка во время ювенильного роста [53, 56]. К. Tashiro с коллегами предположили, что различие в заболеваемости мужчин и женщин может быть связано с более быстрым ростом во время полового созревания

у мужчин по сравнению с женщинами, тем самым объясняя данную статистику [123].

В подтверждении данной теории, предложенной К. Hirayama, свидетельствует нейрофизиологическое исследование, а именно данные электронейромиографии (ЭНМГ), как стимуляционной, так и игольчатой (ЭНМГ) [87]. Наиболее важную роль играет проведение игольчатой ЭНМГ, при которой закономерно выявляются признаки нейронального процесса только на цервикальном уровне (увеличение средней длительности потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), максимальной и средней амплитуд ПДЕ, а также наличие спонтанной активности в расслабленной мышце в виде потенциалов фасцикуляций (ПФЦ), положительных острых волн (ПОВ) и потенциалов фибрилляций (ПФ), что в свою очередь говорит о текущем денервационно-реиннервационном процессе в мышцах, получающих иннервацию из шейного утолщения спинного мозга, а именно из С7-С8 сегментов преимущественно) [50, 82, 145]. При проведении стандартной стимуляционной ЭНМГ у пациентов с БХ, как правило выявляется снижение амплитуд М-ответа при исследовании локтевого и срединного нервов, причем в некоторых исследованиях было доказано, что снижение амплитуды М-ответа локтевого нерва более выражено по сравнению со срединным, а также необходимо отметить сохранность всех чувствительных волокон исследованных нервов [84, 66]. При исследовании поздних ответов мышц (F-волна) было отмечено снижение частоты, увеличение амплитуды (гигантские F-волны), а также повышение процента повторных F-волн, что также свидетельствовало в пользу гипотезы Hirayama К. о вовлечении в патологический процесс мотонейронов передних рогов спинного мозга исключительно на цервикальном уровне [145, 50]. С. Zheng с соавторами в своем исследовании, сравнивая характеристики F-волн в стандартном положении и при сгибании в шейном отделе позвоночника в течение 30 минут у пациентов с БХ, БАС (шейно-грудная форма) и здоровой группой добровольцев, выявили характерные изменения F-волны, а именно увеличение средней и максимальной амплитуды при исследовании в положении флексии у пациентов с БХ по сравнению с группой

пациентов с БАС и здоровых добровольцев, что в свою очередь, также подтверждало выше предложенную теорию [154].

В клинической практике в настоящее время диагностика БХ основывается на особенностях клинической картины течения заболевания и специфичных МРТ- и ЭНМГ-данных для данной патологии. В литературе представлены следующие наиболее важные клинические критерии: 1) одностороннее или преимущественно одностороннее поражение дистальных отделов верхней конечности – снижение силы и атрофия мышц, а также наличие фасцикуляций в мышцах рук и холодового пареза (высокая частота встречаемости); 2) возраст начала заболевания до 25 лет; 3) характерное начало с постепенным прогрессированием симптомов на протяжении первых нескольких лет заболевания, сменяющееся стабилизацией клинических проявлений и отсутствием прогрессирования; 4) отсутствие значимых чувствительных нарушений и изменения проприорефлексов, а также симптомов поражения нижних конечностей; 5) исключение других причин поражения спинного мозга (сирингомиелия, спинальные опухоли, мультифокальная моторная невропатия, болезнь мотонейрона и т.д.) [51, 53, 55, 66, 116, 123]. При описании гипотрофии мышц кисти и предплечья у пациентов с БХ необходимо отметить особенности преимущественного поражения отводящей мышцы мизинца (*abductor digiti minimi*) по сравнению с короткой мышцей отводящей большой палец (*abductor pollicis brevis*), так называемый «обратный синдром расщепленной руки», который оправдывает свое название ввиду полной противоположности «синдрому расщепленной руки» у пациентов с БАС. Описание данного синдрома было представлено в исследовании R.J. Singh с соавторами, в котором было доказано, что данный синдром считается облигатным у всех пациентов с БХ и находит свое подтверждение при электронейромиографическом исследовании [117]. Это в свою очередь дает дополнительные возможности при проведении дифференциальной диагностики с БАС, шейно-грудной формой, так как именно эта форма БАС на начальном этапе развития заболевания клинически сходна с БХ.

Одним из важных параметров диагностики БХ является дебют заболевания в молодом возрасте. Однако в последние годы в литературе появляются описания

клинических случаев развития заболевания у лиц старшего возраста. Так, дебют БХ был отмечен у больных в возрасте 41 года и 50 лет [51]. Позднее начало заболевания объясняется возможностью его существования у них в более мягких формах в молодом возрасте с последующим медленным прогрессированием симптомов в течение жизни.

1.4. Цервикальная спондилогенная амиотрофия

Цервикальная миелопатия клинически наиболее часто проявляется спастическим тетрапарезом с чувствительными и вегетативными нарушениями, которая в большинстве случаев развивается у людей в среднем и пожилом возрасте, страдающих спондилезом шейного отдела позвоночника [13, 31, 34, 41, 75, 131]. Р.Н. Crandall с соавторами показали, что приблизительно у 7% пациентов с цервикальной спондилогенной миелопатией в клинической картине могут быть представлены только двигательные нарушения в руках, а именно мышечная слабость и атрофия мышц рук без каких-либо чувствительных нарушений, выделив этот подтип заболевания как цервикальная спондилогенная амиотрофия (ЦСА) [31]. Тем не менее, первое описание случая шейного спондилеза с явным признаком атрофии мышц верхних конечностей, при котором чувствительных нарушений не выявлялось представил W.R. Brain с соавторами в 1952 году [17]. J.J. Keegan в 1965 г. также сообщил о данном случае при проведении аутопсии, охарактеризовав его как диссоциированная потеря движения в верхних конечностях в связи со вторичным повреждением при спондилёзе шейного отдела позвоночника. Данный синдром имел только двигательный дефицит, а именно атрофию мышц верхних конечностей без чувствительных нарушений, называемый тип шейного спондилеза Кигана [71]. Последующее клиническое описание цервикальной спондилогенной амиотрофии представил I. Sobue с соавторами в 1975 году, в котором основными клиническими симптомами являлись мышечная атрофия и слабость верхних конечностей с отсутствием или наличием незначительного нарушения чувствительности и пирамидных симптомов в нижних конечностях. Авторами было предположено, что такие клинические проявления могут развиваться в

результате сегментарной миелопатии [119]. В последующем, этот тип атрофии мышц верхних конечностей без нарушения походки у людей со спондилёзом шейного отдела позвоночника был признан как "цервикальная спондилогенная амиотрофия" (ЦСА) [151, 152]. В клинической картине ЦСА выделяют два типа мышечной атрофии - проксимальный и дистальный. Проксимальный тип ЦСА характеризуется слабостью мышц, иннервируемых из спинномозговых С5-С6 сегментов, а именно мышц плечевого пояса (надлопаточной, дельтовидной, двуглавой), в то время как дистальный тип характеризуется слабостью и атрофией мышц, иннервируемых из спинномозговых С7-Th1 сегментов – мышц предплечья и кисти [129, 64]. Предложены два различных механизма развития ЦСА. Является ли патогенез этого синдрома селективным повреждением передних спинномозговых корешков или клеток переднего рога спинного мозга, остается спорным. На основании результатов исследования аутопсийного материала одного пациента с ЦСА, J.J. Keegan продемонстрировал, что поражение передних двигательных корешков заднелатеральными остеофитами является одним из возможных механизмов развития ЦСА. При аутопсии у этих больных были выявлены изменения суставов Люшка, что согласуется с предложенной выше гипотезой [45, 71].

В качестве альтернативы была предложена теория ишемического поражение клеток передних рогов спинного мозга компрессионного генеза. Т. Yanagi с соавторами рассматривали данную теорию на основании особенностей кровоснабжения клеток передних рогов сулькальными артериями, которые считаются терминальными ветвями передней спинальной артерии [151, 152]. Это свидетельствует о наиболее уязвимом положении мотонейронов передних рогов спинного мозга при недостаточности кровообращения, вследствие динамического сгибания в шейном отделе позвоночного столба путем сжатия или растяжения интра- и экстрамедуллярных сосудов у пациентов с шейным спондилезом [1, 2, 46, 68, 151, 152]. Последующие исследования этой патологии с помощью нейровизуализационных методов, а именно проведение компьютерной томографии (КТ), КТ-ангиографии и МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга

предоставили убедительные доказательства в пользу данной гипотезы [12, 40, 124, 153]. Т. Kameyama и R. Shibuяа с соавторами при проксимальном варианте ЦСА описали поражение клеток передних рогов спинного мозга с образованием очагов повышенного сигнала в T2 – взвешенном режиме при МРТ исследовании, распространявшихся более чем на один сегмент спинного мозга на сагиттальном изображении и в виде небольших симметричных гиперинтенсивных очагов в области передних рогов на осевом изображении, так называемые «глаза змеи» [68, 112]. Данные изменения характеризуются как необратимые кистозные, некротические поражения, которые имеют подтверждение при аутопсии [35, 68, 85, 144].

В 2006 году К. Mori с соавторами также при описании трех пациентов с проксимальной ЦСА, выявили компрессию передних корешков шейного отдела без МРТ-признаков поражения клеток передних рогов спинного мозга в двух случаях и отметили последующее восстановление после проведения передней декомпрессии. Было показано, что гиперинтенсивные очаги в T2 режиме при МРТ не являются облигатным признаком у пациентов с проксимальным вариантом ЦСА [90].

У. Fujiwara с соавторами в своем исследовании пациентов как с проксимальной, так и с дистальной ЦСА, продемонстрировали, что в большинстве случаев, все же, в основе развития ЦСА лежит поражение передних рогов спинного мозга, а не передних спинномозговых корешков, но в 53% случаях при ЦСА может поражаться как передний корешок, так и клетки передних рогов одновременно. Поражение передних рогов спинного мозга, которое имеет подтверждение в виде гиперинтенсивных T2 сигналов в области передних рогов на МР-изображениях, характерно прежде всего для дистальной формы ЦСА [41, 45].

В пользу выше описанных теорий патогенеза ЦСА были представлены электронейромиографические признаки поражения мотонервных спинного мозга на уровне C7-Th1 у пациентов с дистальной ЦСА. К ним относятся: наличие хронической денервации и текущей реиннервации, а также наличие потенциалов

фасцикуляций (ПФЦ) в мышцах кисти, при нормальных показателях в проксимальных отделах мышц рук [121].

В исследовании 51 пациента с ЦСА обоих вариантов (проксимальной и дистальной) К. Uchida с соавторами, также, как и Y. Fujiwara, не исключают одновременное вовлечение мотонейронов спинного мозга, так и передних спинномозговых корешков. ЭНМГ признаки в виде ПФЦ исключительно в мышцах рук, свидетельствуют о нейрональном процессе на цервикальном уровне и/или о наличии признаков хронической денервации и реиннервации в случае поражения переднего спинномозгового корешка [41, 130].

При проведении стандартной стимуляционной ЭНМГ у пациентов с ЦСА в большинстве случаев определяется снижение только амплитуды М-ответа при исследовании двигательных волокон нервов рук, скорость проведения возбуждения и длительность М-ответа остаются в пределах нормы. Причем при проксимальном варианте ЦСА снижение амплитуды будет при исследовании подмышечного нерва, а при дистальном варианте – практически симметричное снижение амплитуды М-ответа при исследовании срединного, локтевого и лучевого нервов. Характерно и отсутствие достоверных блоков проведения. Проводящая функция при исследовании чувствительных волокон остается сохранной [66].

Необходимо отметить, что при ЦСА был проведен ряд нейрофизиологических исследований, при которых рассматривались значения соотношений амплитуд М-ответа локтевого нерва к срединному – как уже известный «синдром расщепленной руки» при БАС, шейно-грудной форме, что упоминалось ранее. При ЦСА данное соотношение считается неизменным или сниженным, что в свою очередь играет роль при дифференциальной диагностике с БАС, а также с БХ [37, 64, 66].

В настоящее время в клинической практике важными диагностическими критериями ЦСА считаются: 1) односторонняя или двусторонняя мышечная слабость и атрофия верхних конечностей; 2) отсутствие чувствительных нарушений в верхних конечностях; 3) отсутствие нарушения двигательной

функции в нижних конечностях и нарушения походки; 4) признаки незначительной иррадиирующей боли или ее отсутствие в верхних конечностях; 5) наличие поражения передних рогов спинного мозга и/или нервных корешков в межпозвонковых отверстиях на осевых и сагиттальных срезах при МРТ или КТ исследованиях шейного отдела позвоночника - гиперинтенсивные T2 сигналы в передних рогах спинного мозга, но данный критерий не является обязательным [62, 67, 112, 124]. Следует отметить, что нет строгой корреляции между тяжестью спондилогенных изменений и клиническими проявлениями ЦСА [68, 90, 112, 113].

В мировой литературе наиболее часто ЦСА описывают как заболевание, клинически сходное с шейно-грудной формой БАС, особенно на начальном этапе развития патологического процесса, когда в дебюте заболевания присутствуют признаки поражения исключительно нижнего мотонейрона на шейном уровне. Помимо клинической картины, обе патологии сходны возрастом дебюта – в большинстве случаев заболевают лица среднего и пожилого возраста. Кроме этого у некоторых пациентов с БАС также могут быть признаки шейного спондилеза [37, 150]. При этом, важную роль в дифференциальной диагностике играет игольчатая ЭНМГ. У пациентов с ЦСА нейрональный процесс регистрируется только в тех мышцах, которые иннервируются из сегментов спинного мозга, вовлеченных в патологический процесс. У пациентов с БАС нейрональный процесс выявляется во всех мышцах рук и плечевого пояса, получающих иннервацию из шейного утолщения спинного мозга. Поэтому необходимо выполнение полного электронейромиографического исследования, включая исследование мышц шеи, паравerteбральных и грудных мышц, а также мышц нижних конечностей [65, 66, 120].

Трудности возникают при проведении дифференциального диагноза дистальной формы ЦСА с БХ. Оба заболевания имеют сходный патогенез и аналогичные клинические признаки, но разница возраста дебюта обоих заболеваний зачастую играет существенную роль. Если ЦСА развивается у пациентов среднего и пожилого возраста, то при БХ, наиболее частый возраст - 20-25 лет. Однако наибольшие затруднения возникают, когда БХ развивается в

позднем возрасте, а ЦСА в более молодом возрасте [69, 51]. В связи с чем, в литературе до сих пор сохраняются некоторые разногласия: БХ – это молодой вариант дистальной формы ЦСА или ЦСА – взрослая форма БХ [69, 97].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы клинического обследования

Работа выполнялась в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» и в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на кафедре многопрофильной клинической подготовки (Москва) с 2015 по 2018 год. Клиническая часть работы проводилась в 6-ом неврологическом отделении, нейровизуализационное исследование – в отделении лучевой диагностики, нейрофизиологическое исследование – в лаборатории клинической нейрофизиологии. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 11-7/15 от 09.12.2015г) Локальным этическим комитетом ФФМ МГУ имени М. В. Ломоносова (председатель д.м.н., профессор Панина О. Б.). Перед проведением исследования все пациенты были ознакомлены с предстоящими процедурами и подписали информированное согласие. Обследование проводилось у лиц, находящихся на стационарном лечении в ФГБНУ НЦН и амбулаторно.

В исследование было включено 72 больных с предварительным диагнозом БАС, шейно-грудная форма (45 мужчин, 62,5%; 27 женщины, 37,5%) в возрасте 18-85 лет (ср. возраст $43,5 \pm 17,1$ года). В результате проведенного скрининга было сформировано 4 группы пациентов: БАС, шейно-грудная форма – 33 человека; БХ – 15 человек; ММН – 11 человек; ЦСА – 13 человек. Пациенты с БАС были разделены на две группы: пациенты молодого возраста (возраст дебюта с 18 до 45 лет) и пациенты с дебютом в возрасте старше 45 лет. Был проведен сравнительный анализ между группами БХ и «БАС в молодом возрасте», а также каждая группа

пациентов с ММН, ЦСА сравнивалась с общей группой БАС. Основные сведения о пациентах приведены в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика выборок групп пациентов

	БАС, шейно-грудная форма, n=33		ММН	БХ	ЦСА	Общая
	БАС в молодом возрасте	БАС				
n	14	19	11	15	13	72
Пол (М:Ж)	7/7	12/7	7/4	12/3	7/6	45/27
Возраст, лет	36,4±7,8	62,4±7,0	44,6±11,9	21,2±3,5	48,3±13,5	43,5±17,1
Возраст дебюта заболевания, лет	34,7±7,9	61,3±7,0	39,2±11,0	17,1±1,8	44,9±15,3	40,6±17,9
Длительность заболевания, мес.	20,3±15,6	21,4±22,6	66,3±38,7	48,2±30,0	39,2±32,0	36,8±33,5

У всех больных проанализированы особенности клинической картины заболевания, длительность заболевания, анамнестические данные, перенесенные и сопутствующие заболевания. Проводился физикальный и неврологический осмотр, общепринятое клиническое и биохимическое исследование крови, скрининговые исследования крови на сифилис, гепатит С, ВИЧ. Применялись инструментальные методы диагностики - рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, электронейромиография (стимуляционная и игольчатая) и МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга. В части случаев проводились иммунологические исследования сыворотки крови и цереброспинальной жидкости на антитела к *Borrelia spp.*, анализ крови на антинейрональные антитела, антитела к ганглиозидам, УЗИ плечевых сплетений и периферических нервов и т.д., а также МРТ головного мозга, шейного отдела позвоночника и спинного мозга с введением контрастного вещества.

Критериями для включения в исследование были следующие: возраст от 18 до 85 лет, у всех пациентов направительным диагнозом был «БАС, шейно-грудная

форма», «возможный БАС, шейно-грудная форма» или «болезнь двигательного нейрона».

Главным *критерием включения* в исследование было наличие вялого верхнего моно/парапареза, который был представлен следующими клиническими признаками:

- мышечная слабость в верхних конечностях (двусторонняя/односторонняя);
- гипотрофии мышц верхних конечностей;
- отсутствие/снижение сухожильных рефлексов;
- наличие фасцикуляций, крампи в мышцах верхних конечностей;
- отсутствие чувствительных нарушений;
- отсутствие двигательных нарушений в ногах.

Критериями не включения в исследование были следующие:

1. Наличие мышечной слабости в нижних конечностях;
2. Наличие чувствительных и вегетативных нарушений;
3. Наличие бульбарного синдрома;
4. Наличие острых и хронических инфекционных заболеваний;
5. Наличие других причин поражения спинного мозга на цервикальном уровне визуализированные при проведении МРТ (опухоли, сирингомиелия, очаговые образования спинного мозга различной этиологии);
6. Наличие противопоказаний для проведения МРТ и ЭНМГ;
7. Тяжелое состояние пациента, требующее поддержания жизненно важных функций аппаратным методом (ИВЛ), острый инфаркт миокарда, тромбоз вен нижних конечностей, эпизоды ТЭЛА;
8. Беременность или вероятность беременности у женщин детородного возраста (до наступления менопаузы) по данным теста на беременность;
9. Отказ пациента участвовать в исследовании.

Степень двигательных нарушений оценивалась по шкале ММТ (Manual Muscle Testing) [38]. У всех пациентов по 10-бальной шкале оценивалась каждая

группа мышц, где максимальный суммарный балл – 360 (приложение1). Снижение мышечной силы соответствовало более низкому баллу по шкале ММТ.

У пациентов в группе БАС с шейно-грудной формой неврологический дефицит также оценивался при помощи шкалы нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе (ALS Functional Rating Scale Revised, ALS FRS-R) [22]. Проводилась оценка речи, саливации, глотания, письма, приёма пищи и использования посуды, одевания и гигиены, поворотов в кровати и манипулирования постельными принадлежностями, ходьбы, подъёма по лестнице, диспноэ, ортопноэ, респираторной недостаточности. Каждая функция оценивается в зависимости от выраженности нарушений от 0 до 4 баллов (приложение 2). Более выраженным нарушениям соответствует меньший балл при использовании этой шкалы. Максимальный суммарный балл по шкале ALS FRS-R составляет 48 баллов.

2.2. Нейрофизиологические методы обследования

Нейрофизиологическое исследование включало проведение ЭНМГ стимуляционной и игольчатой с использованием стандартных встроенных программ на четырехканальном электромиографе экспертного класса «Keypoint» (Medtronic, Дания) по стандартной методике [6, 7, 74].

Стимуляционная ЭНМГ. Исследование проводилось с 2-х сторон по стандартной методике у всех пациентов с тестированием моторной порции n.medianus, n.ulnaris, n.peroneus, n. tibialis, а также сенсорной порции n.medianus, n.ulnaris, n.peroneus superficialis, n. suralis. Проводилась оценка следующих параметров:

- 1) Определение амплитуды (мВ) отведения М-ответа в ответ на стимуляцию в дистальной точке: для n.medianus с мышцы, отводящей большой палец кисти; для n.ulnaris с мышцы, отводящей мизинец; для n.peroneus communis – с мышцы общего разгибателя пальцев; для n.tibialis - с мышцы, отводящей большой палец стопы. Проводилось измерение амплитуда негативной фазы ответа.

- 2) Латентность дистального М-ответа (ДЛ) (мс).
- 3) Значения скоростей проведения возбуждения по моторным волокнам (СРВ) (м/с) на дистальных участках.
- 4) Наличие достоверных блоков проведения возбуждения (БПВ) диагностировалось по международным критериям R.Olney [98] – оценивалась площадь негативного пика М-ответа, при стимуляции в проксимальной точке по отношению к дистальной - должны быть снижены не менее чем на 50% независимо от длины нервного сегмента (при исследовании срединного, локтевого и малоберцового нервов).

ЭНМГ-исследование проводилось при температуре поверхности тела 34-35С°, которая контролировалась с помощью температурного датчика. За нормативные значения принимались международные нормы [7, 74].

В группах БАС и БХ проводился расчет соотношения амплитуд М-ответов локтевого нерва к срединному. Данное соотношение использовалось для сравнения этих показателей между данным группами. Особенно акцент был сделан на сравнение групп БХ и «БАС, в молодом возрасте», что позволило сравнить степень поражения локтевого и срединного нервов у пациентов одной возрастной категории.

