

На правах рукописи

ЗАКРОЙЩИКОВА ИНЕССА ВЛАДИМИРОВНА

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

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена 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.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Захарова Мария Николаевна

Официальные оппоненты:

Зиновьева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);

Санадзе Александр Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кабинетом для больных миастенией Государственного бюджетного учреждения г. Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2018 г. в «____:____» часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01

кандидат медицинских наук

Лысогорская Елена Владимировна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Завалишин с соав., 2007, Brooks et al., 2000). Данную клиническую картину в классических случаях, как правило, наблюдают на более поздних этапах развития заболевания, когда в патологический процесс вовлечены как верхний мотонейрон (ВМН), так и нижний (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 (Ludolph et al., 2015), 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) (Fang et al., 2016, Hirayama et al., 1959, 1963, Hübers et al., 2016, Yanagi et al., 1976). В отличие от БАС, данные заболевания в большинстве случаев являются курабельными, что определяет актуальность дифференциальной диагностики на самых ранних этапах.

Цель исследования: изучить клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные особенности заболеваний с синдромом верхнего вялого моно/парапареза и разработать алгоритм дифференциальной диагностики с БАС.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности заболеваний с синдромом верхнего вялого моно/парапареза (боковой амиотрофический склероз, болезнь Хираяма, мультифокальная моторная невропатия и цервикальная спондилогенная амиотрофия).
2. Определить нейрофизиологические и нейровизуализационные параметры, необходимые для дифференциальной диагностики заболеваний с синдромом верхнего вялого моно/парапареза.
3. Провести сопоставление клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических данных при заболеваниях БХ, ММН и ЦСА с шейно-грудной формой БАС.
4. Определить диагностическую значимость преобладания поражения срединного нерва у пациентов с БАС, шейно-грудной формой и преобладания поражения локтевого нерва у пациентов с БХ.
5. 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 и 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.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных нейрофизиологических и нейровизуализационных методов исследований, применением актуальных методов статистического анализа.

Диссертация 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» (протокол №15 от 26 декабря 2018 г.). 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).

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.

Публикации

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

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.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 листах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы, методология и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы, приложения. Работа содержит 15 таблиц и иллюстрирована 7 рисунками. Библиографический указатель содержит 155 источников литературы и 5 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных пациентов и клиническая оценка

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в 6-м неврологическом отделении 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) и Локальным этическим комитетом ФФМ МГУ имени М. В. Ломоносова (справка № 058а-19/110-03 от 13.02.2019г).

В исследование было включено 72 выборочных субъектов 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	$36,4 \pm 7,8$	$62,4 \pm 7,0$	$44,6 \pm 11,9$	$21,2 \pm 3,5$	$48,3 \pm 13,5$	$43,5 \pm 17,1$
Возраст дебюта заболевания, лет	$34,7 \pm 7,9$	$61,3 \pm 7,0$	$39,2 \pm 11,0$	$17,1 \pm 1,8$	$44,9 \pm 15,3$	$40,6 \pm 17,9$
Длительность заболевания, мес.	$20,3 \pm 15,6$	$21,4 \pm 22,6$	$66,3 \pm 38,7$	$48,2 \pm 30,0$	$39,2 \pm 32,0$	$36,8 \pm 33,5$

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

Степень двигательных нарушений у всех пациентов оценивалась по шкале ММТ (Manual Muscle Testing) (Florence et al., 1984). 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) (Cedarbaum et al., 1999).

2.2. Нейрофизиологические методы обследования

Нейрофизиологическое исследование включало проведение ЭНМГ стимуляционной и игольчатой с использованием стандартных встроенных программ на четырехканальном электромиографе «Keurpoint» (Medtronic, Дания) по стандартной методике (Касаткина с соавт., 2010, Николаев с соавт., 2003, Kimura et al., 2001). Стимуляционная ЭНМГ проводилась 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: определение амплитуды (мВ) отведения М-ответа и измерение амплитуда негативной фазы; латентность дистального М-ответа (ДЛ) (мс); скоростей проведения возбуждения по моторным волокнам (СРВ) (м/с) на дистальных участках; наличие достоверных блоков проведения возбуждения (БПВ) диагностировалось по международным критериям R.Olney (R.Olney et al., 2003). В группах БАС и БХ проводился расчет соотношения амплитуд М-ответов локтевого нерва к срединному, которое использовалось для сравнения в группах БХ и «БАС, в молодом возрасте», что позволило сопоставить степень поражения локтевого и срединного нервов у пациентов одной возрастной категории.