Игольчатая ЭНМГ. Проводилось исследование одной проксимальной и дистальной мышцы верхней и нижней конечностей – первая межкостная и дельтовидная мышца, передняя большеберцовая мышца и четырехглавая мышца бедра (выбор стороны исследования зависел от наиболее пораженной конечности, в некоторых случаях исследовались мышцы с двух сторон): оценка ПДЕ проводилась согласно возрастным нормам (оценивалась средняя длительность (+/- 12% от возрастной нормы), средняя амплитуда (норма <700мВ) и максимальная (норма <1500мВ)), а также оценивались наличие и выраженность спонтанной активности в расслабленной мышце [6]. Совокупная выраженность потенциалов фибрилляций (ПФ), потенциалов фасцикуляций (ПФЦ) и положительных острых волн (ПОВ) ранжировалась по степеням: лёгкая (единичные ПФ/ПОВ/ПФЦ в

одной-двух точках вкола), средняя (ПФ/ПОВ/ПФЦ в трёх-четырёх точках) и выраженная (ПФ/ПОВ/ПФЦ в четырёх-пяти точках вкола).

2.3. Нейровизуализационные методы обследования

МРТ шейного отдела позвоночника в нейтральной позиции на аппарате МР сканер Siemens Magnetom Avanto, 1,5T проведена 72 пациентам. МРТ исследование шейного отдела выполнялось в режимах T1 и T2 в сагиттальной, коронарной и трансверсальной плоскостях с толщиной срезов 3 мм. Оценивалось состояние спинного мозга, его объем и структура, наличие и степень сужения позвоночного канала и компрессия нервных структур. Очаги миеломалиции, которые образуются вследствие ишемии и отека спинномозговой ткани и отражающие патологические изменения в спинном мозге, при МРТ шейного отдела визуализировались как гиперинтенсивный сигнал в режиме T2. Также были исключены изменения спинного мозга различного генеза (опухоли, демиелинизирующие, нейроинфекционные и т.д.).

МРТ шейного отдела позвоночника с функциональной пробой – в положении максимального сгибания проведена 21 пациентам. Данное исследование проводилось пациентам в возрасте от 18 до 45 лет в группах «БАС в молодом возрасте» (у пациентов с определением нейронального процесса только на уровне шейного утолщения при проведении игольчатой ЭНМГ), предполагаемая БХ и пациентам в группе ЦСА молодого возраста. При проведении МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга с максимальным сгибанием оценивалось наличие смещения кпереди твердой мозговой оболочки, влекущее за собой расширение эпидурального пространства, наличие гиперинтенсивного в режимах T1 и T2 сигнала в форме полумесяца. Кроме того, проводилась касательная линия к задним отделам тел позвонков, при этом отмечалось прилегание к этой прямой только четырех шейных позвонков с выраженным угловым изгибом на уровне C5-C6, что свидетельствовало в пользу нестабильности в шейном отделе вследствие недостаточности соединительной ткани (рисунок 1). Данные МРТ-признаки являются высоко специфичными для диагноза БХ [43, 78, 92, 108].

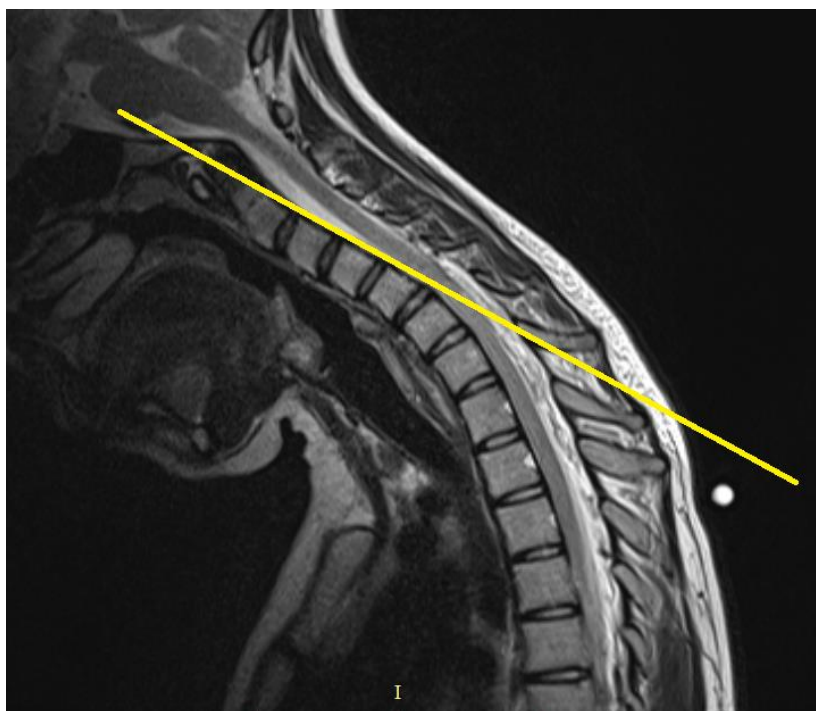


Рисунок 1 - МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в положении максимального сгибания вперед в режиме T2 у пациента с БХ. Проведена касательная линия к задним отделам тел позвонков, прилегание к этой прямой отмечается только четырех шейных позвонков с выраженным угловым изгибом на уровне C5-C6

2.4. Статистический анализ данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы PASW Statistics 22. Описательные статистики представлялись в виде среднего и стандартного отклонения, медианы и 25-го и 75-го перцентилей, минимального и максимального значений в выборке для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Проверка распределения на нормальность не проводилась в связи с малым объёмом выборки ($N < 30$). Для сравнения количественных и порядковых данных в двух несвязанных между собой выборках применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных бинарных данных в двух несвязанных между собой совокупностях использовался точный критерий Фишера. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05 во всех вышеописанных сравнениях.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании вышеописанных критериев включения и не включения, нейрофизиологических и нейровизуализационных методов исследования, нами было обследовано 72 пациента, обратившихся в ФГБНУ НЦН с направительным диагнозом «БАС, шейно-грудная форма», «возможный БАС, шейно-грудная форма» или «болезнь двигательного нейрона», а также имевшие характерный клинический синдром верхнего вялого моно/парапареза. В результате были получены основные четыре группы пациентов: 1) БАС, шейно-грудная форма – 33 пациента (46%); 2) БХ - 15 пациентов (21%); 3) ММН - 11 пациентов (15%); 4) ЦСА - 13 пациентов (18%). Данные, полученные в ходе обследования пациентов, представлены ниже.

3.1. Боковой амиотрофический склероз, шейно-грудная форма

3.1.1. Клиническая характеристика пациентов

На момент включения в исследование пациентам данной группы на основании диагностических критериев (El Escorial, 2000) был поставлен диагноз «клинически вероятный БАС» - 24 пациентам и «возможный» БАС, шейно-грудная форма – 3 пациентам. Также, опираясь на пересмотренные критерии в 2015 году - для постановки диагноза «возможный» БАС не требующих клинических признаков поражения ВМН, а необходимо наличие прогрессирования заболевания при динамическом наблюдении [83], 6 пациентам без клинических признаков поражения ВМН на момент начала исследования ставился диагноз «возможный» БАС, шейно-грудная форма.

Средний возраст включенных в исследование пациентов с шейно-грудной формой БАС составлял 51,4 ($\pm 14,96$) лет, средний возраст дебюта заболевания в данной группе составил 50,0 ($\pm 15,2$) лет. Распределение по полу было следующим: 14 женщин (42,4%) и 19 мужчин (57,6%). Верхний вялый монопарез был выявлен у 11 (33,3%) пациентов, верхний вялый парапарез - у 22 (66,7%). На момент включения длительность заболевания у пациентов этой группы составляла в среднем 20,9 ($\pm 19,64$) месяцев. Тяжесть неврологического дефицита при использовании шкалы ALS FRS-R в данной группе составляла 43,9 ($\pm 2,6$) балла, по шкале ММТ – 331,9 ($\pm 13,7$) баллов.

Была выявлена подгруппа больных «БАС в молодом возрасте», где возраст дебюта составил 34,7 ($\pm 7,9$) лет. К данной подгруппе относилось 14 (42,4%) пациентов из основной группы БАС, шейно-грудная форма. Возраст пациентов данной подгруппы составлял от 22 до 45 лет, средний возраст – 36,4 ($\pm 7,8$) лет. Среди пациентов этой подгруппы распределение по полу было следующим: 7 женщин (50%) и 7 мужчин (50%). Односторонняя клиническая симптоматика наблюдалась у 4 (28,6%) пациентов данной подгруппы, двусторонняя - у 10 (71,4%) пациентов.

Длительность заболевания в данной подгруппе варьировала от 5 до 56 месяцев, средняя длительность заболевания составила 21,6 ($\pm 15,7$) месяцев.

Тяжесть неврологического дефицита при использовании шкалы ALS FRS-R в данной подгруппе составляла 42,9 ($\pm 3,3$) балла, суммарный балл по шкале ММТ - 323,7 ($\pm 16,96$) баллов (таблица 1).

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов группы БАС, шейно-грудная форма

Показатель	БАС (основная группа) (18-85лет)	БАС в молодом возрасте (18-45лет)
Количество пациентов	33	14
Возраст, лет	51,4 ($\pm 14,96$)	36,4 ($\pm 7,8$)
Возраст дебюта заболевания	50,0 ($\pm 15,2$)	34,7 ($\pm 7,9$)
пол, м/ж	19/14	7/7

Длительность заболевания, месяцы	20,9 ($\pm 19,64$)	21,6 ($\pm 15,7$)
ALS FRS-R	43,9 ($\pm 2,6$)	42,9 ($\pm 3,3$)
ММТ, суммарный балл	331,9 ($\pm 13,7$)	323,7 ($\pm 16,96$)
Монопарез/парапарез	11/22	4/10

3.1.2. Нейрофизиологическое обследование

Игольчатая ЭМГ. У пациентов данной группы проведение игольчатой ЭМГ включало определение спонтанной активности в расслабленной мышце верхней и нижней конечностей (наличие ПФЦ, ПФ, ПОВ), а также анализ параметров ПДЕ: средней длительности ПДЕ, максимальной и средней амплитуд ПДЕ. Наличие ПФЦ свидетельствовало в пользу вовлечения в процесс периферических нейронов на исследованном уровне церебральной оси. ПОВ и ПФ свидетельствовали также в пользу текущего денервационно-реиннервационного процесса в исследованных мышцах. Совокупная выраженность потенциалов фибрилляций (ПФ), потенциалов фасцикуляций (ПФЦ) и положительных острых волн (ПОВ) ранжировалась по степеням: лёгкая (единичные ПФ/ПОВ/ПФЦ в одной-двух точках вкола), средняя (ПФ/ПОВ/ПФЦ в трёх-четырёх точках) и выраженная (ПФ/ПОВ/ПФЦ в четырёх-пяти точках вкола).

По совокупности выше представленных данных на момент включения в исследование у 4 (12,1%) пациентов был выявлен нейрональный процесс на одном уровне - шейно-грудном и у 29 (87,9%) на двух уровнях церебральной оси - шейно-грудном и пояснично-крестцовом. В этой связи необходимо подчеркнуть, что для выявления генерализации нейронального процесса было проведено нейрофизиологическое исследование в динамике (6 и 12 месяцев). Было показано вовлечение в патологический процесс НМН на пояснично-крестцовом уровне у 1 пациента через 6 месяцев и у 3 пациентов через 12 месяцев. Таким образом была произведена оценка распространения нейронального процесса по уровням церебральной оси.

При оценке выраженности спонтанной активности было выявлено: в первой межкостной мышце легкая степень выраженности наблюдалась у 25% пациентов, умеренная у 33,3% пациентов и у 41,7% пациентов была выраженная степень; в дельтовидной мышце легкая степень наблюдалась у 18,5% пациентов, умеренная - 40,7% и выраженная также наблюдалась у 40,7% пациентов; в передней большеберцовой мышце легкая степень была выявлена у 26,9% пациентов, умеренная – у 30,8%, выраженная также у 30,8% пациентов, у 11,5% пациентов спонтанной активности в данной мышце не наблюдалось; в четырехглавой мышце бедра у 40% пациентов наблюдалась умеренная степень, у 25 % - умеренная степень и у 20% пациентов выраженная степень, отсутствие спонтанной активности в этой мышце также наблюдалось у 15% пациентов.

Анализ параметров ПДЕ выявил у всех пациентов данной группы увеличение средних и максимальных амплитуд ПДЕ, но значение средней длительности оставалось в пределах нормы, которая оценивалась по возрастным нормам [6] (таблица 2). Полученные данные свидетельствовали в пользу перестройки мышечных волокон по нейрогенному типу во всех исследованных мышцах, что также наблюдается при нейрональном процессе.

Таблица 2. Характеристики параметров ПДЕ в группе БАС, шейно-грудная форма

Анализируемый параметр ПДЕ	Полученные данные	Норма*
	Me[LQ;UQ]	
Первая межкостная мышца		
Средняя длительность, мс	10,50 [9,70;11,10]	9,6-12,8±12%
Средняя амплитуда, мкВ	1125 [709,0;1425,0]	500-700мкВ
Максимальная амплитуда, мкВ	2396,0 [1833,0;2399.0]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее, %	9,33	<15%
Дельтовидная мышца		
Средняя длительность, мс	11,85 [10,75;13,20]	10,0-12,6±12%
Средняя амплитуда, мкВ	1136,50[816,0;1463,0]	500-700мкВ

Максимальная амплитуда, мкВ	2076,0[1764,0;2399,0]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее, %	10,5	<15%
Передняя большеберцовая мышца		
Средняя длительность, мс	12,5 [11,45;13,35]	10,0-12,8±12%
Средняя амплитуда, мкВ	1077,5[916,5;1371,0]	500-700мкВ
Максимальная амплитуда, мкВ	2318,0[1718,5;2416,5]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее, %	17,8	<15%
Четырехглавая мышца бедра		
Средняя длительность, мс	12,8 [11,30;13,60]	10,2-13,0±12%
Средняя амплитуда, мкВ	1365,0[929,0;1732,0]	500-700мкВ
Максимальная амплитуда, мкВ	2396,0[1929,0;3359,0]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее, %	20	<15%

*Нормативные значения по Л.Ф. Касаткиной, О.В. Гильвановой, 2010

Стимуляционная ЭНМГ. Проведение стимуляционной ЭНМГ включало исследование проводящей функции моторной порции n.medianus, n.ulnaris, n.peroneus, n. tibialis, а также сенсорных волокон n.medianus, n.ulnaris, n.peroneus superficialis, n. suralis. Оценивались амплитуды М- и S-ответов, латентность их дистальных ответов и СРВ, наличие БПВ. Снижение исключительно амплитуды М-ответа говорило в пользу аксонального характера поражения двигательных волокон, что также свидетельствовало в пользу вторичных изменений на фоне текущего нейронального процесса.

При проведении стимуляционной ЭНМГ было выявлено снижение амплитуды М-ответов исключительно двигательных волокон при исследовании срединных и локтевых нервов, показатели ДЛ и СРВ были в пределах нормальных значений. Стоит отметить, что у 27 (81,8%) пациентов была выявлена закономерность преимущественного поражения двигательных волокон срединного нерва (среднее значение амплитуд 2,50мВ) по сравнению с локтевым (среднее значение амплитуд 3,25мВ), соотношение данных показателей локтевого нерва к срединному составляет: среднее значение – 2,213, медиана 1,511 [1,112; 2,110].

Проведение по чувствительным волокнам у всех пациентов было в норме. Блоков проведения также не было выявлено у всех пациентов.

Таблица 3. Нейрофизиологические характеристики пациентов с БАС, шейно-грудной формы

М-ответ	Анализируемый параметр	Полученные данные, Me[LQ;UQ]		Нормы
		БАС, общая группа, n=33	БАС в молодом возрасте n=14	
n.medianus				
	Дистальная латентность, мс	4,3 [3,22;5,08]	3,67[2,60;4,40]	<3,5
	Амплитуда, мВ	1,88[0,91;3,60]	2,65[0,91;4,10]	>3,5
	СРВ, м/с	52[50,90;54,20]	53[50,10;58,0]	>50
n.ulnaris				
	Дистальная латентность, мс	3,2[2,85;3,47]	3,09[2,80;3,50]	<3,5
	Амплитуда, мВ	2,70[1,92;4,40]	2,85[1,92;4,40]	>6,0
	СРВ, м/с	55,7[53,9;61,7]	56,75[54,20;63,60]	>50
U/M		1,511[1,112;2,110]	1,312[0,959;2,110]	-

Примечание: U/M – отношение амплитуд М-ответов локтевого нерва к срединному

3.1.3. Нейровизуализационное обследование

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в нейтральной позиции.

Всем пациентам данной группы было проведено МРТ исследование шейного отдела позвоночника и спинного мозга для исключения очаговых изменений спинного мозга различного генеза (вертеброгенных, опухолевых, демиелинизирующих, нейроинфекционных и т.д.). У всех пациентов данной группы спинной мозг на исследованном уровне был обычной формы и размеров,

однородной интенсивности МР-сигнала. Протрузий и грыж межпозвонковых дисков не определялось. Связочный аппарат был без особенностей.

МРТ шейного отдела позвоночника с функциональной пробой – в положении максимального сгибания.

В группе пациентов «БАС в молодом возрасте» с выявлением нейронального процесса только на шейно-грудном уровне при проведении игольчатой ЭНМГ, дополнительно проводилась МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга с функциональной пробой – в положении максимального сгибания. Учитывая молодой возраст, данный неврологический дефицит, пациентам этой подгруппы считалось обязательным проведение данного исследования для исключения БХ.

У 4 пациентов данной подгруппы на момент включения в исследование при проведении МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга с максимальным сгибанием отсутствовало смещение кпереди твердой мозговой оболочки, влекущее за собой расширение эпидурального пространства, а также наличие гиперинтенсивного в режимах T1 и T2 сигнала в форме полумесяца, как при БХ. Полученные данные позволяли подтвердить диагноз «возможный» БАС, шейно-грудная форма.

Клинический пример

Пациентка Б., 43 лет, обратилась в ФГБНУ НЦН с жалобами на слабость в руках, больше в правой, похудание и подергивания в мышцах рук, нарушение тонких движений в пальцах рук, больше справа.

Анамнез: в январе 2017 года отметила слабость в правой руке, в марте 2017 года выполнена МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга, при которой патологических изменений в спинном мозге выявлено не было. МР-признаки кифотической деформации шейного отдела позвоночника, начальные МР-признаки деформирующего спондилеза. Дорзальные протрузии межпозвонковых дисков С4-С5, С5-С6, С6-С7. После проведенного курса консервативной терапии симптоматика продолжала медленно прогрессировать, пациентка отметила появление подергиваний в мышцах рук. Направлена с предположительным диагнозом «БАС, шейно-грудная форма».

Семейный анамнез: не отягощен.

Сопутствующие заболевания: нет.

Проведен *онкопоиск*, который показал отрицательные результаты.

Неврологический статус: Сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы без патологии. Легкий парез правой руки до 4 баллов: снижена сила червеобразных мышц, сгибателей плеча и предплечья. Мышечный тонус в конечностях существенно не изменён. Гипотрофия в области первого межкостного промежутка правой кисти. Фасцикуляции в мышцах рук. Сухожильные рефлекс в конечностях повышены, в руках – с расширением рефлексогенных зон, без значимой разницы сторон. Патологических стопных знаков не выявлено. Патологические кистевые знаки – кистевой аналог рефлекса Россолимо, рефлекс Россолимо-Вендеровича – более выражены справа. Рефлекс Маринеску-Радовичи, S>D. Пальценосовую пробу выполняет с негрубой дисметрией, больше справа, медленно. Расстройства болевой и глубокой чувствительности нет. Тазовые функции контролирует.

Стимуляционная ЭНМГ: выявлены признаки нарушения проводимости по двигательным волокнам правого срединного нерва аксонального характера. Проводящая функция остальных исследованных нервов не нарушена, чувствительные волокна интактны.

Игольчатая ЭНМГ: выявлен текущий денервационно-реиннервационный процесс умеренно выраженный в мышцах руки: первая межкостная мышца (параметры ПДЕ незначительно превышают норму, выявлена спонтанная активность – 9 ПОВ, 4 ПФЦ, 4 ПФ), дельтовидная мышца (параметры ПДЕ превышают норму, выявлена спонтанная активность – 9 ПОВ, 5 ПФЦ, 4 ПФ); и незначительно выраженный в мышцах ног: передняя большеберцовая мышца (параметры ПДЕ незначительно превышают норму, выявлена спонтанная активность – 5 ПОВ), четырехглавая мышца бедра (параметры ПДЕ превышают норму, спонтанная активность не выявлена). Полученные данные свидетельствуют в пользу нейронального процесса на шейном уровне.

Учитывая молодой возраст пациентки (<45 лет), была проведена *MPT шейного отдела позвоночника и спинного мозга с функциональной пробой (максимальное сгибание)*: данных за болезнь Хираяма не получено.

Таким образом, на основании клинической картины, данных анамнеза (медленное нарастание симптоматики), данных ЭНМГ (признаки нейронального процесса на уровне шейного утолщения с вторичным поражением двигательных волокон срединного нерва правой руки) и других методов исследования, позволило поставить диагноз «Клинически вероятный, лабораторно подтвержденный БАС, шейно-грудная форма». В связи с чем пациентке показано наблюдение в динамике.

Проведенное ЭНМГ исследование в динамике (через 12 месяцев) выявило признаки распространения поражения нижнего мотонейрона – наличие ПФЦ как в мышцах рук, так и в мышцах ног и отрицательную динамику при стимуляционной ЭНМГ в виде снижения амплитуды М-ответов при исследовании срединного и локтевого нервов правой руки, а также снижение амплитуды М-ответов при исследовании аналогичных нервов левой руки.

В неврологическом статусе также была отмечена отрицательная динамика в виде снижения мышечной силы в правой руке до 2,5-3б. и в левой руке до 4б. (дистальная группа мышц), фасцикуляции распространились на мышцы ног, со стороны черепных нервов было отмечено беспокойство языка и начальные признаки краевой гипотрофии, а также дисфония.

На основании данных клинической картины, ЭНМГ исследования и других методов обследования был поставлен диагноз «Достоверный БАС, шейно-грудная форма», который соответствует диагностическим критериям достоверности диагноза БАС (согласно пересмотренным критериям El Escorial, 2000).

3.2. Болезнь Хираяма

3.2.1. Клиническая характеристика пациентов

Все 15 пациентов данной группы полностью соответствовали клиническим критериям, описанным в литературе и уточненным в ходе данного исследования [53, 55, 99, 116]:

1) одностороннее или преимущественно одностороннее поражение дистальных отделов верхней конечности (снижение силы и гипотрофия мышц рук, а также наличие фасцикуляций в мышцах рук) было выявлено у всех пациентов данной группы, односторонне поражение наблюдалось у 7 (46,7%) пациентов, двустороннее – у 8 (53,3%);

2) возраст начала заболевания у всех пациентов соответствовал литературным данным - до 25 лет и варьировался в данной группе от 15 до 23 лет и составлял в среднем 17,1 ($\pm 1,8$) лет, возраст пациентов составлял от 18 до 30 лет, средний возраст – 21,2 ($\pm 3,4$) года;

3) характерное начало с постепенным прогрессированием симптомов на протяжении первых нескольких лет заболевания, сменяющееся стабилизацией клинических проявлений, а также отсутствие прогрессирования симптоматики наблюдалось у 10 пациентов - у данных пациентов это предположительно объяснимо длительностью заболевания, которая варьировалась от 26 до 137 месяцев, средняя длительность заболевания составила 63,4 ($\pm 38,3$) месяцев; у 5 пациентов на момент включения в исследования сохранялось медленное прогрессирование симптоматики, длительность заболевания у этих пациентов составляла от 12 до 24 месяцев, в среднем 17,8 ($\pm 4,4$) месяцев;

4) отсутствие значимых чувствительных нарушений и изменения проприорефлексов, а также симптомов поражения нижних конечностей наблюдалось у всех пациентов данной группы.

При сравнительном анализе пациентов данной группы с подгруппой «БАС в молодом возрасте» обращает на себя внимание, клинический синдром верхнего вялого моно/парапареза, который является ведущим у пациентов данных групп и включает в себя развитие мышечной слабости и гипотрофий мышц рук с фасцикуляциями, без чувствительных и вегетативных нарушений. Стоит отметить, что именно в этих группах у всех пациентов встречается изначальное развитие пареза дистальных отделов рук. Монопарез в группе БХ был выявлен у 8 пациентов и парапарез у 7 пациентов. В подгруппе «БАС в молодом возрасте» у 4 пациентов – монопарез, у 10 пациентов – парапарез. Среди группы пациентов с БХ было 12

мужчин и 3 женщины, среди подгруппы пациентов «БАС в молодом возрасте» - 7 мужчин и 7 женщин.

Развитие данной симптоматики имеет медленно прогрессирующий характер у пациентов в группе БХ – длительность заболевания варьировала от 12 до 137 месяцев, средняя длительность заболевания составляла 48,2 ($\pm 36,7$) месяцев. В группе «БАС в молодом возрасте» симптоматика имеет более быстрый характер развития – длительность заболевания варьировала от 5 до 56 месяцев, средняя длительность составляла 21,6 ($\pm 15,7$) месяцев ($p=0,010$).

Был отмечен более молодой возраст дебюта заболевания в группе БХ по сравнению с группой пациентов с «БАС в молодом возрасте». В группе пациентов с БХ заболевание дебютировало в возрасте 17,1 ($\pm 1,8$), при этом минимальный возраст дебюта заболевания составлял 15 лет. У пациентов с шейно-грудной формой БАС заболевание дебютировало в возрасте 34,7 ($\pm 7,9$) лет. Важно отметить, что в одном случае заболевание дебютировало в возрасте 21 года.

Тяжесть неврологического дефицита в обеих группах рассчитывалась по шкале ММТ. В группе с БХ суммарный средний балл составлял 338,6 ($\pm 10,4$) баллов, в группе с «БАС в молодом возрасте» - 323,7 ($\pm 16,96$) баллов. Статистически значимых различий между двумя группами не выявлено ($p=0,070$).

Таблица 4. Демографические и клинические характеристики пациентов групп «БАС в молодом возрасте» и БХ

Показатель	«БАС в молодом возрасте»	БХ	p-уровень
Количество пациентов	14	15	-
возраст, лет	36,4 ($\pm 7,8$)	21,2 ($\pm 3,4$)	-
пол, м/ж	7/7	12/3	-
Возраст дебюта, лет	34,7 ($\pm 7,9$)	17,1 ($\pm 1,8$)	0,001*
Длительность заболевания, месяцы	21,6 ($\pm 15,7$)	48,2 ($\pm 36,7$)	0,010**
ММТ, суммарный балл	323,7 ($\pm 16,96$)	338,7 ($\pm 10,4$)	0,070
Монопарез/парапарез	4/10	8/7	-

*- статистически значимые различия ($p<0,001$);

** - статистически значимые различия ($p<0,010$)

3.2.2. *Нейрофизиологическое обследование*

Игольчатая ЭНМГ. У пациентов данной группы проведение игольчатой ЭМГ включало определение спонтанной активности в расслабленной мышце верхней и нижней конечностей (наличие ПФЦ, ПФ, ПОВ), а также анализ параметров ПДЕ: средней длительности ПДЕ, максимальной и средней амплитуд ПДЕ. Наличие ПФЦ свидетельствовало в пользу вовлечения в процесс нижних мотонейронов на исследованном уровне церебральной оси. ПОВ и ПФ свидетельствовали также в пользу текущего денервационно-реиннервационного процесса в исследованных мышцах. Совокупная выраженность ПФ, ПФЦ и ПОВ ранжировалась по степеням: лёгкая (единичные ПФ/ПОВ/ПФЦ в одной-двух точках вкола), средняя (ПФ/ПОВ/ПФЦ в трёх-четырёх точках) и выраженная (ПФ/ПОВ/ПФЦ в четырёх-пяти точках вкола). Увеличение показателей средней длительности и амплитуд средних и максимальных ПДЕ также свидетельствовало в пользу нейронального процесса [6].

Анализ информативности результатов игольчатой ЭНМГ показал, что в группе БХ нейрональный процесс был зарегистрирован исключительно на цервикальном уровне у всех пациентов (в мышцах нижних конечностей спонтанной активности не было выявлено, все параметры ПДЕ были в пределах возрастной нормы). А в группе «БАС в молодом возрасте» данный процесс был выявлен на двух уровнях церебральной оси (шейно-грудном и пояснично-крестцовом) у 10 пациентов, что свидетельствовало в пользу генерализации нейронального процесса. Стоит отметить, что у остальных 4 пациентов этой подгруппы нейрональный процесс был выявлен только на уровне шейного утолщения. В этой связи необходимо подчеркнуть, что для выявления генерализации нейронального процесса было проведено нейрофизиологическое исследование в динамике (6 и 12 месяцев). Было показано вовлечение в патологический процесс НМН на пояснично-крестцовом уровне у 1 пациента через 6 месяцев и у 3 пациентов через 12 месяцев.

Стоит отметить лёгкую степень выраженности спонтанной активности при исследовании мышц верхней конечности (первой межкостной и дельтовидной

мышц) у пациентов в группе БХ у 10 пациентов (67%) и умеренную степень выраженности у 5 пациентов (33%). Спонтанной активности в мышцах ног соответственно выявлено не было.

В группе «БАС в молодом возрасте», напротив, спонтанная активность имела более выраженный характер у 9 пациентов (64,3%) при исследовании мышц верхних конечностей, у 3 пациентов (21,4%) умеренной степени выраженности и у 2 пациентов (14,3%) легкой степени выраженности. При исследовании мышц нижних конечностей (четырёхглавая мышца бедра и передняя большеберцовая мышца) у 4 пациентов спонтанная активность имела выраженную степень, у 3 пациентов – умеренную, у 3 – легкую и у 4 пациентов спонтанной активности не было выявлено. При динамическом исследовании последних 4 пациентов, через 6 месяцев у 1 одного пациента была выявлена умеренная спонтанная активность, а через 12 месяцев умеренная степень спонтанной активности была выявлена у остальных 3 пациентов, что подтвердило прогрессирование заболевания и генерализацию патологического процесса.

Анализ параметров ПДЕ выявил у всех пациентов в группе «БАС в молодом возрасте» увеличение средних и максимальных амплитуд ПДЕ, но значение средней длительности оставалось в пределах нормы, которая оценивалась по возрастным нормам [6]. Полученные данные свидетельствовали в пользу начальных изменений мышечных волокон по нейрогенному типу во всех исследованных мышцах, что наблюдается при нейрональном процессе.

Анализ параметров ПДЕ в группе БХ показал сходные изменения, что и в группе «БАС в молодом возрасте», а именно увеличение показателей средней и максимальных амплитуд ПДЕ при нормальном значении средней длительности. Но стоит отметить, что данные изменения были выявлены исключительно в мышцах рук (первой межкостной и дельтовидных мышцах), тогда как в мышцах ног (передняя большеберцовая и четырёхглавая мышцы) все параметры ПДЕ были в пределах нормальных значений (таблица 5).

Таблица 5. Нейрофизиологические характеристики пациентов с БХ при игольчатой ЭНМГ

Анализируемый параметр ПДЕ	Пациенты БХ	Норма*
	Me[LQ;UQ]	
Первая межкостная мышца		
Средняя длительность, мс	11,8 [10,9;12,05]	9,6-12,8+/-12%
Средняя амплитуда, мкВ	1200 [1039,50;1883]	500-700мкВ
Максимальная амплитуда, мкВ	2398.50 [2071;3374]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее, %	14,33	<15%
Дельтовидная мышца		
Средняя длительность, мс	10,60 [10;11]	10,0-12,6+/-12%
Средняя амплитуда, мкВ	631,0 [520,0; 911,0]	500-700мкВ
Максимальная амплитуда, мкВ	1634,0 [967,0;2009,0]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее, %	10,36	<15%
Передняя большеберцовая мышца		
Средняя длительность, мс	10,3 [10,0; 10,50]	10,0-12,8+/-12%
Средняя амплитуда, мкВ	638,0 [578,0; 911,0]	500-700мкВ
Максимальная амплитуда, мкВ	948,0 [923,0; 1831,0]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее %	21,83	<15%
Четырехглавая мышца бедра		
Средняя длительность, мс	10,75 [10,45; 11,60]	10,2-13,0+/-12%
Средняя амплитуда, мкВ	698,50 [550,0; 912,0]	500-700мкВ
Максимальная амплитуда, мкВ	1590,0[1116,0;2038,50]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее, %	5,0	<15%

*Нормативные значения по Л.Ф. Касаткиной, О.В. Гильвановой, 2010

Стимуляционная ЭНМГ. Проведение стимуляционной ЭНМГ включало исследование проводящей функции по моторным и сенсорным волокнам срединного, локтевого, малоберцового и большеберцового нервов. Оценивались

амплитуды М- и S-ответов, латентность их дистальных ответов и СРВ, наличие БПВ. Снижение исключительно амплитуды М-ответов при исследовании срединных и локтевых нервов говорило в пользу аксонального характера поражения двигательных волокон, что также свидетельствовало в пользу вторичных изменений на фоне текущего нейронального процесса исключительно на цервикальном уровне.

У пациентов в группе БХ амплитуда М-ответа при стимуляции срединного нерва была выше, чем в группе «БАС в молодом возрасте» и составила 3,5 [2,7; 6,6] и 2,65 [0,91; 4,10] мВ, но статистически было незначимым, соответственно ($p=0,183$). Также, амплитуда М-ответа при стимуляции локтевого нерва была ниже в группе БХ, чем в группе «БАС в молодом возрасте» и составила 1,39 [0,83; 3,6] и 2,85 [1,92; 4,40] мВ, соответственно ($p=0,064$). Соотношение амплитуд М-ответа локтевого нерва к срединному соответственно составляло 0,524, медиана - 0,638 [0,218; 0,786] в группе БХ и 1,543, медиана – 1,312 [0,959; 2,110] в группе «БАС в молодом возрасте». Полученный результат при статистической обработке показал статистически значимые различия между данными группами ($p<0,001$) (рисунок 1).

Анализ результатов стимуляционной ЭНМГ (нормальные показатели СРВ и ДЛ, отсутствие БПВ) при исследовании двигательных волокон срединного и локтевого нервов в обеих группах существенных различий не выявил (таблица 6). Необходимо отметить отсутствие нарушения проведения по сенсорным волокнам исследованных нервов.

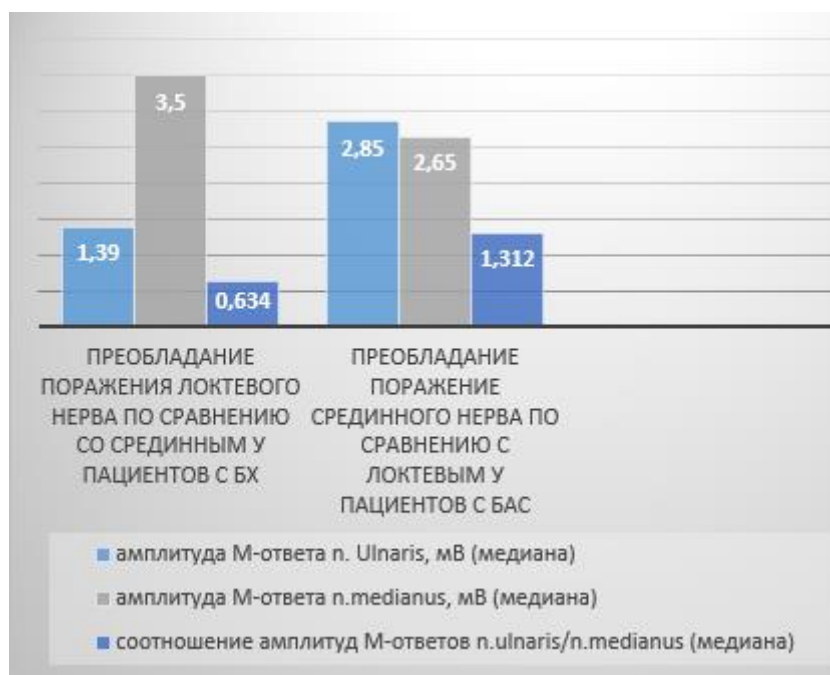


Рисунок 1 – амплитуды М-ответов локтевого и срединного нервов и их соотношение у пациентов БАС и у пациентов с БХ

Таблица 6. Сравнение ЭНМГ-характеристик в группе БХ и «БАС в молодом возрасте»

М-ответ	Анализируемый параметр	БХ, n=15 Me[LQ;UQ]	«БАС в молодом возрасте», n=14 Me[LQ;UQ]	Уровень p
		n. medianus		
	Дистальная латентность, мс	3,5 [3,3;4,8]	3,67[2,60;4,4]	0.983
	Амплитуда, мВ	3,5 [2,7;6,6]	2,65[0,91;4,1]	0.183
	СРВ, м/с	53,9 [51,1;56,2]	53,0 [50,1;55,8]	0.600
		n. ulnaris		
	Дистальная латентность, мс	3,3 [2,9;3,9]	3,09[2,8;3,5]	0.144

	Амплитуда, мВ	1,39 [0,83;3,60]	2,85[1,92;4,4]	0.064
	СРВ, м/с	56,3 [51,2;61,2]	56,75 [54,2;63,6]	0.315
U/M		0,638 [0,218;0,786]	1,312 [0,959;2,11]	0.001*

Примечание: U/M – соотношение амплитуд М-ответов локтевого нерва к срединному. *- статистически значимые различия ($p < 0,001$)

3.2.3. Нейровизуализационное обследование

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в нейтральной позиции.

Всем пациентам данной группы было проведено МРТ исследование шейного отдела позвоночника и спинного мозга для исключения очаговых изменений спинного мозга различного генеза (вертеброгенных, опухолевых, демиелинизирующих, нейроинфекционных и т.д.). У 12 пациентов данной группы интрамедуллярно в передних рогах спинного мозга, на уровне С5-С7 позвонков выявляются зоны с ровными четкими контурами повышенной интенсивности сигнала в режиме Т2 (симптом «глаз змеи»). Спинной мозг на данном уровне уменьшен в объеме. Стоит отметить, что данные очаги имеют асимметричный характер, у 3 пациентов они выявлены преимущественно с одной стороны, у 9 - двустороннее расположение, что является отличительным МР-признаком при сравнении с подгруппой «БАС в молодом возрасте», при исследовании которой, никаких изменений спинного мозга выявлено не было (рисунок 2).

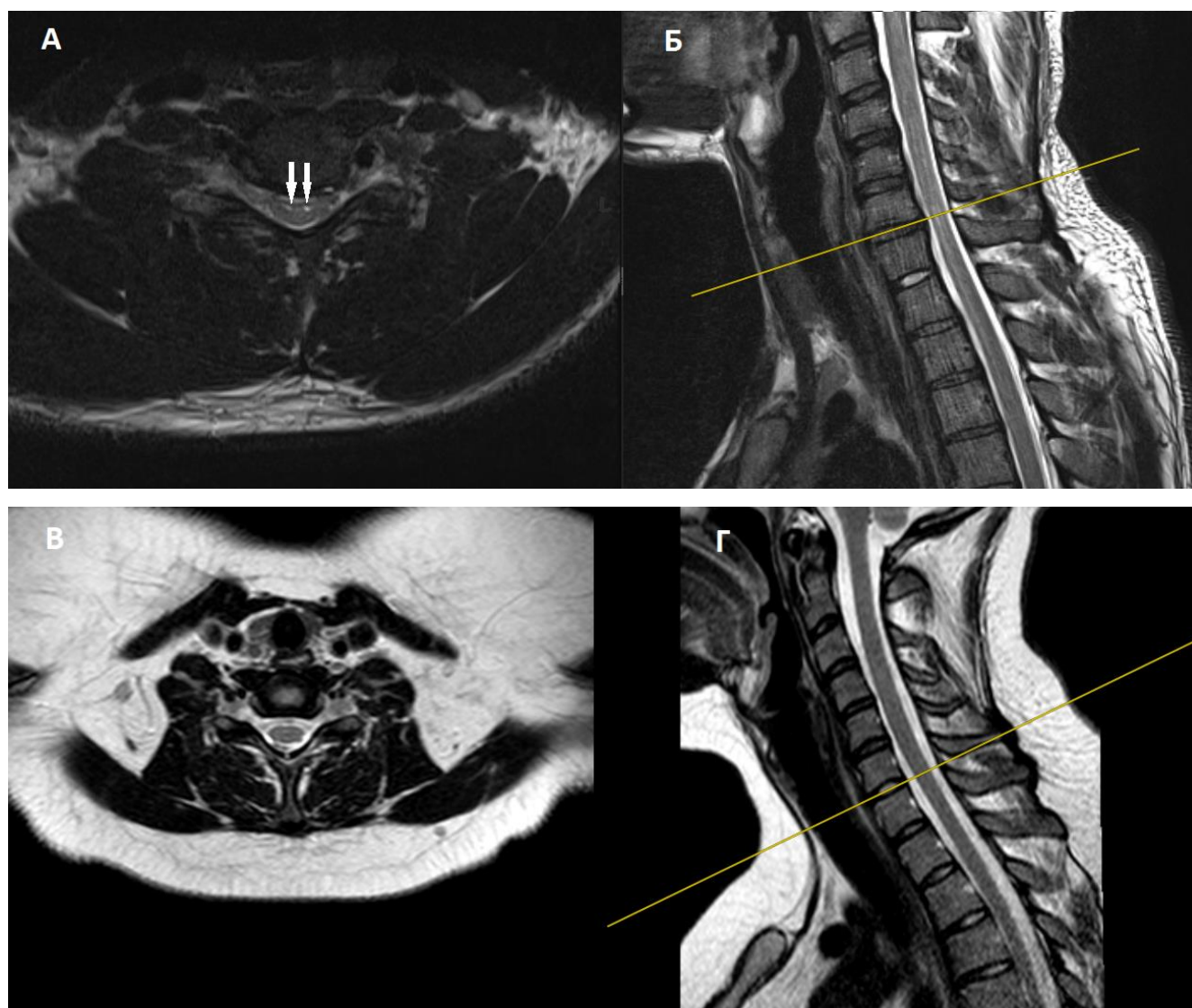


Рисунок 2 - МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в нейтральной позиции в режиме T2. А – на аксиальной проекции определяются очаги повышенной интенсивности сигнала в T2 режиме (симптом «глаз змеи»), расположенные интрамедуллярно в передних рогах спинного мозга, на уровне С5-С6 позвонков, спинной мозг на данном уровне уменьшен в объеме, что визуализируется на сагиттальной (Б) проекции у пациента с БХ. В и Г – аксиальная и сагиттальная проекция у пациента с БАС, на которых спинной мозг без патологических изменений

МРТ шейного отдела позвоночника с функциональной пробой – в положении максимального сгибания.

МРТ шейного отдела позвоночника с функциональной пробой – в положении максимального сгибания было проведено у всех пациентов в группе БХ и 4 пациентов подгруппы «БАС в молодом возрасте» ввиду изолированного поражения НМН на цервикальном уровне по клиническим и

нейрофизиологическим данным. У всех пациентов с БХ на момент включения в исследование было выявлено смещения кпереди твердой мозговой оболочки, влекущее за собой расширение эпидурального пространства, наличие гиперинтенсивного в режимах T1 и T2 сигнала в форме полумесяца. Кроме того, проводилась касательная линия к задним отделам тел позвонков, при этом отмечалось прилегание к этой прямой только четырех шейных позвонков с выраженным угловым изгибом на уровне C5-C6. Данных изменений ни у одного пациента в подгруппе «БАС в молодом возрасте» выявлено не было (рисунок 3).

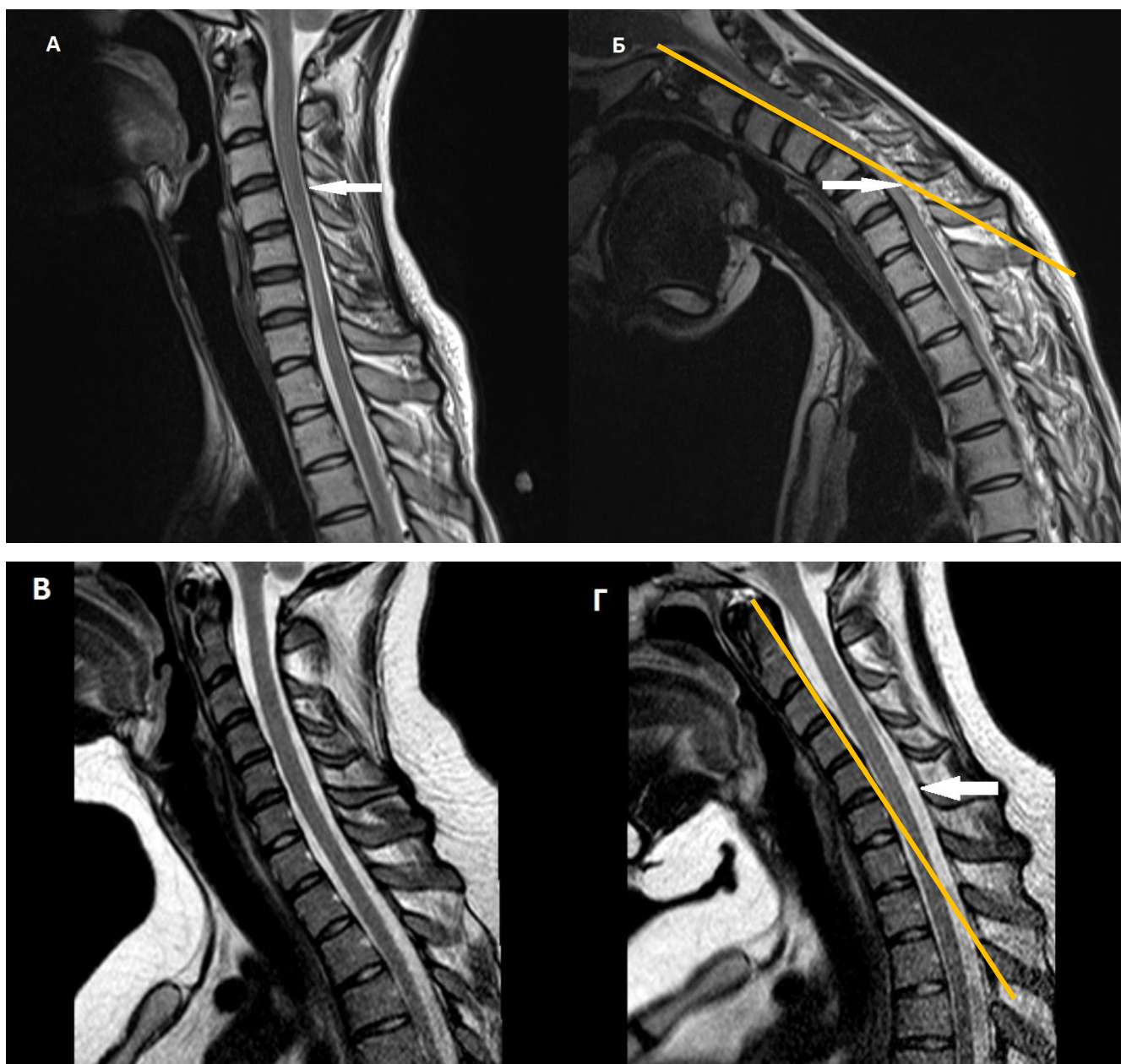


Рисунок 3 - МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга выполненное в нейтральной позиции (А,В), с функциональной пробой (максимального сгибания) (Б,Г) в режиме T2. На сагиттальной проекции спинной

мозг без патологических изменений у пациента с БХ (А) и БАС (В). Б - выявлено смещение кпереди твердой мозговой оболочки, влекущее за собой расширение эпидурального пространства, а также наличие гиперинтенсивного в режимах Т1 и Т2 сигнала в форме полумесяца у пациента с БХ. Г – смещения твердой мозговой оболочки у пациентов с БАС не выявлено. Б и Г проведена касательная линия к задним отделам тел позвонков, при этом отмечается прилежание к этой прямой только четырех шейных позвонков с выраженным угловым изгибом на уровне С5-С6 у пациентов с БХ (Б) и прилежание больше четырех позвонков к данной прямой у пациентов с БАС (Г)

Клинический пример

Пациентка К., 25 лет, обратилась с жалобами на слабость и похудание мышц левой руки, больше в кисти.

Анамнез: в 2007 году при опускании в холодную воду отметила скованность в пальцах левой кисти, через месяц пациентка отметила похудание и слабость в мизинце левой кисти. В 2008 году похудел четвертый палец левой кисти. В 2009 году консультирована неврологом поставлен диагноз «ишемическая невропатия левого локтевого нерва», проведен курс консервативной терапии. Симптоматика продолжала медленно прогрессировать. К 2011 году похудели все пальцы левой кисти, нарушилась в них моторика, участились эпизоды «холодового» пареза в левой кисти. В 2014 году пациентка отметила слабость, похудание и подергивания в мышцах предплечья левой руки. ЭНМГ исследование выявило нейрональный процесс на уровне шейного утолщения с вторичной аксональной дегенерацией моторных волокон, иннервируемых из С3-С7 сегментов. При МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга были выявлены признаки остеохондроза, спинной мозг без патологических изменений. Поставлен диагноз «БАС, шейно-грудная форма».

Семейный анамнез: не отягощен.

Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит.

Неврологический статус: Сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы без патологии. Верхний вялый монопарез левой руки со снижением мышечной силы: сгибатели и разгибатели плеча – 4,5б., сгибатели кисти – 2-2,5б., разгибатели кисти – 1-1,5б., снижена сила червеобразных мышц.

Гипотрофия выраженной степени мышц левой кисти (первого межкостного промежутка, межкостных мышц, атрофия гипотенора, менее выражена атрофия тенора), а также умеренная гипотрофия мышц предплечья (рисунок 4). Сухожильные рефлексы снижены в руках, S=D, в ногах - живые, S=D. Патологических рефлексов не выявлено. Чувствительных нарушений не выявлено. В координаторной сфере нарушений не выявлено. Тазовых расстройств нет.



Рисунок 4 - Выраженная гипотрофия мышц левой кисти (первого межкостного промежутка, межкостных мышц, атрофия гипотенора, менее выражена атрофия тенора), а также умеренная гипотрофия мышц предплечья

Стимуляционная ЭНМГ: при исследовании проводящей функции нервов выявлены признаки нарушения проводимости по двигательным волокнам левого локтевого нерва аксонального характера, проводящая функция остальных исследованных нервов не нарушена, чувствительные волокна интактны.

Игольчатая ЭНМГ: наблюдается умеренно выраженная текущая денервационная активность только в мышце, иннервируемой локтевым нервом, в этой же мышце регистрируются ПФЦ. В других мышцах этого же сегментарного уровня признаков текущего процесса не наблюдается, но отмечаются изменения потенциалов двигательных единиц, характерные для выраженного

реиннервационного процесса, не позволяющие исключить нейрональный процесс на уровне нижних шейных сегментов.

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга: интрамедуллярно, на уровне С5-С6 позвонков в переднем роге слева выявляется очаг повышенной интенсивности в режиме Т2, спинной мозг на этом уровне уменьшен в объеме.

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга с функциональной пробой (максимальное сгибание): выявляется выраженное расширение заднего эпидурального пространства (до 0,6 см на шейном уровне) и смещение кпереди спинного мозга, влекущее за собой расширение эпидурального пространства, наличие гиперинтенсивного в режимах Т1 и Т2 сигнала в форме полумесяца, а также наличие нестабильности в шейном отделе при проведении касательная линия к задним отделам тел позвонков, при которой отмечалось прилегание к этой прямой только четырех шейных позвонков с выраженным угловым изгибом на уровне С5-С6 – МРТ данные соответствуют болезни Хираяма.

Таким образом, на основании клинической картины (верхний вялый дистальный монопарез левой руки), данных анамнеза (медленное прогрессирование симптоматики в течение 8 лет), данных ЭНМГ исследования (нейрональный процесс на цервикальном уровне с вторичным аксональным поражением двигательных волокон локтевого нерва левой руки), данных МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга (выраженное расширение заднего эпидурального пространства и смещение кпереди спинного мозга), а также отсутствие чувствительных нарушений и симптомов поражения нижних конечностей поставлен диагноз «Мономелическая амиотрофия» (Болезнь Хираяма).

3.3. Мультифокальная моторная невропатия

3.3.1. Клиническая характеристика пациентов

В период с октября 2015 по март 2018 года в результате проведенного скрининга была сформирована группа пациентов с достоверным диагнозом ММН – 11 (15,3%) пациентов. В данной группе все пациенты имели направительный

диагноз «БАС, шейно-грудная форма». Средний возраст пациентов с ММН составлял 44,6 ($\pm 11,6$) лет. Среди пациентов этой группы было 7 (63,6%) мужчин и 4 (36,4%) женщины. Возраст начала симптоматики составлял от 23 до 56 лет, средний возраст дебюта – 39,2 ($\pm 11,0$) лет (таблица 7). Диагноз ММН ставился на основании клинических и нейрофизиологических диагностических критериев, предложенных в 2010 году Европейской Федерацией неврологических обществ и Обществом по изучению периферической нервной системы (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System, EFNS/PNS) [138].

Согласно этим клиническим критериям, все пациенты соответствовали двум обязательным критериям:

1) Наличие медленно прогрессирующих асимметричных вялых парезов (мышечная слабость распространяется исключительно в зонах иннервации пораженных двигательных нервов, не менее двух, данная симптоматика должна развиваться более 1 месяца, обычно более 6 месяцев) наблюдалось у всех пациентов данной группы, длительность заболевания на момент включения в исследование у пациентов составляла от 2 до 121 месяцев, средняя длительность заболевания составляла 66,3 ($\pm 38,7$) месяцев, 8 (72,3%) пациентов имели асимметричные верхние парапарезы, 3 (27,3%) пациента имели одностороннюю симптоматику;

2) Отсутствие нарушений чувствительности (за исключением незначительного снижения вибрационной чувствительности в ногах) – наблюдалось у всех пациентов данной группы.

Также пациенты соответствовали поддерживающим критериям: все пациенты имели клинические признаки поражения верхних конечностей, отсутствие признаков поражения черепных нервов, отсутствие бульбарного синдрома, признаков поражения ВМН. Также, у 7 пациентов при динамическом наблюдении и после проведения специфического лечения (в/в введения иммуноглобулина) наблюдалась положительная динамика. При дополнительном обследовании у 6 пациентов было выявлено наличие повышенного уровня анти-GM1-аутоантител в сыворотке крови.

Тяжесть неврологического дефицита по шкале ММТ составляла 327,3 ($\pm 16,5$) баллов, что существенно не отличалось от балла по данной шкале у пациентов с БАС - 331,9 ($\pm 13,7$).

Статистически значимыми различиями у пациентов с ММН, по сравнению с БАС являлся более молодой возраст дебюта заболевания и более медленный темп прогрессирования симптоматики ($p < 0,001$), полученные данные представлены в таблице 7.

Таблица 7. Сравнение демографических и клинических характеристик пациентов группы ММН и БАС

Показатель	ММН	БАС	p-уровень
Количество пациентов	11	33	-
Возраст, лет	44,6 ($\pm 11,6$)	51,4 ($\pm 14,96$)	$p < 0,161$
Возраст дебюта, лет	39,2 ($\pm 11,0$)	50,0 ($\pm 15,2$)	$p < 0,023^*$
пол, м/ж	7/4	19/14	-
Длительность заболевания, месяцы	66,3 ($\pm 38,7$)	20,9 ($\pm 19,64$)	$p < 0,001^{**}$
Односторонняя/двусторонняя симптоматика	3/8	11/22	-
ММТ, суммарный балл	327,3 ($\pm 16,5$)	331,9 ($\pm 13,7$)	$p < 0,487$

*- статистически значимые различия ($< 0,023$); **- статистически значимые различия ($< 0,001$)

3.3.2. Нейрофизиологическое обследование

Игольчатая ЭМГ. У пациентов данной группы проведение игольчатой ЭМГ включало определение спонтанной активности в расслабленной мышце верхней и нижней конечностей (наличие ПФЦ, ПФ, ПОВ), а также параметров ПДЕ - средней длительности, максимальной и средней амплитуд. ПОВ и ПФ свидетельствовали в пользу текущего денервационно-реиннервационного процесса в исследованных мышцах. Совокупная выраженность ПФ и ПОВ ранжировалась по степеням: лёгкая (единичные ПФ/ПОВ в одной-двух точках вкола), средняя (ПФ/ПОВ в трёх-четырёх точках) и выраженная (ПФ/ПОВ в четырёх-пяти точках вкола). Увеличение показателей амплитуд средних и максимальных ПДЕ при нормальном

значении средней длительности, также свидетельствовало в пользу перестройке параметров ПДЕ по неврогенному типу (таблица 8).

Отсутствие признаков поражения НМН при проведении игольчатой ЭНМГ у всех пациентов с ММН является достоверным отличием от пациентов с БАС ($p < 0,002$). Денервационный процесс легкой и умеренной степени выраженности проявлялся исключительно в виде ПОВ и ПФ в исследованных мышцах рук при отсутствии его в мышцах ног. Данные изменения определялись при исследовании мышц рук: в первой межкостной мышце легкая степень выраженности спонтанной активности была выявлена у 57,1% пациентов, умеренная – 42,9% пациентов; в дельтовидной мышце легкая степень – у 12,5% пациентов, умеренная – 37,5% пациентов, выраженной степени не было выявлено ни у одного пациента, а также у 50% пациентов не было спонтанной активности в данной мышце; при исследовании передней большеберцовой мышцы спонтанная активность была выявлена в виде единичных ПОВ у 50% пациентов и соответственно, расценивалась как легкая степень, умеренная степень 12,5% пациентов, у 37,5% пациентов спонтанной активности в этой мышце не было выявлено; при исследовании четырехглавой мышцы бедра спонтанная активность не регистрировалась.

Таблица 8. Нейрофизиологические характеристики параметров ПДЕ

Анализируемый параметр ПДЕ	Пациенты ММН	Норма*
	Me[LQ;UQ]	
Первая межкостная мышца		
Средняя длительность, мс	10,55[10,20;12,40]	9,6-12,8+/-12%
Средняя амплитуда, мкВ	1255,0[940,0;1728,0]	500-700мкВ
Максимальная амплитуда, мкВ	2399,0[2395,0;2417,0]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее %	15,5	<15%
Дельтовидная мышца		
Средняя длительность, мс	10,50[10,30;12,40]	10,0-12,6+/-12%
Средняя амплитуда, мкВ	949,0[565,0;1185,0]	500-700мкВ

Максимальная амплитуда, мкВ	2133,0[1269,0;2396,0]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее %	18,0	<15%
Передняя большеберцовая мышца		
Средняя длительность, мс	11,85[11,40;12,20]	10,0-12,8+/-12%
Средняя амплитуда, мкВ	1078,0[845,0;15,09]	500-700мкВ
Максимальная амплитуда, мкВ	1999,0[1783,0;2401,0]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее %	13,34	<15%

*Нормативные значения по Л.Ф. Касаткиной, О.В. Гильвановой, 2010

Стоит отметить, что наличие характерных для нейрогенной перестройки показателей ПДЕ (увеличение средней и максимальной амплитуд ПДЕ) в передней большеберцовой мышце, следует связывать с возможным началом патологического процесса и в нервах ног, даже при отсутствии БПВ при исследовании двигательных волокон нервов нижних конечностей, что свидетельствует в пользу диагноза ММН.

Стимуляционная ЭНМГ. Проведение стимуляционной ЭНМГ включало исследование проводящей функции моторной порции n.medianus, n.ulnaris, n.peroneus, n. tibialis, а также сенсорных волокон n.medianus, n.ulnaris, n.peroneus superficialis, n. suralis. При оценки стандартных показателей (амплитуды М- и S-ответов, латентность их дистальных ответов и СРВ, наличие БПВ) у всех пациентов были выявлены достоверные БПВ в нетипичных для компрессии местах более, чем в 2-х нервах. БПВ были выявлены только при исследовании двигательной порции срединного (n.medianus), локтевого (n.ulnaris), при исследовании двигательных волокон малоберцового нерва (n.peroneus) ни у одного пациента БПВ не было выявлено. У 3 пациентов были выявлены БПВ в проксимальных точках исследования – точка Эрба. У 4 пациентов при выявлении БПВ только в одном n.medianus или n.ulnaris, для постановки достоверного диагноза ММН необходимо было исследовать дополнительные нервы – лучевой нерв (n.radialis), при исследовании которого были определены достоверные БПВ. Проводящая функция

исследованных чувствительных волокон нервов верхних конечностей не была нарушена.

Анализ ЭНМГ данных продемонстрировал характерные для ММН сниженные параметры СРВ при исследовании двигательных волокон срединных нервов и амплитуды М-ответа при исследовании локтевых нервов, остальные параметры были в пределах нормы. При сравнительном анализе с нейрофизиологическими показателями пациентов с БАС, единственным значимым различием являлся параметр ДЛ при исследовании срединного нерва (таблица 9). При исследовании двигательных и чувствительных волокон нервов нижних конечностей проводящая функция не была нарушена.

Таблица 9. Нейрофизиологические характеристики пациентов с ММН и БАС

М-ответ	Анализируемый параметр	ММН, n=7 Me[LQ;UQ]	БАС, n=33 Me[LQ;UQ]	Норма	p-уровень
n.medianus					
	Дистальная латентность, мс	3,29[2,88;3,50]	4,3 [3,22;5,08]	<3,5	p<0,05*
	Амплитуда, мВ	4,40[1,51;5,10]	1,88[0,91;3,60]	>3,5	p<0,013
	СРВ, м/с	47,80[34,20;55,80]	52[50,90;54,2]	>50	p<0,302
n.ulnaris					
	Дистальная латентность, мс	2,97[2,43;3,54]	3,2[2,85;3,47]	<3,5	p<0,383
	Амплитуда, мВ	3,70[2,10;8,20]	2,70[1,92;4,40]	>6.0	p<0,233
	СРВ, м/с	57,60[36,30;66,7]	55,7[53,9;61,7]	>50	p<0,789
U/M		0,834[0,649;1,82]	1,511[1,112;2,1]	-	p<0,195

Примечание: *- статистически значимые различия (Критерий Манна-Уитни) (<0,050; Асимптотическая значимость (2-сторонняя)); U/M – отношение амплитуд М-ответов локтевого нерва к срединному

Таким образом, полученные данные соответствовали диагностическим нейрофизиологическим критериям ММН, предложенным в 2010 Европейской Федерацией неврологических обществ и Обществом по изучению периферической нервной системы (EFNS/PNS) [138].

3.3.3. Нейровизуализационное обследование

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в нейтральной позиции.

Всем пациентам данной группы было проведено МРТ исследование шейного отдела позвоночника и спинного мозга для исключения очаговых изменений спинного мозга различного генеза (вертеброгенных, опухолевых, демиелинизирующих, нейроинфекционных и т.д.). В результате которого у всех пациентов данной группы спинной мозг на исследованном уровне был обычной формы и размеров, однородной интенсивности МР-сигнала. Протрузий и грыж межпозвонковых дисков не определялось. Связочный аппарат был без особенностей.

Клинический пример

Пациентка Г., 59 лет, обратилась в ФГБНУ НЦН с жалобами на слабость и похудание мышц кистей, нарушение в них моторики, более выраженное слева.

Анамнез: после травмы левого локтевого сустава в 2010 году отметила слабость и неловкость в левой кисти. При проведении УЗИ левого локтевого нерва была выявлена умеренная компрессия левого локтевого нерва при выходе из кубитального канала. После проведения консервативной терапии отмечалась слабоположительная динамика. В течение последующих трех лет отмечалось медленное нарастание слабости и похудание мышц левой кисти, появились подергивания в мышцах левой кисти, также в 2013 году пациентка отметила слабость в правой кисти. При УЗИ нервов рук также сохранялась умеренная компрессия левого локтевого нерва при выходе нерва из кубитального канала, правый локтевой нерв был без патологических изменений. Анализ крови на антитела к ганглиозидам показал отрицательный результат. При проведении стимуляционной ЭНМГ были выявлены признаки аксонального моторного

поражения локтевых нервов. Неоднократно проводилась игольчатая ЭНМГ, выявившая признаки генерализованного бурно текущего денервационно-реиннервационного процесса в мышцах рук (во всех исследованных мышцах регистрируются потенциалы фасцикуляций до выраженной степени в дистальных мышцах рук; признаки текущего процесса в виде бурной денервации мышечных волокон выявлены в дистальных мышцах рук и ног, до минимальной степени в проксимальных мышцах рук и ног; параметры ПДЕ в дистальной мышце руки слева значительно повышены и изменены по нейрональному типу, регистрируются гигантские ПДЕ, почти в 15 раз превышающие норму). Проведенная МРТ шейного отдела позвоночника не выявила патологии спинного мозга и двигательных корешков на исследуемом уровне. В связи с чем, пациентке был поставлен диагноз «БАС, шейно-грудная форма».

Семейный анамнез: не отягощен.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 2 ст. Хронический холецистит. Мочекаменная болезнь. Аутоиммунный тиреоидит.

Неврологический статус: Сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Поля зрения полные. Глазные щели D>S. Экзофтальм справа. Зрачки равные. Фотореакции живые. Объем движения глазных яблок полный. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненны. Лицо симметрично при выполнении мимических проб. Слух не снижен, горизонтальный нистагм при крайних отведениях. Мягкое небо симметричное, при фонации напрягается удовлетворительно. Дисфагии, дисфонии, дизартрии нет. Глоточный рефлекс живой. Язык по средней линии. Вялый верхний парапарез со снижением мышечной силы в кистях – справа до 3,5б., слева 0,5-1б. Тонус мышц не изменен. Сухожильные рефлексy с рук - низкие, S=D, коленные – живые, ахилловы – низкие, S=D. Патологических рефлексов нет. Умеренная гипотрофия межкостных мышц, гипотенора и тенора, более выраженная слева. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Функции тазовых органов не нарушены.

Стимуляционная ЭНМГ: при исследовании проводящей функции нервов выявлены блоки проведения (больше 50%), по срединным и локтевым нервам в точках Эрба, по левому срединному нерву – на предплечье; наблюдаются частичные блоки проведения по правым срединному и лучевому нервам на предплечье; признаков поражения сенсорных нервов не выявлено; не регистрируются поздние ответы (Fw) левого локтевого и лучевого нервов – картина характерна для мультифокальной моторной невропатии с блоками проведения.

Игольчатая ЭНМГ: при исследовании мышц верхних конечностей был выявлен текущий денервационно-реиннервационный процесс; параметры ПДЕ имеют тенденцию к перестройке по нейрогенному типу; выявлена спонтанная активность в виде частых ПОВ и ПФ, также регистрировались единичные ПФЦ, преимущественно в дистальных мышцах.

Также пациентке была выполнена *диагностическая навигационная транскраниальная магнитная стимуляция*, при которой убедительных признаков поражения верхнего мотонейрона при настоящем исследовании не было выявлено. Выявлено замедление проведения при фораминальной стимуляции корешков на шейном уровне.

Таким образом, на основании клинической картины (верхний асимметричный вялый парапарез), данных анамнеза (медленное нарастание симптоматики), данных ЭНМГ (блоки проведения возбуждения в нетипичных для компрессии местах более, чем в двух двигательных нервах, сохранность чувствительных волокон) и других методов исследования, позволило поставить диагноз «Мультифокальная моторная невропатия», который полностью соответствует современным клиническим и электрофизиологическим международным диагностическим критериям [138].

Сложность данного случая заключается в наличии блоков проведения возбуждения в проксимальных точках стимуляции (точка Эрба), которые зачастую не исследуются при проведении стандартного протокола ЭНМГ исследования. Тем самым, данный клинический случай подчеркивает важность проведения полноценного объема ЭНМГ исследования.

3.4. Цервикальная спондилогенная амиотрофия

3.4.1. Клиническая характеристика пациентов

В период с октября 2015 по март 2018 года в результате проведенного скрининга была сформирована группа пациентов с диагнозом ЦСА – 13(18,05%) пациентов. В данной группе все пациенты имели направительный диагноз «БАС, шейно-грудная форма». Возраст пациентов составлял от 23 до 68 лет, средний возраст – 48,3 ($\pm 13,5$) года. В состав этой группы вошли 7 (53,8%) мужчин и 6 (46,2%) женщин.

Данная группа была сформирована на основании описанных в мировой литературе клинических и нейровизуализационных критериев:

- 1) односторонняя или двусторонняя мышечная слабость и атрофия мышц верхних конечностей;
- 2) отсутствие чувствительных нарушений в верхних конечностях;
- 3) отсутствие нарушения двигательной функции в нижних конечностях и нарушения походки;
- 4) признаки незначительной иррадиирующей боли или ее отсутствие в верхних конечностях;
- 5) наличие поражения передних рогов спинного мозга и/или нервных корешков в межпозвонковых отверстиях на осевых и сагиттальных срезах при МРТ или КТ исследованиях шейного отдела позвоночника - гиперинтенсивные T2 сигналы в передних рогах спинного мозга, но данный критерий не является облигатным [62, 66, 112, 124].

Дополнительным диагностическим критерием является выявление нейронального процесса только при исследовании в тех мышцах, которые иннервируются из сегментов спинного мозга, вовлеченных в патологический процесс при проведении игольчатой ЭМГ [65, 66, 120].

У всех пациентов данной группы клиническим ведущим критерием включения в исследование было наличие верхнего вялого моно/парапареза, который включал в себя слабость и гипотрофию мышц верхнего плечевого пояса и рук. Одностороннее проявление симптоматики было выявлено у 9 (69,2%)

пациентов и двустороннее – у 4 (30,8%). Признаков поражения чувствительности и двигательной функции в нижних конечностях не отмечалось ни у одного пациента.

Возраст начала симптоматики составлял от 19 до 66 лет, средний возраст дебюта – 44,9 ($\pm 15,3$) лет, что в сравнении с БАС считается сходным клиническим признаком.

У пациентов с ЦСА тяжесть неврологического дефицита оценивалась по шкале ММТ. Суммарный балл при использовании этой шкалы составлял от 245 до 354 баллов, средний балл - 339,2 ($\pm 17,6$). У пациентов группы БАС данный балл имеет близкое значение - 331,9 ($\pm 13,7$), но при проведении статистического анализа было доказано достоверное различие данных показателей, это свидетельствует в пользу более выраженного неврологического дефицита у пациентов с БАС ($p < 0,002$) (таблица 10).

Средняя длительность заболевания на момент включения в исследование у пациентов с ЦСА составляла 39,2 (± 32) месяцев, что достоверно указывает на более медленный темп прогрессирования по сравнению с БАС - 20,9 ($\pm 19,64$) ($p < 0,044$).

Таблица 10. Демографические и клинические характеристики пациентов групп ЦСА и БАС

Показатель	Пациенты ЦСА	Пациенты БАС	p-уровень
Количество пациентов	13	33	-
Возраст, лет	48,3 ($\pm 13,5$)	51,4 ($\pm 14,96$)	$p < 0,479$
Возраст дебюта, лет	44,9 ($\pm 15,3$)	50,0 ($\pm 15,2$)	$p < 0,294$
пол, м/ж	7/6	19/14	-
Длительность заболевания, месяцы	39,2 (± 32)	20,9 ($\pm 19,64$)	$p < 0,044^*$
Односторонняя/двусторонняя симптоматика	4/9	11/22	-
ММТ, суммарный балл	339,2 ($\pm 17,6$)	331,9 ($\pm 13,7$)	$p < 0,002^{**}$

Примечание: *- статистически значимые различия ($p < 0,044$); **- статистически значимые различия ($p < 0,002$)

3.4.2. *Нейрофизиологическое обследование*

Игольчатая ЭМГ. У пациентов данной группы проведение игольчатой ЭМГ включало определение спонтанной активности в расслабленной мышце верхней и нижней конечностей (наличие ПФЦ, ПФ, ПОВ), а также анализ параметров ПДЕ: средней длительности ПДЕ, максимальной и средней амплитуд ПДЕ. Наличие ПФЦ свидетельствовало в пользу вовлечения в процесс периферических нейронов на исследованном уровне церебральной оси. ПОВ и ПФ свидетельствовали также в пользу текущего денервационно-реиннервационного процесса в исследованных мышцах. Совокупная выраженность ПФ, ПФЦ и ПОВ ранжировалась по степеням: лёгкая (единичные ПФ/ПОВ/ПФЦ в одной-двух точках вкола), средняя (ПФ/ПОВ/ПФЦ в трёх-четырёх точках) и выраженная (ПФ/ПОВ/ПФЦ в четырёх-пяти точках вкола).

У 6 (46,2%) пациентов данной группы были выявлены признаки вовлечения нижнего мотонейрона только на цервикальном уровне церебральной оси. К ним относится наличие ПФЦ при исследовании исключительно в мышцах рук и денервационно-реиннервационного процесса (ПОВ и ПФ), что достоверно отличается от группы БАС в целом ($p < 0,008$), при исследовании которой было зарегистрировано распространение нейронального процесса более, чем на один уровень церебральной оси у 29 пациентов на момент включения в исследование. У 7 (53,8%) пациентов был выявлен только денервационно-реиннервационный процесс в виде ПОВ и ПФ, ПФЦ у данных пациентов ни в одной мышце выявлено не было. Лёгкая степень выраженности спонтанной активности в первой межкостной мышце была выявлена у 25% пациентов, умеренная – 37,5%, выраженная степень – 25%, у 12,5 пациентов спонтанной активности в данной мышце выявлено не было; в дельтовидной мышце лёгкая степень выраженности спонтанной активности была выявлена у 44,4% пациентов, умеренная – у 22,2% пациентов, выраженная – у 11,1% пациентов, у 22,2 % пациентов спонтанной активности в данной мышце выявлено не было. Параметры ПДЕ (показатели амплитуд средних и максимальных ПДЕ) также указывали на наличие реиннервационного процесса (таблица 11).

В мышцах нижних конечностей спонтанная активность не определялась, при оценке параметров ПДЕ было отмечено незначительное превышение нормальных значений средних и максимальных амплитуд ПДЕ. Полученные данные свидетельствовали в пользу нейронального процесса исключительно на цервикальном уровне.

Таблица 11. Нейрофизиологические характеристики пациентов с ЦСА при игольчатой ЭНМГ

Анализируемый параметр ПДЕ	Полученные данные	Норма*
	Me[LQ;UQ]	
Первая межкостная мышца		
Средняя длительность, мс	11,05[10,10;11,80]	9,6-12,8+/-12%
Средняя амплитуда, мкВ	1242,50[911,0;1360,0]	500-700мкВ
Максимальная амплитуда, мкВ	2387,50[1894,0;2398,0]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее, %	15,25	<15%
Дельтовидная мышца		
Средняя длительность, мс	10,80[10,20;11,50]	10,0-12,6+/-12%
Средняя амплитуда, мкВ	950,0[728,0;1135,0]	500-700мкВ
Максимальная амплитуда, мкВ	2015,0[1263,0;2322,0]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее%	12,78	<15%
Передняя большеберцовая мышца		
Средняя длительность, мс	11,10[10,80;11,30]	10,0-12,8+/-12%
Средняя амплитуда, мкВ	818,0[722,0;1067,0]	500-700мкВ
Максимальная амплитуда, мкВ	2306,0[1557,0;2350,0]	1500-1800мкВ
Полифазия, среднее%	11,67	<15%

*Нормативные значения по Л.Ф. Касаткиной, О.В. Гильвановой, 2010

Стимуляционная ЭНМГ. Проведение стимуляционной ЭНМГ включало исследование проводящей функции по моторным и сенсорным волокнам срединного, локтевого, малоберцового и большеберцового нервов. Оценивались

амплитуды М- и S-ответов, латентность их дистальных ответов и СРВ, наличие БПВ. Снижение исключительно амплитуды М-ответа при исследовании срединных и локтевых нервов говорило в пользу аксонального характера поражения двигательных волокон, что также свидетельствовало в пользу вторичных изменений на фоне текущего нейронального процесса исключительно на цервикальном уровне.

При проведении стимуляционной ЭНМГ было выявлено снижение амплитуды М-ответа исключительно двигательных волокон при исследовании срединных и локтевых нервов, СРВ была в пределах нормальных значений, при исследовании срединного нерва было отмечено незначительное превышение нормы ДЛ, при исследовании локтевого нерва ДЛ была также в пределах нормы. При сравнительном анализе данных нейрофизиологических параметров с БАС, отмечались статистически значимые различия амплитуд М-ответов при исследовании срединного и локтевого нервов. У пациентов с ЦСА данные показатели были достоверно выше, что свидетельствовало в пользу более выраженного поражения этих нервов у пациентов с БАС. Сравнение соотношений амплитуд М-ответов локтевого нерва к срединному в группах с ЦСА и БАС не являлось статистически значимым (таблица 12).

Таблица 12. Нейрофизиологические характеристики пациентов с ЦСА и БАС.

М-ответ	Анализируемый параметр	ЦСА	БАС	Норма	p-уровень
		Me[LQ;UQ] n=13	Me[LQ;UQ] n=33		
n. medianus					
	Дистальная латентность, мс	3,78[3,32;4,13]	4,3 [3,22;5,08]	<3,5	p<0,329
	Амплитуда, мВ	3,25[2,50;5,30]	1,88[0,91;3,60]	>3,5	p<0,020*
	СРВ, м/с	50,90[46,0;54;60]	52[50,90;54,20]	>50	p<0,259
n. ulnaris					
	Дистальная латентность, мс	2,76[2,56;3,70]	3,2[2,85;3,47]	<3,5	p<0,401

	Амплитуда, мВ	5,10[3,70;6,0]	2,70[1,92;4,40]	>6,0	p<0,015**
	СРВ, м/с	57,50[51,80;68,50]	55,7[53,9;61,7]	>50	p<0,860
	U/M	1,480[1,194;2,04]	1,511[1,112;2,1]	-	p<0,903

Примечание: *- статистически значимые различия (p<0,020); *- статистически значимые различия (p<0,015); U/M – отношение амплитуд М-ответов локтевого нерва к срединному

3.4.3. Нейровизуализационное обследование

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в нейтральной позиции.

При проведении МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга у всех пациентов были исключены очаговые изменения спинного мозга различного генеза (опухолевые, демиелинизирующих, нейроинфекционных и т.д.), и также было подтверждено наличие дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника разной степени выраженности у пациентов данной группы.

Были получены данные в пользу компрессии передних нервных спинномозговых корешков шейного отдела позвоночника у 7 (53,8%) пациентов данной группы. Позвоночный канал при этом был не сужен, спинной мозг был обычной формы и размеров, однородной интенсивности сигнала. У всех пациентов было выявлено односторонняя компрессия передних спинномозговых корешков.

У 4 (30,8%) пациентов была выявлена компрессионная миеломалация с характерными для данной группы интрамедуллярно расположенными на уровне С5-С7 позвонков очагами гиперинтенсивного МР сигнала в режиме Т2 в области передних рогов спинного мозга. Спинной мозг на этом уровне был компрометирован, остальные участки спинного мозга не были изменены. Наблюдалась также асимметричность поражения: у 2 пациентов одностороннее расположение очага и также у 2 - двустороннее.

В данной группе обращают на себя внимание результаты МРТ исследования двух пациентов молодого возраста (19 и 27 лет), у которых интрамедуллярно в передних рогах спинного мозга с обеих сторон на уровне позвонков С5-С7 в первом случае и С3-С4 во втором (рисунок 5А,Б), были выявлены очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме Т2 – симптом «глаз змеи». При этом,

дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника не выявлено, позвоночный канал не сужен, компрессии корешков не выявлено. Обращает внимание, что у этих двух пациентов выявлен выпрямленный физиологический лордоз шейного отдела позвоночника с тенденцией к формированию патологического кифоза. Учитывая полученные данные, молодой возраст пациентов и клиническую картину, пациентам с целью исключения БХ была проведена МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга с функциональной пробой (максимальное сгибание). В результате проведенного исследования у обоих пациентов данных за сужение дурального мешка и расширения эпидурального пространства не получено, но была отмечена нестабильность в шейном отделе (прилежание только четырех шейных позвонков к касательной прямой, проведенной по задней поверхности тел позвонков с выраженным угловым изгибом на уровне С5-С6), что также свидетельствует в пользу недостаточности соединительной ткани, которая также наблюдается в группе БХ (рисунок 5С). Длительная хроническая ишемия терминальных ветвей передней спинномозговой артерии, вероятнее всего вызванная нестабильностью позвонков шейного отдела позвоночника, и как следствие поражение нижних мотонейронов на уровне шейного отдела позвоночника, является основным механизмом для редкого варианта ЦСА [68, 112,144].

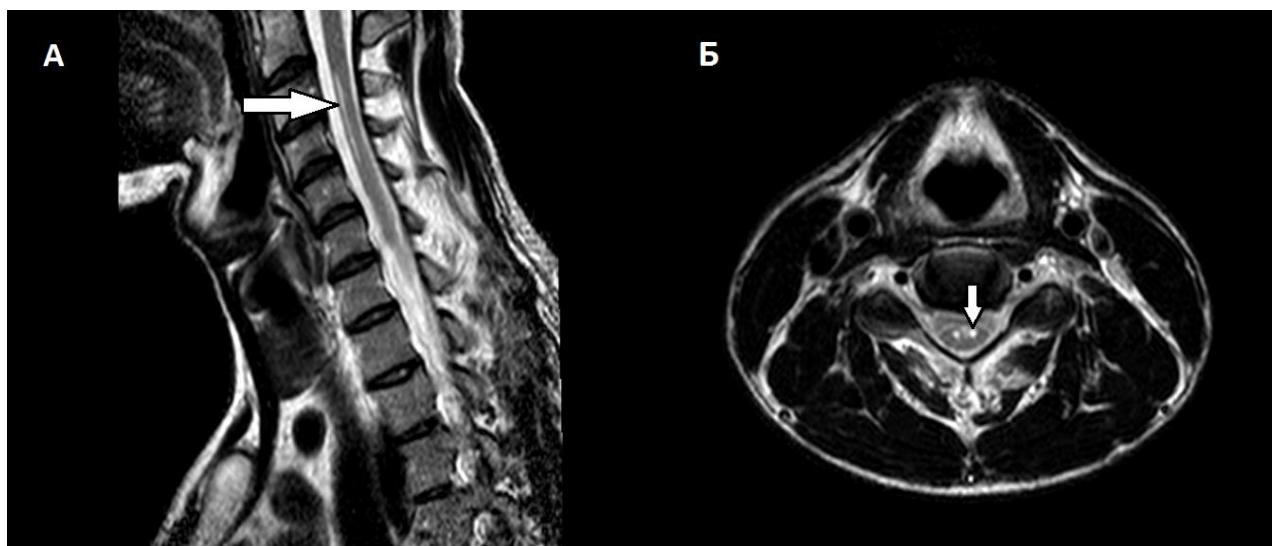




Рисунок 5: А, Б - МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в нейтральной позиции в режиме Т2 у пациента с ЦСА. Интрамедуллярно в передних рогах спинного мозга с обеих сторон на уровне С3-С4 позвонков очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме Т2 – симптом «глаз змеи» на аксиальной проекции (Б) и в виде протяженного очага (до 3,5 см) повышенной интенсивности сигнала в режиме Т2 в сагиттальной проекции (А); С - МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга с функциональной пробой (максимальное сгибание) - данных за сужение дурального мешка и расширения эпидурального пространства не получено, нестабильность в шейном отделе (прилежание только четырех шейных позвонков к касательной прямой, проведенной по задней поверхности тел позвонков с выраженным угловым изгибом на уровне С5-С6)

Клинический пример

Пациент Ю., 27 лет, обратился в ФГБНУ НЦН с жалобами на слабость в проксимальных отделах рук, больше слева, слабость в левой кисти, похудение мышц плечевого пояса.

Анамнез: с детства занимается спортом, в возрасте 20 лет (2010г.) отметил быстро прогрессирующую слабость в руках, преимущественно в плечевом поясе. Проведено ЭНМГ исследование (2012г.) – поражение мотонейронов спинного мозга на уровне шейного утолщения (с преимущественной активностью процесса на С5-С7 сегментов), признаки выраженного аксонального поражения срединного,

надлопаточного и кожномышечного нервов слева. Учитывая клиническую картину и данные ЭНМГ исследования предварительно поставлен диагноз «БАС, шейно-грудная форма». При проведении МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга (2012г.) была выявлена зона патологического изменения сигнала с нечеткими границами, гиперинтенсивная на T2ВИ изображениях, размером 27х3х7мм в передних рогах спинного мозга на уровне С3-С4. На основании полученных данных поставлен диагноз хроническая цервикальная миеломалация с преобладанием поражения передних рогов спинного мозга на С3-С4 уровне. Симптоматика продолжала медленно прогрессировать. Направлен в ФГБНУ с диагнозом «Синдром БАС».

Семейный анамнез: не отягощен.

Сопутствующие заболевания: нет.

Неврологический статус: Сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы без патологии. Вялый верхний парапарез со снижением мышечной силы в проксимальных отделах до 1б. слева и до 2б. справа, в кистях – справа до 4б., слева 3б. Тонус мышц не изменен. Сухожильные рефлексy с рук - низкие, S=D, коленные и ахилловы – живые, S=D. Патологических рефлексов нет. Выраженная гипотрофия мышц плечевого пояса, больше слева, незначительная гипотрофия мышц предплечий, межкостных мышц, гипотенора и тенора, более выраженная слева. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Функции тазовых органов не нарушены.

Стимуляционная ЭНМГ: признаки грубого аксонального поражения двигательных волокон подмышечного нерва, проводящая функция двигательных волокон срединного и локтевого нервов не нарушена. Чувствительные волокна при исследовании интактны.

Игольчатая ЭНМГ: выявлен текущий денервационно-реиннервационный процесс в обоих дельтовидных мышцах – все параметры ПДЕ перестроены по неврогенному типу, выявлена выраженная спонтанная активность в виде: справа – 7 ПФЦ, 4 ПОВ, 4 ПФ; слева – 8 ПОВ, 3 ПФ, 4 ПФЦ. Параметры ПДЕ в передней

большеберцовой мышце и четырехглавой мышце левого бедра в пределах нормы, спонтанной активности не выявлено.

Анализ крови на антитела к ганглиозидам – отрицательно.

УЗИ периферических нервов рук и плечевых сплетений: нет типичного паттерна изменения структуры нервов.

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга: интрамедуллярно, на уровне С3-С4 позвонков, в передних рогах спинного мозга с небольшим распространением на белое вещество отмечается протяженный очаг (до 3,5 см) повышенной интенсивности сигнала в режиме Т2 (симптом «глаз змеи»), отмечается небольшое истончение спинного мозга на этом уровне. На остальном протяжении спинной мозг обычной формы и размеров, однородной интенсивности сигнала. МРТ данные соответствуют очагу миелопатии на С3-С4 уровне – постифарктные изменения.

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга с функциональной пробой (максимальное сгибание): данных за болезнь Хираяма не получено.

Рентгенография шейного отдела позвоночника: нарушена статика, о нестабильности в сегменте С3-С4 стоит судить при клинических проявлениях (N до 3мм).

Таким образом, на основании клинической картины, данных анамнеза (медленное прогрессирование симптоматики в течение 7 лет), данных ЭНМГ исследования (признаки поражения нижнего мотонейрона исключительно на цервикальном уровне, аксональное поражение двигательных волокон подмышечного, надлопаточного нервов – вероятнее всего вследствие вторичного генеза, так как отсутствуют признаки поражения периферических нервов рук и плечевого сплетения по данным УЗИ), данных МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга (очаг миеломалиции на С3-С4 уровне, отсутствие признаков смещение кпереди твердой мозговой оболочки и расширение эпидурального пространства, что характерно для БХ), а также учитывая данные рентгенологического исследования шейного отдела позвоночника (нарушение статики и нестабильность позвонков) и других методов исследования, позволило

поставить диагноз «Цервикальная спондилогенная амиотрофия, проксимальный тип». В данном случае можно предположить, что причиной развития данного заболевания является нестабильность позвонков шейного отдела позвоночника, которая привела к хронической ишемии передних рогов спинного мозга на С3-С4 уровне.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром верхнего вялого моно/парапареза является одним из ведущих клинических проявлений различных заболеваний, в том числе и БАС, шейно-грудной формы. Наличие именно данного синдрома наиболее часто расценивается как клиническое проявление шейно-грудной формы БАС, в связи с чем ошибочно ставится соответствующий диагноз фатального заболевания. В отличие от БАС, другие заболевания с синдромом верхнего вялого моно/парапареза являются в большинстве случаев курабельными, что определяет значительную актуальность дифференциальной диагностики. Особые диагностические трудности возникают при заболеваниях, у которых данный клинический синдром является ведущим, таких, как болезнь Хираяма, мультифокальная моторная невропатия и цервикальная спондилогенная амиотрофия. Именно при этих заболеваниях отмечена высокая частота ошибочного диагноза в пользу БАС [67, 80, 150].

В настоящей работе были представлены клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные особенности пациентов с БАС, шейно-грудной формой, БХ, ММН и ЦСА. Были выявлены достоверные клинические отличия в каждой исследуемой группе при проведении сравнительного анализа с группой пациентов БАС. Всего обследовано 72 пациента, из них в группу БАС, шейно-грудная форма было включено 33 пациента (46%), которая была разделена на подгруппы «БАС в молодом возрасте» (14 пациентов, возраст дебюта заболевания - от 18 до 45 лет) и БАС (19 пациентов), в группу с БХ - 15 пациентов (21%), в группу с ММН - 11 пациентов (15%) и 13 пациентов (18%) было в группе с ЦСА.

Наиболее значимыми клиническими отличиями от «БАС в молодом возрасте» в группе пациентов с БХ являются более молодой возраст начала

заболевания (17,1 (\pm 1,8) лет) по сравнению с пациентами подгруппы «БАС в молодом возрасте» (34,7 (\pm 7,9) лет) и более медленное развития симптоматики (48,2 (\pm 36,7) месяцев), чем у пациентов с шейно-грудной формой БАС (21,6 (\pm 15,7) месяцев) ($p < 0,001$).

Клинические отличия имела также группа пациентов с ММН, при сравнении с общей группой БАС – более ранний дебют заболевания составлял (39,2 (\pm 11,0) лет) и (50,0 (\pm 15,2) лет) и соответственно более медленный темп развития симптоматики (66,3 (\pm 38,7) месяцев и 20,9 (\pm 19,64) месяцев) соответственно ($p < 0,001$).

Пациенты с ЦСА, в отличие от БХ и ММН, имели сходный возраст дебюта заболевания с БАС, но были выявлены достоверные различия длительности заболевания – более медленный темп развития симптоматики имела группа пациентов с ЦСА - 39,2 (\pm 32) месяцев, по сравнению с БАС (20,9 (\pm 19,64) месяцев) ($p < 0,044$).

Полученные данные позволяют подтвердить более быстрый темп развития заболевания у пациентов с БАС по сравнению с другими группами.

При оценке неврологического дефицита с помощью специализированной шкалы ММТ достоверными различиями обладала только группа с ЦСА, у которой суммарный балл по данной шкале составлял 339,2 (\pm 17,6) и по сравнению с БАС (331,9 (\pm 13,7) баллов) был статистически значимо выше ($p < 0,002$). Все остальные исследуемые группы имели сходный балл по данной шкале, что в свою очередь говорит о более выраженном неврологическом дефиците у пациентов с БХ, ММН и БАС.

При проведении нейрофизиологического обследования одним из главных различий между данными группами являлось определение уровня поражения нижнего мотонейрона церебральной оси. В пользу данного поражения свидетельствовало наличие спонтанной активности в виде ПФЦ, ПОВ и ПФ, а также характерные изменения ПДЕ (увеличение средней и максимальной амплитуды ПДЕ). Нельзя не отметить, что для поражения нижнего мотонейрона характерно, помимо увеличенных средних и максимальных амплитуд ПДЕ,

увеличение показателей средней длительности ПДЕ [6]. В нашем исследовании сохранность нормальных значений средней длительности у пациентов с БАС говорит в пользу начальных этапов развития патологического процесса, а именно ранних признаков перестройки ПДЕ по нейрогенному типу.

При проведении игольчатой ЭНМГ были получены достоверные данные в пользу наличия нейронального процесса, на двух уровнях у пациентов из выборки «БАС в молодом возрасте», шейно-грудная форма (у 10 пациентов на момент включения в исследование, и при нейрофизиологическом исследовании в динамике у 4 пациентов). У пациентов группы БХ характерные нейрофизиологические изменения для поражения НМН были достоверно зарегистрированы исключительно на шейном уровне, что является статистически значимым различием ($p < 0,001$).

Определение изолированного нейронального процесса только на шейном уровне у 6 пациентов в группе с ЦСА является достоверным отличием от группы пациентов с БАС ($p < 0,008$). При анализе нейрофизиологических характеристик у пациентов в группе БАС в целом был зарегистрирован текущий нейрональный процесс на двух уровнях церебральной оси (шейном и пояснично-крестцовом) у 29 пациентов, что в свою очередь говорило о распространении патологического процесса более, чем на один уровень. У остальных 4 пациентов группы БАС при наличии поражения НМН только на одном шейном уровне при динамическом наблюдении была выявлена такая же закономерность генерализации данного процесса в период от 6 до 12 месяцев, в среднем через $9 (\pm 2,9)$ месяцев. Важно отметить, что признаки поражения нижнего мотонейрона наблюдаются только в тех мышцах, которые иннервируются из сегментов спинного мозга, вовлеченных в патологический процесс у пациентов с ЦСА, а у пациентов с БАС во всех мышцах, получающих иннервацию из шейного утолщения, что является существенно важным при дифференциальной диагностике [65, 66, 120].

Отсутствие признаков поражения НМН при проведении игольчатой ЭНМГ у всех пациентов с ММН является достоверным отличием от пациентов с БАС ($p < 0,002$). Денервационный процесс легкой и умеренной степени выраженности

проявлялся исключительно в виде ПОВ и ПФ в исследованных мышцах рук, при отсутствии его в мышцах ног.

Особенностью нейрофизиологических изменений у пациентов с ММН, прежде всего, являлось наличие достоверных БПВ в нетипичных местах для компрессии при исследовании двигательных волокон нервов рук у всех пациентов данной выборки. Стоит отметить, что у 3 пациентов при исследовании двигательных волокон *n.medianus* и *n.ulnaris* были выявлены проксимальные достоверные БПВ (в точке Эрба), у которых исследование проксимальных точек стимуляции изначально не проводилось. Также, у 4 пациентов при выявлении БПВ только в одном *n.medianus* или *n.ulnaris*, проводилось дополнительное исследование нервов (в нашем исследовании это был лучевой нерв (*n.radialis*)), подтверждающее диагноз ММН. Последнее является основанием проведения более подробного протокола нейрофизиологического исследования.

Важными отличительными нейрофизиологическими особенностями у пациентов с БХ и БАС является закономерность, выявленная нами определенных соотношений амплитуд М-ответов при исследовании *n. ulnaris* и *n. medianus*. В группе БАС у 27 (81,8%) пациентов было выявлено преимущественное поражение двигательных волокон срединного нервов (среднее значение амплитуд 2,50мВ), по сравнению с локтевым (среднее значение амплитуд 3,25мВ), соотношение данных значений локтевого нерва к срединному составляло: среднее значение – 2,213 ($\pm 2,438$). В группе БХ у всех пациентов (100%) была выявлена обратная закономерность преимущественного поражения двигательных волокон локтевых нервов (среднее значение амплитуд 1,39мВ) по сравнению со срединными (среднее значение амплитуд 3,5мВ), их соотношение составляет: среднее значение - 0,524 ($\pm 0,283$). Для большей достоверности, сравнение соотношений амплитуд М-ответа *n. ulnaris* к *n. medianus*, проводилось в группах БХ и «БАС в молодом возрасте», при котором получены статистически достоверные признаки в пользу данных нейрофизиологических показателей ($p < 0,001$).

Во всех исследованных группах, за исключением ММН, отмечен преимущественно аксональный тип поражения двигательных волокон нервов рук,

в пользу которого свидетельствовало снижение исключительно показателей М-ответа, при нормальных показателях ДЛ и СРВ, что характерно для вторичных изменений периферических двигательных нервов при нейрональном процессе. У пациентов с ММН при исследовании поврежденных нервов присутствовал аксонально-демиелинизирующий характер поражения в отличие от других исследованных групп, что свидетельствует в пользу аутоиммунного генеза заболевания.

Большое значение при дифференциальной диагностике имеет нейровизуализационное обследование, при котором были выявлены закономерные особенности у пациентов с БХ и ЦСА и отсутствие их у пациентов в группах БАС и ММН.

Основным нейровизуализационным критерием при сравнении групп БХ и «БАС в молодом возрасте» является наличие смещения кпереди твердой мозговой оболочки, влекущее за собой расширение эпидурального пространства, наличие гиперинтенсивного в режимах T1 и T2 сигнала в форме полумесяца и прилегание только четырех шейных позвонков к касательной прямой, проведенной по задней поверхности тел позвонков с выраженным угловым изгибом на уровне C5-C6 (что свидетельствует в пользу нестабильности шейного отдела в связи с недостаточностью соединительной ткани) при проведении МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга с функциональной пробой (максимального сгибания) у пациентов в группе БХ и отсутствие данных изменений у пациентов с БАС.

Другим отличительным признаком при проведении МРТ шейного отдела позвоночника в нейтральной позиции, являлось наличие интрамедуллярно локализованных гиперинтенсивных в режиме T2 очагов в передних рогах спинного мозга, на уровне C5-C7 позвонков, так называемый симптом «глаз змеи» у 12 пациентов в группе БХ и отсутствие последних в группе «БАС в молодом возрасте».

Аналогичные изменения наблюдались у 4 пациентов с ЦСА, у которых были выявлены интрамедуллярно расположенные очаги гиперинтенсивного МР-сигнала

в режиме T2 в области передних рогов спинного мозга, на уровне C5-C7 позвонков, но отличительным признаком было наличие выраженных дегенеративных изменений позвоночника с последующей компрессией позвоночного канала и спинного мозга на исследуемом уровне церебральной оси. У остальных 7 пациентов данной группы была выявлена компрессия передних спинномозговых корешков шейного отдела позвоночника без патологических изменений спинного мозга, что также рассматривается в качестве отличительного нейровизуализационного признака у пациентов данной группы по сравнению с остальными заболеваниями [63, 112, 124].

Обращают на себя внимание результаты МРТ исследования двух пациентов в группе ЦСА молодого возраста (18 и 27 лет), у которых интрамедуллярно в передних рогах спинного мозга, с обеих сторон на уровне C5-C7 позвонков в первом случае и C4-C5 во втором, были выявлены очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2 – симптом «глаз змеи». При этом, дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника не выявлено, позвоночный канал не сужен, компрессии корешков не отмечено. У этих двух пациентов выявлен выпрямленный физиологический лордоз шейного отдела позвоночника с тенденцией к формированию патологического кифоза. Учитывая полученные данные, молодой возраст пациентов и клиническую картину, с целью исключения БХ была проведена МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга с функциональной пробой (максимальное сгибание). В результате проведенного исследования у обоих пациентов данных за сужение дурального мешка и расширения эпидурального пространства не получено, но была отмечена нестабильность в шейном отделе (прилегание только четырех шейных позвонков к касательной прямой, проведенной по задней поверхности тел позвонков с выраженным угловым изгибом на уровне C5-C6), что также свидетельствует в пользу недостаточности соединительной ткани, которая также наблюдается в группе БХ. Хроническая ишемия терминальных ветвей передней спинномозговой артерии, вероятнее всего, вызвана нестабильностью позвонков шейного отдела позвоночника, и как следствие поражения нижних мотонейронов на уровне

шейного отдела позвоночника, является основным механизмом для редкого варианта ЦСА [68, 112, 144].

Интересен тот факт, что при клиническом осмотре у пациентов с ЦСА при неврологическом осмотре были выявлены фасцикуляции в мышцах рук, которые должны указывать в пользу нейронального процесса на шейном уровне, но при МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга гиперинтенсивные в T2 режиме очаги были выявлены только у 4 пациентов. Тем самым, наличие фасцикуляций у пациентов без очагов в передних рогах спинного мозга, но с выраженной компрессией передних спинномозговых корешков может указывать о выраженности денервационного процесса в мышцах рук. При проведении игольчатой ЭНМГ были выявлены исключительно ПОВ и ПФ в исследованных мышцах рук, что подтверждает ранее предположение.

Таким образом, нами были проанализированы клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные особенности четырех заболеваний с синдромом верхнего вялого моно/парепареза. Были выявлены достоверные параклинические и клинические различия. Особую значимость имеют нейрофизиологические показатели, такие как БПВ в нетипичных местах для компрессии у пациентов в группе ММН, наличие нейронального процесса более чем на двух уровнях при игольчатой ЭНМГ у пациентов в группе БАС, также выявление нейронального процесса исключительно на одном уровне – шейного утолщения спинного мозга у пациентов в группах БХ и ЦСА. Аксональное поражение только двигательных волокон исследованных нервов рук у пациентов в группах БХ, ЦСА и БАС и аксонально-демиелинизирующий характер поражения двигательных волокон у пациентов в группе с ММН при проведении стимуляционной ЭНМГ является дополнительным нейрофизиологическим критерием. Высокую диагностическую значимость имеет проведение нейровизуализационного исследования, а именно МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга, при котором были исключены патологические изменения спинного мозга и спинномозговых корешков у пациентов в группах с ММН и БАС, подтверждена компрессия передних спинномозговых корешков у

части пациентов с ЦСА и наличие очагов миеломалиции в области передних рогов спинного мозга на шейном уровне у остальной части пациентов с ЦСА, а также у части пациентов в группе БХ. Необходимо отметить высокую значимость МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга с функциональной пробой (максимального сгибания) у пациентов молодого возраста с клиническим проявлением синдрома верхнего вялого моно-/парапареза, как было продемонстрировано в нашем исследовании. Выявленные специфичные нейровизуализационные особенности (сужение дурального мешка и расширения эпидурального пространства, наличие гиперинтенсивного в режимах T1 и T2 сигнала в форме полумесяца, прилегание только четырех шейных позвонков к касательной прямой с выраженным угловым изгибом на уровне C5-C6) являются высоко специфичными у пациентов в группе БХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в работе данные демонстрируют высокую частоту ошибочных диагнозов в пользу фатального нейродегенеративного заболевания БАС у пациентов с синдромом верхнего вялого моно/парапареза. Развитие данного синдрома происходит вследствие как поражения нижнего мотонейрона на цервикальном уровне, так и периферических двигательных нервов, передних спинномозговых корешков. Это вызывает значительные трудности в дифференциальной диагностике при БХ, ММН и ЦСА, у которых единственным клиническим проявлением является данный синдром.

Приведенные клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные особенности выше перечисленных заболеваний в нашем исследовании позволили разработать алгоритм дифференциальной диагностики у пациентов с клиническим ведущим синдромом верхнего вялого моно/парапареза, позволяющий верифицировать диагноз на более раннем этапе развития заболевания и в ряде случаев проводить патогенетическую терапию (рисунок 6).

Синдром верхнего вялого моно/парапареза (медленно прогрессирующее течение)

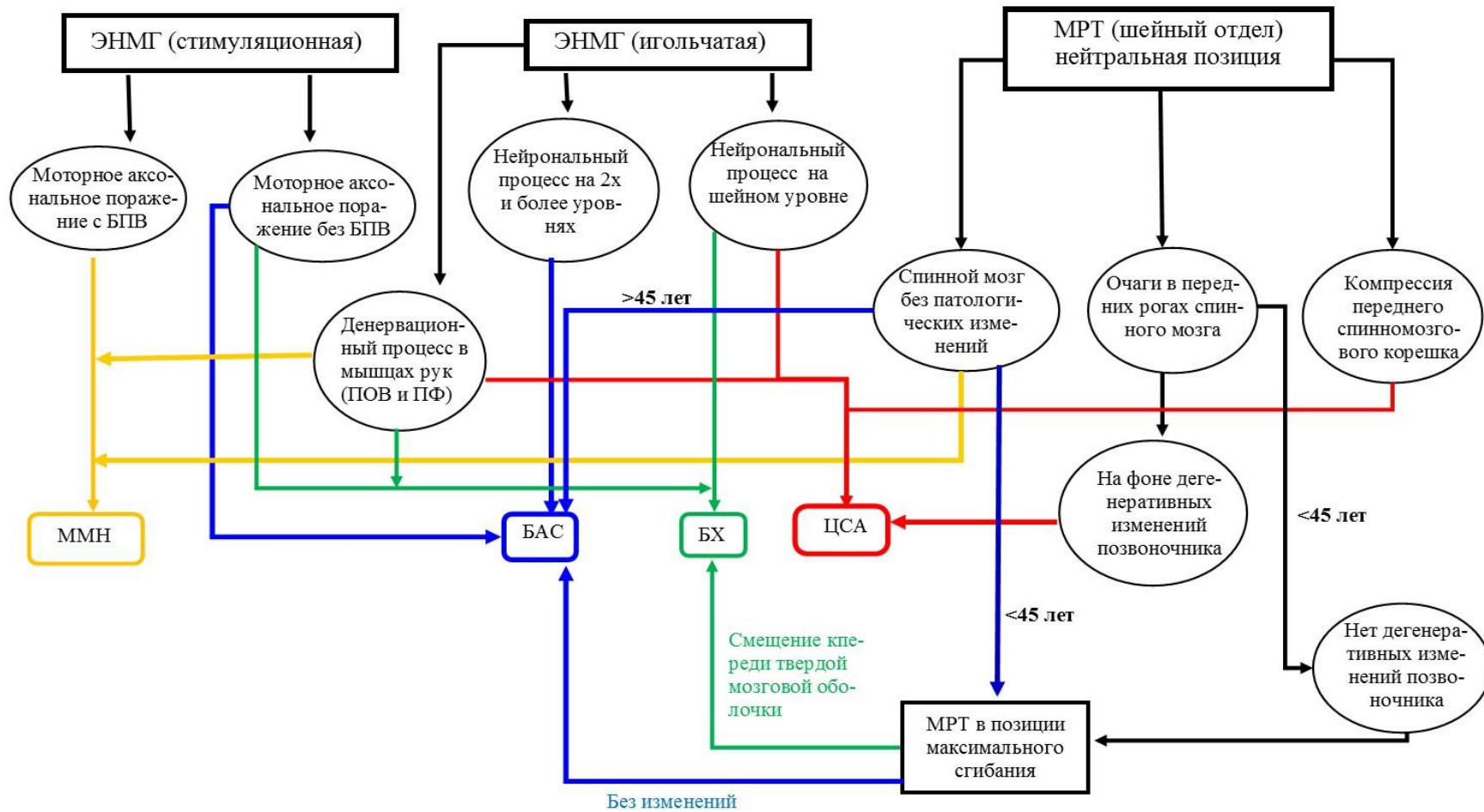


Рисунок 6 - алгоритм дифференциальной диагностики у пациентов с синдромом верхнего вялого моно/парапареза

ВЫВОДЫ

1. Синдром верхнего вялого моно/парапареза является ведущим, а в ряде случаев – единственным клиническим проявлением у пациентов с БАС, болезнью Хираяма, мультифокальной моторной невропатией и цервикальной спондилогенной амиотрофией. У 54,2% пациентов с синдромом верхнего вялого моно/парапареза ошибочно диагностируется шейно-грудная форма БАС, в то время как истинной причиной неврологических нарушений являются другие потенциально курабельные и имеющие более благоприятный прогноз заболевания.

2. Для пациентов с болезнью Хираяма характерно: более ранний возраст дебюта заболевания ($17,1 \pm 1,8$ лет) и медленный темп прогрессирования ($48,2 \pm 36,7$ месяцев), что соответствует менее выраженному неврологическому дефициту ($338,6 \pm 10,4$ баллов по шкале ММТ) по сравнению с пациентами молодого возраста с шейно-грудной формой БАС - $34,7 \pm 7,9$ лет и $21,6 \pm 15,7$ месяцев, а также $323,7 \pm 16,96$ баллов по шкале ММТ соответственно ($p < 0,001$). Важными нейрофизиологическими отличиями болезни Хираяма от бокового амиотрофического склероза являются наличие признаков поражения нижнего мотонейрона исключительно на цервикальном уровне и преобладание легкой и умеренной степени спонтанной активности в мышцах рук при игольчатой электронейромиографии, а также преобладание поражения двигательных аксонов локтевого нерва по сравнению со срединным нервом у 100% пациентов, по данным стимуляционной электронейромиографии ($p < 0,001$).

3. Уточняющим паттерном в диагностике болезни Хираяма является нестабильность шейных позвонков и разобщение задней стенки твердой мозговой оболочки с подлежащей вертебральной пластиной, приводящая к расширению эпидурального пространства при МРТ шейного отдела позвоночника и спинного

мозга с функциональной пробой (максимальное сгибание шеи), что визуализируется в режимах T1 и T2 в виде сигнала в форме полумесяца. Данное исследование необходимо проводить всем пациентам молодого возраста с признаками изолированного поражения нижнего мотонейрона только на цервикальном уровне.

4. При мультифокальной моторной невропатии отмечается существенно более ранний возраст дебюта заболевания ($39,2 \pm 11,0$ лет) и медленный темп прогрессирования симптоматики ($66,3 \pm 38,7$ месяцев), что соответствует менее выраженному неврологическому дефициту ($327,3 \pm 16,5$ баллов по шкале ММТ) по сравнению с БАС – соответственно, $50,0 \pm 15,2$ лет и $20,9 \pm 19,64$ месяцев, балл по шкале ММТ $331,9 \pm 13,7$ ($p < 0,001$). У пациентов с мультифокальной моторной невропатией при исследовании двигательных волокон периферических нервов выявлено наличие блоков проведения возбуждения - снижение амплитуды М-ответа на 50% при стимуляции в проксимальной точке по отношению к дистальной в нетипичных местах для компрессии, а также отсутствие признаков поражения нижних мотонейронов при проведении игольчатой ЭНМГ.

5. Для пациентов с цервикальной спондилогенной амиотрофией характерен более медленный темп прогрессирования симптоматики ($39,2 \pm 32$ месяцев), что соответствует менее выраженному неврологическому дефициту ($339,2 \pm 17,6$ баллов по шкале ММТ) по сравнению с БАС ($20,9 \pm 19,64$ месяцев и $331,9 \pm 13,7$ баллов по шкале ММТ) ($p < 0,002$). Это подтверждается при нейрофизиологическом исследовании - наличие признаков поражения нижних мотонейронов исключительно на цервикальном уровне и преобладание легкой и умеренной степени спонтанной активности у пациентов с цервикальной спондилогенной амиотрофией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При синдроме верхнего вялого моно/парапареза у пациентов молодого возраста рекомендуется полноценное нейрофизиологическое обследование, которое включает:

- проведение игольчатой ЭМНГ при которой важным является регистрация нейронального процесса на одном или более уровнях церебральной оси, в связи с чем необходимо проведение данного исследования как в мышцах верхних, так и нижних конечностей;

- проведение полноценного протокола стимуляционной ЭНМГ, при котором рекомендуется исследование всех длинных нервов верхних и нижних конечностей с целью оценки характера поражения периферических нервов, наличия БПВ как в типичных, так и в нетипичных местах компрессии.

2. С целью верификации болезни Хираяма и БАС следует проводить сопоставление поражения локтевого и срединного нервов при нейрофизиологическом исследовании наиболее пораженной верхней конечности.

3. Использование разработанного алгоритма у пациентов с синдромом верхнего вялого моно/парапареза может быть рекомендовано для дифференциальной диагностики широкого круга заболеваний, сходной клинической картиной с шейно-грудной формой БАС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БАС – боковой амиотрофический склероз
БДН – болезнь двигательного нейрона
БПВ – блок проведения возбуждения
БХ – болезнь Хираяма
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВМН – верхний мотонейрон
ДЛ – дистальная латентность
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КТ – компьютерная томография
ММН – мультифокальная моторная невропатия
МРТ – магнитно-резонансная томография
НМН – нижний мотонейрон
ПБП – прогрессирующий бульбарный паралич
ПДЕ – потенциал двигательной единицы
ПМА – прогрессирующая мышечная атрофия
ПОВ – положительная острая волна
ПФ – потенциал фибрилляции
ПФЦ – потенциал фасцикуляции
СРВ – скорость распространения возбуждения
ССН – синдром свисающих ног
ССР – синдром свисающих рук
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия

ЦСА – цервикальная спондилогенная амиотрофия

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМГ – электронейромиография

ALS FRS-R – Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised, пересмотренная функциональная шкала нарушений при БАС

Anti – GM1 IgM – Antiganglioside antibodies, анти - GM1 – аутоантитела к ганглиозидам

F-волна – поздний ответ мышцы

ММТ – Manual Muscle Testing, мануальное мышечное тестирование

M-ответ – моторный ответ нерва

S-ответ – чувствительный ответ нерва

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богородинский, Д.К. Ишемические нарушения церебрального и спинального кровообращения / Д.К. Богородинский, Д.Г. Герман, А.А. Скоромец // Кишинев: Штинца, С. 1980. – 241 с.
2. Герман, Д.Г. Компрессионные радикуломедуллярные ишемии / Д.Г. Герман. // Кишинев: Штинца, 1985. – 112 с.
3. Гехт, Б.М. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний / Б.М. Гехт, Л.Ф. Касаткина, М.И. Самойлов и др. // Таганрог: Издательство ТГРУ, 1997. — 369 с.
4. Завалишин, И.А. Клиника, классификация, диагностика / И.А. Завалишин, Н.И. Стойда, И.Е. Шитикова // В кн.: Боковой амиотрофический склероз. Руководство для врачей. Под редакцией И.А. Завалишина. - М.: Евразия+, 2007. - С.51-131.
5. Завалишин, И.А. Этапы разработки проблемы БАС / И.А. Завалишин, А.В. Переседова // В кн.: Боковой амиотрофический склероз. Руководство для врачей. Под редакцией И.А. Завалишина. - М.: Евразия+, 2007. - С. 9-27.
6. Касаткина, Л.Ф. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография. // Л.Ф. Касаткина, О.В. Гильванова — М.: Медика, 2010. — 416 с.
7. Николаев, С. Г. Практикум по клинической электронейромиографии / С. Г. Николаев - Иваново, 2003. – 264 с.
8. Попова, Л.М. Амиотрофический боковой склероз в условиях продленной жизни / Л.М. Попова // М.: Медицина. - 1998. - 144 с.
9. Супонева, Н.А. Клиническая и диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные /

Н.А. Супонева // Нервно-мышечные болезни - 2013. - №1. - С. 26-34.

10. Хондкариан, О.А. Боковой Амиотрофический Склероз / О.А. Хондкариан, Т.Л. Бунина, И.А. Завалишин // М.: Медицина. - 1978. - 320 с.

11. Al-Chalabi, A. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system // A. Al-Chalabi, O. Hardiman, M.C. Kiernan // Lancet Neurol. - 2016. - Vol. 15, № 11. - P. 1182-1194.

12. Asaka, T. Dissociated motor loss syndrome with cavities in the anterior horns. / T.D. Asaka, R. Satake, M. Takamori, A. Matsushima. // Intern Med. – 1995. – Vol.34. – P. 1027–9.

13. Baba, H. Cervical myeloradiculopathy with entrapment neuropathy: a study based on the double-crush concept. / H. Baba, Y. Maezawa, K. Uchida, N. Furusawa, M. Wada, S. Imura, N. Kawahara, K. Tomita. // Spinal Cord. -1998. – Vol.36. – P.399–404.

14. Basta, I. Diagnostic value of combined magnetic resonance imaging examination of brachial plexus and electrophysiological studies in multifocal motor neuropathy. / I. Basta, A. Nikolic, S. Apostolski, S. Lavrnica, T. Stosic-Opincal, S. Banjalic, S. Knezevic-Apostolski, T.V. Ilic, I. Marjanovic, M. Milicev, D. Lavrnica D. // Vojnosanit Pregl. – 2014. – Vol.71, №8. – P. 723-9.

15. Baumer, D. Advances in motor neurone disease / D. Baumer, K. Talbot, M.R. Turner // J R Soc Med. - 2014. - Vol. 107, № 1. - P. 14-21.

16. Beydoun, S.R. Multifocal motor neuropathy with conduction block misdiagnosed as multiple entrapment neuropathies. / S.R. Beydoun. // Muscle Nerve. - 1998. – Vol.21. – P. 813–815.

17. Brain, W.R. The neurological manifestations of cervical spondylosis. / W.R. Brain, D. Northfield, M. Wilkinson. // Brain. – 1952. – Vol.75. – P. 187–225.

18. Brooks, B.R. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis / B.R. Brooks, R.G. Miller, M. Swash, T.L. Munsat // Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. - 2000. - Vol. 1, № 5. - P. 293-299.

19. Brownell, B., The central nervous system in motor neurone disease. / B. Brownell, D.R. Oppenheimer, J.T. Hughes. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1970. –

Vol.33, № 3. – P. 338-57.

20. Cappellari, A. Criteria for early detection of conduction block in multifocal motor neuropathy (MMN): a study based on control populations and follow-up of MMN patients. / A. Cappellari, E. Nobile-Orazio, N. Meucci, G. Levi Minzi, G. Scarlato, S. Barbieri // *J Neurol.* – 1997. – Vol.244, № 10. – P. 625-30.

21. Carpo, M. Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. / M. Carpo, A. Cappellari, G. Mora, R. Pedotti, S. Barbieri, G. Scarlato, E. Nobile-Orazio. // *Neurology.* – 1998. – Vol.50. – P. 1480–1482.

22. Cedarbaum, J.M. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III) / J.M. Cedarbaum, N. Stambler, E. Malta et al. *J Neurol Sci.* - 1999. - Vol. 169, № 1-2. - P. 13-21.

23. Chad, D.A. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculations: a reversible motor neuron syndrome. / D.A. Chad, K. Hammer, J. Sargent. // *Neurology.* – 1986. – Vol.36. – P. 1260 –1263.

24. Chen, C.J. Hirayama flexion myelopathy: neutral-position MR imaging findings--importance of loss of attachment. / C.J. Chen, H.L. Hsu, Y.C. Tseng, R.K. Lyu, C.M. Chen, Y.C. Huang, L.J. Wang, Y.C. Wong, L.C. See. // *Radiology.* – 2004. - Vol.231, № 1. – P. 39-44.

25. Chen, C.J. Hirayama disease: MR diagnosis. / C.J. Chen, C.M. Chen, C.L. Wu, L.S. Ro, S.T. Chen, T.H. Lee. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 1998. – Vol.19, № 2. – P. 365-8.

26. Chiba, S. Advanced Hirayama disease with successful improvement of activities of daily living by operative reconstruction. / S. Chiba, K. Yonekura, M. Nonaka, T. Imai, H. Matumoto, T. Wada. // *Intern Med.* – 2004. – Vol.43, №1. – P. 79-81.

27. Chio, A. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study / A. Chio, A. Calvo, C. Moglia et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 2011. - Vol. 82, № 7. - P. 740-746.

28. Claus, D. Plasmapheresis in multifocal motor neuropathy: a case report. / D. Claus, S. Specht, M. Zieschang. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2000. – Vol.68. – P.

533–535.

29. Cornblath, D.R. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. / D.R. Cornblath, A.K. Asbury, J.W. Albers, T.E. Feasby, A.F. Hahn, J.G. McLeod et al. // *Neurology*. - 1991. – Vol.41. – P. 617–618.

30. Couratier, P. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature / P. Couratier, P. Corcia, G. Lautrette et al. // *Rev Neurol (Paris)*. - 2016. - Vol. 172, № 1. - P. 37-45.

31. Crandall, P.H. Cervical spondylotic myelopathy. / P.H. Crandall, U. Batzdorf // *J Neurosurg*. -1966. – Vol.25. – P. 57–66.

32. Del Aguila, M.A. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. / M.A. del Aguila, WT. Jr. Longstreth, V. McGuire, T.D. Koepsell, G. van Belle. // *Neurology*. – 2003. – Vol.60, № 5. – P. 813-9.

33. Delmont, E. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? / E. Delmont, J.P. Azulay, R. Giorgi, S. Attarian, A. Verschueren, D. Uzenot, J. Pouget. // *Neurology*. – 2006. - Vol.67, №4. – P. 592-6.

34. Dorsen, M. Cervical spondylotic radiculopathy producing motor manifestations mimicking primary muscular atrophy. / M. Dorsen, G. Ehni. // *Neurosurgery*. – 1979. – Vol.5. – P. 427–431.

35. Ebara, S. Myelopathy hand characterized by muscle wasting. A different type of myelopathy hand in patients with cervical spondylosis. / S. Ebara, K. Yonenobu, K. Fujiwara, K. Yamashita, K. Ono. // *Spine*. – 1988. – Vol.13. – P. 785–791

36. Ellis, C.M. Use of human intravenous immunoglobulin in lower motor neuron syndromes. / C.M. Ellis, S. Leary, J. Payan, C. Shaw, M. Hu, M. O'Brien, P.N. Leigh. // *J Neurol Neurosurg. Psychiatry*. – 1999. – Vol.67. – P. 15–19.

37. Fang, J. Pattern Differences of Small Hand Muscle Atrophy in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Mimic Disorders. / J. Fang, M.S. Liu, Y.Z. Guan, H. Du, B.H. Li, B. Cui, Q.Y. Ding, L.Y. Cui. // *Chin Med J (Engl)*. - 2016 Vol.129, № 7. – P. 792-8.

38. Florence, J.M. Clinical trials in Duchenne dystrophy. Standardization and

reliability of evaluation procedures / J.M. Florence, S. Pandya, W.M. King et al. // *Phys Ther.* - 1984. - Vol. 64, № 1. - P. 41-45.

39. Foster, E. Hirayama disease. / E. Foster, B.K. Tsang, A. Kam, E. Storey, B. Day, A. Hill. // *J Clin Neurosci.* – 2015. – Vol.22, № 6. – P. 951-4.

40. Fujiwara, K. Cervical spondylotic amyotrophy with intramedullary cavity formation. / K. Fujiwara. // *Spine.* – 2001. – Vol.26, №10. – P. 220–2.

41. Fujiwara, Y. Surgical outcome of posterior decompression for cervical spondylosis with unilateral upper extremity amyotrophy. /Y. Fujiwara, N. Tanaka, Y. Fujimoto, K. Nakanishi, N. Kamei, M. Ochi. // *Spine.* – 2006. – Vol.31. – P. 728–732.

42. Gamez, J. Flail arm syndrome of Vulpian–Bernhart’s form of amyotrophic lateral sclerosis / J. Gamez, C. Cervera, A. Codina // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 2009. - Vol. 67. - P. 258.

43. Gandhi, D. Case 68: Hirayama disease. / D. Gandhi, M. Goyal, P.R. Bourque, R. Jain. // *Radiology.* – 2004. – Vol.230, № 3. – P. 692-6.

44. Gastaut, J.L., Mills' syndrome: ascending (or descending) progressive hemiplegia: a hemiplegic form of primary lateral sclerosis? / J.L. Gastaut, F. Bartolomei. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1994. – Vol.57, № 10. – P. 1280-1.

45. Gebere-Michael, S. Bilaterally symmetric cervical spondylotic amyotrophy: A novel presentation and review of the literature. / S. Gebere-Michael, J. Johnston, G. Metaferia et al. // *J Neurol Sci.* – 2010. – Vol.290, № 1-2. – P. 142-5.

46. Gilles, F.H. Vulnerability of human spinal cord in transient cardiac arrest. / F.H. Gilles, D. Nag. // *Neurology.* – 1971. – Vol.21. – P.833–839.

47. Goedeea, H.S. A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy. / H.S. Goedeea, B.A. Jongbloeda, J.-T. H. van Asseldonkb, J. Hendriksec, A. F. J. E. Vranckena, H. Franssena, S. Nikolakopoulosd, L. H. Visserb, W. L. van der Pola, and L. H. van den Berg. // *European Journal of Neurology.* – 2017. - Vol.24, №10. – P. 1307-1313.

48. Gordon, P.H. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. / P.H. Gordon, B. Cheng, I.B. Katz, H. Mitsumoto, L.P.

Rowland. // *Neurology*. – 2009 – Vol. 72, № 22. – P. 1948-52.

49. Gourie-Devi, M. Long-term follow-up of 44 patients with brachial monomelic amyotrophy. / M. Gourie-Devi, A. Nalini. // *Acta Neurol Scand*. – 2003. – Vol.107, №3. – P. 215-20.

50. Guo, X.M. Neuroelectrophysiological characteristics of Hirayama disease: report of 14 cases. / X.M. Guo, X.Y. Qin, C. Huang. // *Chin Med J (Engl)*. – 2012. – Vol.125, №14. – P. 2440-3.

51. Hassan, K.M. Clinical and radiological profile of Hirayama disease: A flexion myelopathy due to tight cervical dural canal amenable to collar therapy. / K.M. Hassan, H. Sahni, A. Jha. // *Ann Indian Acad Neurol*. – 2012. – Vol.15, № 2. – P. 106-12.

52. Hirayama, K. Cervical dural sac and spinal cord in juvenile muscular atrophy of distal upper extremity. / K. Hirayama, Y. Tokumaru. // *Neurology*. – 2000. – Vol.54. – P. 1922–6.

53. Hirayama, K. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease). / K. Hirayama. // *Intern Med*. – 2000. – Vol.39. – P. 283–90.

54. Hirayama, K. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity: a new clinical entity. / K. Hirayama, Y. Toyokura, T. Tsubaki. // *Psychiatr Neurol Jpn*. – 1959. Vol.61. – P. 2190–7.

55. Hirayama, K. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity. / K. Hirayama, Y. Toyokura, T. Tsubaki et al. // *Neurology*. – 1963. Vol.13. – P. 373–80.

56. Hirayama, K. Non-progressive juvenile spinal muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama's disease). / In: de Jong JM, editor. K. Hirayama. // *Handbook of clinical neurology*, Amsterdam: Elsevier Science. - 1991. - Vol. 15. - P. 107–20, 59.

57. Hirayama, K. The first autopsy case of “juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity”. / K. Hirayama, M. Tomonaga, K. Kitano et al. // *Shinkei Naika (Neurol Med)*. – 1985. – Vol.22. – P. 85–8.

58. Hu, M. T. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. / M.T. Hu, C.M. Ellis, A. Al-Chalabi et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1998. – Vol.65, № 6. – P. 950–1.

59. Hübers, A. Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome / A. Hübers, V. Hildebrandt, S. Petri et al. // *J Neurol.* - 2016. - Vol. 263, № 2. - P. 390-5.
60. Hughes, P.R. 79(th) ENMC International Workshop: multifocal motor neuropathy. / P.R. Hughes. // 14-15 April 2000, Hilversum, the Netherlands. *Neuromuscul Disord.* – 2001. – Vol.11, № 3. – P. 309-14.
61. Ince, P.G. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS / P.G. Ince, J. Evans, M. Knopp et al. // *Neurology.* - 2003. - Vol. 60. - P. 1252–8.
62. Inui, Y. Clinical outcomes and predictive factors relating to prognosis of conservative and surgical treatments for cervical spondylotic amyotrophy. / Y. Inui, H. Miyamoto, M. Sumi, K. Uno. // *Spine.* – 2011. – Vol.36, № 10. – P. 794–799.
63. Jawdat, O. Amyotrophic lateral sclerosis regional variants (brachial amyotrophic diplegia, leg amyotrophic diplegia, and isolated bulbar amyotrophic lateral sclerosis). / O. Jawdat, J.M. Statland, R.J. Barohn et al. // *Neurol Clin.* - 2015. – Vol.33, № 4. - P. 775–85.
64. Jiang, M. Value of split hand in the differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis and cervical spondylotic amyotrophy / M. Jiang, X. Yan, L.R. Yan, Y.B. Zhan, H.T. Hu. // *Chinese Journal of Medicine.* – 2017. – Vol.97, № 47. - P. 3729-3732.
65. Jiang, S.D. Cervical spondylotic amyotrophy. / S.D. Jiang, L.S. Jiang, L.Y. Dai. // *Eur Spine J.* – 2011. - Vol20. – P. 351-7.
66. Jin, X. Electrophysiological differences between Hirayama disease, amyotrophic lateral sclerosis and cervical spondylotic amyotrophy. / X. Jin, J.Y. Jiang, F. Z. Lu, X.L. Xia, L.X. Wang, C.J. Zheng. // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2014. – Vol.16, № 15. – P. 349.
67. Kaji, R. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. / R. Kaji, L. Shibasaki, J. Kimura. // *Neurology.* - 1992. – Vol.42. – P. 506–509.
68. Kameyama, T. Cervical spondylotic amyotrophy: magnetic resonance imaging demonstration of intrinsic cord pathology. / T. Kameyama, A. Tetsuo, T. Yanagi,

Y. Keizo, G. Sobue. // *Spine*. – 1998. – Vol.23, № 4. – P. 448–52.

69. Katsuoka, H. An elderly case of juvenile muscular atrophy in the unilateral upper extremity with tremor in both hands. / H. Katsuoka, Y. Mimori, A. Harada, T. Kitamura, K. Kurokawa, S. Nakamura. // *Nihon Ronen Igakkai zasshi. Japanese J Geriatr*. – 1999. – Vol.36, № 4. – P. 279–283.

70. Katz, J.S. Brachial amyotrophic diplegia: a slowly progressive motor neuron disorder. / J.S. Katz, G.I. Wolfe, P.B. Andersson, D.S. Saperstein, J.L. Elliott, S.P. Nations, W.W. Bryan, R.J. Barohn. // *Neurology*. – 1999. – Vol. 53, №5. - P. 1071-6.

71. Keegan, J.J. The cause of dissociated motor loss in the upper extremities with cervical spondylosis. / J.J. Keegan. // *J Neurosurg*. – 1965. – Vol.23. – P. 528–36.

72. Kikuchi, S. A mechanism of juvenile muscular atrophy localized in the hand and forearm (Hirayama's disease): flexion myelopathy with tight dural canal in flexion. / S. Kikuchi, K. Tashiro, M. Kitagawa et al. // *Rinsho Shinkeigaku (in Japanese)*. – 1987. – Vol.27. – P. 412–9.

73. Kimura, J. Consequences of peripheral nerve demyelination: basic and clinical aspects. / J. Kimura. // *Can J Neurol Sci*. – 1993. – Vol.20, № 4. – P. 263-70.

74. Kimura, J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. / J. Kimura. // Oxford University Press, - 2001. — 1024 p.

75. Kokubo, Y. Herniated and spondylotic intervertebral discs of the human cervical spine: histological and immunohistological findings in 500 en bloc surgical samples. Laboratory investigation. /Y. Kokubo, K. Uchida, S. Kobayashi, T. Yayama, R. Sato, H. Nakajima, T. Takamura, E. Mwaka, N. Orwotho, A. Bangirana, H. Baba. // *J Neurosurg Spine*. – 2008. – Vol.9. – P. 285–295.

76. Kuwabara, S. Dissociated small hand muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: frequency, extent, and specificity. / S. Kuwabara, M. Sonoo, T. Komori, T. Shimizu, F. Hirashima, A. Inaba, S. Misawa, Y. Hatanaka, Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group. // *Muscle Nerve*. – 2008. – Vol.4. – P. 426-30.

77. Kuwabara, S. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: A multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial. / S.

Kuwabara, S. Misawa, M. Mori, Y. Iwai, K. Ochi, H. Suzuki, H. Nodera, A. Tamaoka, M. Iijima, T. Toda, H. Yoshikawa, T. Kanda, K. Sakamoto, S. Kusunoki, G. Sobue, R. Kaji, Glovenin-I MMN Study Group. // *J Peripher Nerv Syst.* – 2018. – Vol/23, №2. – P. 115-119.

78. Lai, V. Forward shifting of posterior dural sac during flexion cervical magnetic resonance imaging in Hirayama disease: an initial study on normal subjects compared to patients with Hirayama disease. / V. Lai, Y.C. Wong, W.L. Poon, M.K. Yuen, Y.P. Fu, O.W. Wong. // *Eur J Radiol.* – 2011. – Vol.80, № 3. – P. 724-8.

79. Lehmann, H.C. The clinical value of therapeutic plasma exchange in multifocal motor neuropathy. / H.C. Lehmann, F.R. Hoffmann, A. Fusshoeller, G. Meyer zu Horste, R. Hetzel, H.P. Hartung, M. Schroeter, B.C. Kieseier. // *J Neurol Sci.* – 2008. – Vol.271. – P. 34–39.

80. Lewis, R.A. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. / R.A. Lewis, A.J. Sumner, M.J. Brown, A.K. Asbury. // *Neurology.* – 1982. – Vol.32. – P. 958–964.

81. Lewis, R.A. Multifocal motor neuropathy and Lewis-Sumner syndrome: two distinct entities. / R.A. Lewis. // *Muscle Nerve.* – 1999. – Vol.22. – P. 1738–1739.

82. Liao, M.F. Correlations of clinical, neuroimaging, and electrophysiological features in Hirayama disease. / M.F. Liao, H.S. Chang, K.H. Chang, L.S. Ro, C.C. Chu, H.C. Kuo, R.K. Lyu. // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol.95, № 28. – P. e4210.

83. Ludolph, A. A revision of the El Escorial criteria - 2015. / A. Ludolph, V. Drory, O. Hardiman et al. // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2015. – Vol. 16, № 5-6. – P. 291-2.

84. Lyu, R.K. Electrophysiological features of Hirayama disease. / R.K. Lyu, Y.C. Huang, Y.R. Wu, H.C. Kuo, L.S. Ro, C.M. Chen, H.S. Chang. // *Muscle Nerve.* – 2011. – Vol.44, № 2. – P. 185-90.

85. Mair, W.G. The pathology of spinal cord lesions and their relation to the clinical features in protrusion of cervical intervertebral discs; a report of four cases. / W.G. Mair, R. Druckman. // *Brain.* – 1953. – Vol.76. – P. 70–91.

86. Menon, P. Split-hand index for the diagnosis of amyotrophic lateral

sclerosis. / P. Menon, M.C. Kiernan, C. Yiannikas, J. Stroud, S. Vucic. // *Clin Neurophysiol.* – 2013. - Vol.124, № 2. – P. 410-6.

87. Mezaki, T. Multifocal motor neuropathy and Lewis Sumner syndrome: a clinical spectrum. / T. Mezaki, R. Kaji, J. Kimura. // *Muscle Nerve.* – 1999. – Vol.22. – P. 1739–1740.

88. Mii, K. The overstretch syndrome: a new cervical myelopathy caused by the stretch mechanism of the spinal cord. / K. Mii, H. Iida, S. Tachibana et al. // *Spinal Surg.* – 1989. – Vol.3. – P. 137–41.

89. Molinuevo, J.L. Central motor conduction time in patients with multifocal motor conduction block. / J.T. Molinuevo, A. Cruz-Martinez, F. Graus, J. Serra, T. Ribalta, J. Valls-Sole. // *Muscle Nerve.* – 1999. – Vol.22. – P. 926–932.

90. Mori, K. Cervical spondylotic amyotrophy treated by anterior decompression. Three case reports. / K. Mori, T. Yamamoto, Y. Nakao, M. Maeda. // *Neurol Med Chir (Tokyo).* – 2006. – Vol.46, № 7. – P. 366-70.

91. Mukai, E. Abnormal radiological findings on juvenile-type distal and segmental muscular atrophy of upper extremities. / E. Mukai, I. Sobue, T. Muto et al. // *Clin Neurol (Rinsho Shinkeigaku).* – 1985. – Vol.25. – P. 620–6.

92. Mukai, E. Magnetic resonance imaging of juvenile-type distal and segmental muscular atrophy of the upper extremities. / E. Mukai, T. Matsuo, T. Muto, A. Takahashi, I. Sobue. // *Rinsho Shinkeigaku (in Japanese).* – 1987. – Vol.27, № 1. – P. 99-107.

93. Niebroj-Dobosz, I. Serum IgM anti-GM1 ganglioside antibodies in lower motor neuron syndromes. / I. Niebroj-Dobosz, P. Janik, H. Kwieciński. // *Eur J Neurol.* – 2004. – Vol.11, №1. – P. 13-6.

94. Nobile-Orazio, E. Multifocal motor neuropathy. / E. Nobile-Orazio. // *J Neuroimmunol.* - 2001. – Vol.115. – P. 4–18.

95. Nodera, H. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy: magnetic fatigue test. / H. Nodera, H. Bostock, Y. Izumi, K. Nakamura, R. Urushihara, T. Sakamoto, N. Murase, H. Shimazu, S. Kusunoki, R. Kaji. // *Neurology.* – 2006. - Vol.67. – P. 280–287.

96. Oh, S.J. Motor and sensory demyelinating mononeuropathy multiplex (multifocal motor and sensory demyelinating neuropathy): a separate entity or a variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? / S.J. Oh, G.C. Claussen, D.C. Kim. // *J Peripher Nerv Syst.* – 2005. – Vol.2. – P.362–369.
97. Okumura, H. Juvenile compression myelopathy in the cervical spine. / H. Okumura, T.T. Homma. // *Spine.* - 1994. – Vol.19, №1. – P. 72–76.
98. Olney, R. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. / R. Olney, R. Lewis, T. Putnam, J. Campellone. American Association of Electrodiagnostic Medicine. // *Muscle Nerve.* - 2003. – Vol.27, № 1 – P. 117–121.
99. Oryema, J. Monomelic atrophy. / J. Oryema, P. Ashby, S. Spiegel. // *Can J Neurol Sci.* – 1990. – Vol.17, № 2. – P. 124-30.
100. Pakiam, A.S., Multifocal motor neuropathy without overt conduction block. / A.S. Pakiam, G.J. Parry. // *Muscle Nerve.* – 1998. – Vol.21. – P. 243–245.
101. Parry, G.J. Are multifocal motor neuropathy and Lewis-Sumner syndrome distinct nosologic entities? / G.J. Parry. // *Muscle Nerve.* – 1999. – Vol.22. – P. 557–559.
102. Parry, G.J. Motor neuropathy with multifocal conduction block. / G.J. Parry. // *Semin Neurol.* – 1993. – Vol.13, № 3. – P. 269-75.
103. Parry, G.J. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. / G.J. Parry, S. Clarke. // *Muscle Nerve.* – 1988. – Vol.11. – P. 103–107.
104. Parry, G.J. Multifocal motor neuropathy. / G.J. Parry, A.J. Sumner. // *Neurol Clin.* – 1992. – Vol.10, № 3. – P. 671-84.
105. Pestronk, A. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. / A. Pestronk, D.R. Cornblath, A.A. Ilyas, H. Baba, R.H. Quarles, J.W. Griffin, K. Alderson, R.N. Adams. // *Ann Neurol.* – 1988. – Vol.24. – P. 73–78.
106. Pestronk, A. Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titers of antiglycolipid antibodies. / A. Pestronk, V. Chaudhry, E.L. Feldman, J.W. Griffin, D.R. Cornblath, E.H. Denys, M. Glassberg, R.W. Kunel, R.K. Olney, W.C. Yee. // *Ann Neurol.* - 1990. – Vol.27. – P. 316–326.

107. Pradhan, S. Bilaterally symmetric form of Hirayama disease. / S. Pradhan. // *Neurology*. – 2009. – Vol.72. – P. 2083–9.
108. Pradhan, S. Magnetic resonance imaging in juvenile asymmetric segmental spinal muscular atrophy. / S. Pradhan, R.K. Gupta. // *J Neurol Sci*. – 1997. – Vol.146. – P. 133–8.
109. Rhee, E.K. A computer simulation of conduction block: effects produced by actual block versus interphase cancellation. / E.K. Rhee, J.D. England, A.J. Sumner. // *Ann Neurol*. – 1990. – Vol.28, № 2. – P. 146-56.
110. Sabatelli, M. Clinical and genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis / M. Sabatelli, A. Conte, M. Zollino // *Clin Genet*. - 2013. - Vol. 83, № 5. - P. 408-16.
111. Saperstein, D.S. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. / D.S. Saperstein, A.A. Amato, G.I. Wolfe, J.S. Katz, S.P. Nations, C.E. Jackson, W.W. Bryan, D.K. Burns, R.J. Barohn. // *Muscle Nerve*. – 1999. – Vol.22. – P.560–566.
112. Shibuya, R. Acute arm paresis with cervical spondylosis: three case reports. / R. Shibuya, K. Yonenobu, K. Yamamoto, S. Kuratsu, M. Kanazawa, K. Onoue, H. Yoshikawa. // *Surg Neurol*. – 2005. – Vol.63, № 3. – P. 220-8; discussion 228.
113. Shinomiya, K. Neuroradiologic and electrophysiologic assessment of cervical spondylotic amyotrophy. / K. Shinomiya, H. Komori, T. Matsuoka, N. Mutoh, K. Furuya. // *Spine*. – 1994. – Vol.19, № 1. - P. 21–5.
114. Shoesmith, C.L. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset / C.L. Shoesmith, K. Findlater, A. Rowe, M. Strong. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2007. – Vol.78. - P. 629–631.
115. Singer, M.A. Primary lateral sclerosis / M.A. Singer, J.M. Statland, G.I. Wolfe et al. // *Muscle Nerve*. - 2007. - Vol. 35, № 3. - P. 291-302.
116. Singh, N. Juvenile muscular atrophy localized to arms. / N. Singh, K.K. Sachdev, A.K. Susheela. // *Arch Neurol*. – 1980. – Vol.37, № 5. – P. 297-9.
117. Singh, R.J. Reverse split hand syndrome: Dissociated intrinsic hand muscle atrophy pattern in Hirayama disease/brachial monomelic amyotrophy. / R.J. Singh, V. Preethish-Kumar, K. Polavarapu, S. Vengalil, C. Prasad, A. Nalini. // *Amyotroph Lateral*

Scler Frontotemporal Degener. – 2017. – Vol.18, №1-2. – P. 10-16.

118. Slee, M. Multifocal motor neuropathy. The diagnostic spectrum and response to treatment. / M. Slee, A. Selvan, M. Donaghy. // *Neurology*. – 2007. – Vol.69. – P. 1687.

119. Sobue, I. Clinical characteristics and classification of cervical spondylotic myelopathy. / I. Sobue, H. Kato, T. Yanagi. // *Clin Neurol (Rinsho Shinkeigaku)*. - 1975. – Vol.10. – P. 999–1006.

120. Sonoo, M. Cervical Spondylotic Amyotrophy. / M. Sonoo. // *Brain Nerve*. – 2016. – Vol.68, № 5. – P. 509-19.

121. Stark, R.J. Hand wasting in spondylotic high cord compression: an electromyographic study. / R.J. Stark, C. Kennard, M. Swash. // *Ann Neurol*. – 1981. – Vol.9. – P. 58-62.

122. Swinnen, B. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis / B. Swinnen, W. Robberecht // *Nat Rev Neurol*. - 2014. - Vol. 10, № 11. - P. 661-670.

123. Tashiro, K. Nationwide survey of juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease) in Japan. / K. Tashiro, S. Kikuchi, Y. Itoyama, Y. Tokumaru, G. Sobue, E. Mukai, I. Akiguchi, K. Nakashima, J. Kira, K. Hirayama. // *Amyotroph Lateral Scler*. – 2006. – Vol.7, № 1. – P. 38-45.

124. Tauchi, R. Appropriate timing of surgical intervention for the proximal type of cervical spondylotic amyotrophy. / R. Tauchi, S. Imagama, H. Inoh, Y. Yukawa, T. Kanemura, K. Sato, Y. Matsubara, A. Harada, Y. Sakai, Y. Hachiya, M. Kamiya, H. Yoshihara, Z. Ito, K. Ando, K. Hirano, A. Muramoto, H. Matsui, T. Matsumoto, J. Ukai, K. Kobayashi, R. Shinjo, H. Nakashima, N. Ishiguro. // *Eur J Orthop Surg Traumatol*. – 2015. – Vol.25, Suppl.1. – P. 107-13.

125. Taylor, A.R. Foramen magnum and high cervical cord compression. / A.R. Taylor, D.P. Byrnes. // *Brain*. – 1974. – Vol.97, №3. – P. 473-80.

126. Taylor, B.V. The sensitivity and specificity of anti-GM1 antibody testing. / B.V. Taylor, L. Gross, A.J. Windebank. // *Neurology*. – 1996. – Vol.47. – P. 951–955.

127. Tokumaru, Y. Anterior shift of posterior lower cervical dura mater in patients with juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity. / Y. Tokumaru, K.

Hirayama. // Clin Neurol (Rinsho Shinkeigaku). – 1989. – Vol.29. P. 1237–43.

128. Toma, S. Amyotrophic cervical myelopathy in adolescence. / S. Toma, Z. Shiozawa. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1995. – Vol.58. – P. 56–64.

129. Tsuboi, Y. Clinical difference between “proximal” and “distal” type of cervical spondylotic amyotrophy. / Y. Tsuboi, Y. Tokumaru, K. Hirayama. // Clin Neurol (Rinsho Shinkeigaku). – 1995. – Vol.35. – P. 147–52.

130. Uchida, K. Anterior and posterior decompressive surgery for progressive amyotrophy associated with cervical spondylosis: a retrospective study of 51 patients. / K. Uchida, H. Nakajima, T. Yayama, R. Sato, S. Kobayashi, Y. Kokubo, E.S. Mwaka, H. Baba. // J Neurosurg Spine. – 2009. – Vol.11, № 3. – P. 330-7.

131. Uchida, K. Multivariate analysis of the neurological outcome of surgery for cervical compressive myelopathy. / K. Uchida, H. Nakajima, R. Sato, Y. Kokubo, T. Yayama, S. Kobayashi, H. Baba. // J Orthop Sci. – 2005. – Vol.10. – P. 564–573.

132. Van Asseldonk, J.T. Criteria for conduction block based on computer simulation studies of nerve conduction with human data obtained in the forearm segment of the median nerve. / J.T. Van Asseldonk, L.H. Van den Berg, G.H. Wieneke, J.H. Wokke, H. Franssen. // Brain. – 2006. – Vol.129, Pt. 9. – P. 2447-60.

133. Van Asseldonk, J.T. Demyelination and axonal loss in multifocal motor neuropathy: distribution and relation to weakness. / J.T. Van Asseldonk, L.H. Van den Berg, R.M. Van den Berg-Vos, G.H. Wieneke, J.H. Wokke, H. Franssen // Brain. – 2003. – Vol.126, Pt 1. – P. 186-98.

134. Van den Berg, L.H. Pulsed highdose dexamethasone is not effective in patients with multifocal motor neuropathy. Neurology. / L.H. Van den Berg, H. Lokhorst, J.H. Wokke. // Neurology. – 1997. – Vol.48, №4. – P.1135.

135. Van den Berg-Vos, R.M. Multifocal inflammatory demyelinating neuropathy: a distinct clinical entity? / R.M. Van den Berg-Vos, L.H. Van den Berg, H. Franssen, M. Vermeulen, T.D. Witkamp, G.H. Jansen, H.W. van Es, H. Kerckhoff, J.H. Wokke. // Neurology. – 2000. – Vol.54. – P. 26–32.

136. Van den Berg-Vos, R.M. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. / R.M. Van den Berg-Vos, H.

Franssen, JH.J. Wokke, H.W. Van Es, L.H. Van den Berg. // *Ann Neurol.* – 2000. – Vol.48. – P. 919–926.

137. Van Es, H.W. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. / H.W. Van Es, L.H. Van den Berg, H. Franssen, T.D. Witkamp, L.M. Ramos, N.C. Notermans, M.A. Feldberg, J.H. Wokke. // *Neurology.* – 1997. – Vol.48. – P. 1218–1224

138. Van Schaik, I.N. Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. / I.N. Van Schaik, J.-M. Le'ger, E. Nobile-Orazio, D. R. Cornblath, R. D.M. Hadden, C. L. Koski, J. D. Pollard, C. Sommer, I. Illa, P. van den Bergh, P. A. van Doorn // *Journal of the Peripheral Nervous System.* – 2010. – Vol.15. – P. 295–301.

139. Van Schaik, I.N. The diagnostic value of GM1 antibodies in motor neuron disorders and neuropathies: a meta-analysis. / I.N. Van Schaik, P.M.M. Bossuyt, A. Brand, M. Vermeulen. // *Neurology.* – 1995. – Vol.45. – P. 1570–1577.

140. Verschueren, A. Motor neuropathies and lower motor neuron syndromes / A. Verschueren. // *Rev Neurol (Paris).* – 2017. – Vol.173, № 5. – P. 320-325.

141. Veugelers, B. Pathological findings in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy with conduction block. / B. Veugelers, P. Theys, M. Lammens, J. Van Hees, W. Robberecht. // *J Neurol Sci.* – 1996. – Vol.136. – P. 64–70.

142. Visser, J. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. / J. Visser, R.M. van den Berg-Vos, H. Franssen, L.H. van den Berg, J.H. Wokke, J.M. de Jong, R. Holman, R.J. de Haan, M. de Visser. // *Arch Neurol.* – 2007. – Vol.64, № 4. – P. 522-8.

143. Visser, J. Mimic syndromes in sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. / J. Visser, R.M. Van den Berg-Vos, H. Franssen, L.H. van den Berg, O.J. Vogels, J.H. Wokke, J.M. de Jong, M. de Visser. // *Neurology.* – 2002. – Vol.58. – P. 1593–1596.

144. Wada, E. Intramedullary changes of the spinal cord in cervical spondylotic

myelopathy. / E. Wada, M. Ohmura, K. Yonenobu. // *Spine*. – 1995. – Vol.20. – P. 2226–2232

145. Wang, X.N. A clinical neurophysiology study of Hirayama disease. / X.N. Wang, L.Y. Cui, M.S. Liu et al. // *Chin. Med. J.* – 2012. – Vol.125. – P. 1115–1120.

146. Wijesekera, L.C. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants / L.C. Wijesekera, S. Mathers, P. Talman et al. // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72, № 12. – P. 1087-94.

147. Wilbourn, A.J. The "split hand syndrome". / A.J. Wilbourn. // *Muscle Nerve*. – 2000. – Vol.23, № 1. – P. 138.

148. Willison, H.J. Peripheral neuropathies and antiglycolipid antibodies. / H.J. Willison, N. Yuki. // *Brain*. – 2002. – Vol.125, Pt 12. – P. 2591–2625.

149. Xu, X. The increased range of cervical flexed motion detected by radiographs in Hirayama disease. / X. Xu, H. Han, H. Gao, C. Hou, D. Fan, Y. Fu, Y. Sun. // *Eur J Radiol*. – 2011. – Vol.78. – P. 82–6.

150. Yamada, M. Amyotrophic lateral sclerosis: frequent complications by cervical spondylosis / M. Yamada, Y. Furukawa, M. Hirohata. // *Journal of Orthopaedic Science*. – 2003. – Vol.8, №6. – P. 878-81.

151. Yanagi, T. Cervical spondylotic amyotrophy simulating motor neuron disease. / T. Yanagi, H. Kato, I. Sobue. // *Clin Neurol (Rinsho Shinkeigaku)*. – 1976 – Vol.16. – P. 520–528.

152. Yanagi, T. Clinical characteristics of cervical spondylotic amyotrophy. / T. Yanagi, H. Kato, T. Sobue. // *Clin Neurol (Rinsho Shinkeigaku)*. – 1976. – Vol16. – P. 520–528.

153. Zhang, Z. Is the "snake-eye" MRI sign correlated to anterior spinal artery occlusion on CT angiography in cervical spondylotic myelopathy and amyotrophy? / Z. Zhang, H. Wang. // *Eur Spine J*. – 2014. – Vol.23, № 7. – P. 1541-7.

154. Zheng, C. A study of dynamic F-waves in juvenile spinal muscular atrophy of the distal upper extremity (Hirayama disease). / C.A. Zheng, Y. Zhu, S. Yang, F. Lu, X. Jin, R. Weber, J. Jiang. // *J Neurol Sci*. – 2016. – Vol.15, №367. – P. 298-304.

155. Zhou, B. Clinical features of Hirayama disease. / B. Zhou, L. Chen, D. Fan,

et al. // Amyotroph Lateral Scler. – 2010. – Vol. 11. – P. 133–139.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ
ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

156. Захарова, М.Н. Синдром верхнего вялого парализа при БАС и БАС-подобных синдромах: вопросы дифференциальной диагностики / М.Н. Захарова, И.В. Закройщикова, И.С. Бакулин, И.А. Кочергин // Medica mente. Лечим с умом. - 2016. -№ 1. - С. 31–36.

157. Zakroyshchikova, I. Hirayama disease as an ALS-like syndrome. / I. Zakroyshchikova, A. Vorobyeva, R. Konovalov, M. Zakharova. // European Journal of Neurology. - 2017. - Vol.24, Suppl.1. - P. 294.

158. Бакулин, И.С. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации / И.С. Бакулин, И.В. Закройщикова, Н.А. Супонева, М.Н. Захарова // Нервно-мышечные болезни. - 2017. - Т. 7, № 3. - С. 10–20.

159. Закройщикова, И.В. Аутоиммунные невропатии, имитирующие шейно-грудную форму бокового амиотрофического склероза: описание двух клинических случаев. / И.В. Закройщикова, И.С. Бакулин, Н.А. Супонева, М.Н. Захарова. // Неврологический журнал. – 2018. – Т. 23, №1. – С. 27-33.

160. Rosliakova, A. Hirayama disease: analysis of cases in Russia. // A. Rosliakova, I. Zakroyshchikova, I. Bakulin, R. Konovalov, E. Kremneva, M. Krotenkova, N. Suponeva, M. Zakharova. // Neurological Sciences. – 2018. – P. 1-8.

ПРИЛОЖЕНИЕ

1. Шкала оценки мышечной силы (*manual muscle testing*) [38]

оценка мышечной силы	описание	баллы
5	Нормальная мышечная сила	10
5-	Едва определяемая мышечная слабость	9
4+	Мышечная сила несколько больше, чем в следующем пункте	7
4	Определяемая мышечная слабость, однако возможны движения против силы тяжести и некоторого сопротивления	7
4-	Мышечная сила несколько меньше, чем в предыдущем пункте	7
3+	Возможны движения против силы тяжести и незначительного сопротивления	5
3	Возможны движения против силы тяжести, но не против сопротивления	4
3-	Возможны движения против силы тяжести, но не в полном объёме	3
2	Движения возможны только при устранении силы тяжести	2
1	Отдельные мышечные сокращения	1
0	Движений нет	0

Примечание. С двух сторон исследуется 18 мышечных групп (общее количество 36), выполнялись следующие движения:

А. В положении сидя – (1) отведение плеча, (2) сгибание предплечья, (3) сгибание кисти, (4) разгибание кисти, (5) отведение большого пальца кисти, (6) сгибание бедра, (7) разгибание колена, (8) тыльное сгибание стопы, (9) отведение стопы, (10) приведение стопы.

Б. В положении лёжа на животе – (11) разгибание шеи, (12) наружная ротация плеча, (13) сгибание колена, (14) подошвенное сгибание стопы, (15) разгибание бедра.

В. В положении лёжа на боку – (16) отведение бедра.

Г. В положении лёжа на спине – (17) разгибание предплечья, (18) сгибание шеи.

2. Пересмотренная Шкала нарушения функций при боковом амиотрофическом склерозе (ALS Functional Rating Scale Revised, ALS FRS-R) [22]

I. Речь.

4 норма.

3 выявляемые речевые нарушения.

2 разборчивая речь с повторами.

1 речь, сочетающая в себе неясные, неразборчивые звуки.

0 анартрия.

II. Саливация.

4 норма.

3 легкий, но достоверный избыток слюны во рту.

2 умеренный избыток слюны, минимальное слюнотечение.

1 выраженный избыток слюны с постоянным слюнотечением.

0 выраженное слюнотечение необходимость использования носового платка.

III. Глотание.

4 норма.

3 периодическое поперхивание.

2 постоянное ограничение в диете.

1 протёртая пища.

0 зондовое питание.

IV. Письмо.

4 норма.

3 замедленное, растянутое, но все слова разборчивы.

2 не все слова разборчивы.

1 возможность держать ручку, но невозможность писать.

0 невозможность держать ручку.

V. Приём пищи и использование посуды.

4 норма.

3 замедленно и неуверенно, но не требуется посторонняя помощь.

2 может нарезать основные продукты, однако замедленно, нуждается в некоторой помощи.

1 пища должна быть нарезана, но может есть сам.

0 нуждается в том, чтобы его кормили.

VI. Одевание и гигиена.

4 норма.

3 полное независимое самообслуживание, требующее дополнительных усилий.

2 периодическая помощь или использование вспомогательных средств.

1 нуждается в помощи.

0 полная зависимость.

VII. Повороты в кровати и манипулирование постельными принадлежностями.

4 норма.

3 замедленно и неловко, но самостоятельно.

2 может повернуться сам или поправить простынь, но с большим трудом.

1 пытается, но не может повернуться или поправить простынь сам.

0 беспомощность.

VIII. Ходьба.

4 норма.

3 лёгкие затруднения.

2 ходьба с поддержкой или помощью.

1 возможны отдельные движения в ногах.

0 нет произвольных движений в ногах.

IX. Подъём по лестнице.

4 норма.

3 замедленность.

2 некоторая неуверенность или утомляемость.

1 нуждается в поддержке.

0 невозможен.

X. Дыхание.

4 нет.

3 при ходьбе.

2 при следующих манипуляциях (еда, одевание).

1 появляется в покое, затруднения дыхания сидя или лёжа.

0 значительные затруднения, ИВЛ.

XI. Ортопноэ.

4 нет.

3 небольшие нарушения сна ночью в связи с прерывистым дыханием.

2 требуется возвышенное положение (больше 2-х подушек).

1 может спать только сидя.

0 не может спать.

XII. Респираторная недостаточность.

4 нет.

3 периодическое использование BiPAP (biphasic positive airway pressure).

2 постоянное использование BiPAP ночью.

1 постоянное использование BiPAP ночью и днём.

0 инвазивная ИВЛ или трахеостомия.