При игольчатой ЭНМГ исследовались одна проксимальная и дистальная мышцы верхней и нижней конечностей (первая межкостная и дельтовидная мышца, передняя большеберцовая мышца и четырехглавая мышца бедра). Оценка ПДЕ проводилась согласно возрастным нормам (Касаткина с соавт., 2010). 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 четырех-пяти точках вкола).

2.3. Нейровизуализационные методы обследования

MPT 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. *MPT 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», предполагаемая БХ и пациентам в группе ЦСА молодого возраста.

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.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было обследовано 72 пациента с синдромом верхнего вялого моно/парапареза, обратившихся в ФГБНУ НЦН с направительным диагнозом «БАС, шейно-грудная форма», «возможный БАС, шейно-грудная форма» или «болезнь двигательного нейрона». 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%).

3.1. Боковой амиотрофический склероз, шейно-грудная форма

Общая 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 (Ludolph et al., 2015), 6 пациентам без клинических признаков поражения ВМН на момент начала исследования ставился диагноз «возможный» БАС, шейно-грудная форма. Длительность и возраст дебюта заболевания на момент включения в исследование составляли, соответственно $20,9 \pm 19,64$ месяцев и $50,0 \pm 15,2$ лет. В данной группе имело место подразделение на подгруппу «БАС в молодом возрасте», где возраст дебюта и длительность заболевания составили $34,7 \pm 7,9$ лет и $21,6 \pm 15,7$ месяцев. К данной подгруппе относилось 14 (42,4%) пациентов из основной группы БАС, шейно-грудная форма.

Тяжесть неврологического дефицита при использовании шкалы ALS FRS-R в данной в общей группе составляла $43,9 \pm 2,6$ балла, по шкале ММТ – $331,9 \pm 13,7$ баллов и в подгруппе «БАС в молодом возрасте», соответственно $42,9 \pm 3,3$ балла и $323,7 \pm 16,96$ баллов (таблица 2).

Таблица 2. 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±2,6	42,9±3,3
ММТ, суммарный балл	331,9±13,7	323,7±16,96
Монопарез/парапарез	11/22	4/10

Нейрофизиологическое обследование

При проведении игольчатой ЭНМГ 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. Для регистрации 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. 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 (Касаткина с соавт., 2010). Полученные данные свидетельствовали в пользу перестройки мышечных волокон по нейрогенному типу во всех исследованных мышцах, что также наблюдается при нейрональном процессе.

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.

Нейровизуализационное обследование

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в нейтральной позиции было проведено у всех пациентов данной группы, в результате которого патологических изменений спинного мозга и его оболочек выявлено не было, протрузий и грыж межпозвоночных дисков не определялось, связочный аппарат был без особенностей.

МРТ шейного отдела позвоночника с функциональной пробой – в положении максимального сгибания было проведено 4 пациентам в группе пациентов «БАС в молодом возрасте» с выявлением нейронального процесса только на шейно-грудном уровне при проведении нейрофизиологического обследования. Учитывая молодой

возраст, данный неврологический дефицит, пациентам этой подгруппы считалось обязательным проведение данного исследования для исключения БХ. В результате, характерных МР-признаков для БХ выявлено не было. Полученные данные позволяли подтвердить диагноз «возможный» БАС, шейно-грудная форма.

3.2. Болезнь Хираяма

Общая характеристика пациентов

Все 15 пациентов данной группы полностью соответствовали клиническим критериям, описанным в литературе и уточненным в ходе данного исследования (Hirayama et al., 2000, Oryema et al., 1990, Singh et al., 1980).

При сравнительном анализе пациентов данной группы с подгруппой «БАС в молодом возрасте» обращает на себя внимание, клинический синдром верхнего вялого моно/парапареза. 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 3. Демографические и клинические характеристики пациентов группы «БАС в молодом возрасте» и БХ

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

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

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

Нейрофизиологическое обследование

Анализ результатов игольчатой ЭНМГ показал, что в группе БХ нейрональный процесс был зарегистрирован исключительно на цервикальном уровне у всех пациентов. 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 шейно-грудном уровне. 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 легкую 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 (Касаткина с соавт., 2010). 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 четырехглавая мышцы) все параметры ПДЕ были в пределах нормальных значений.

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).

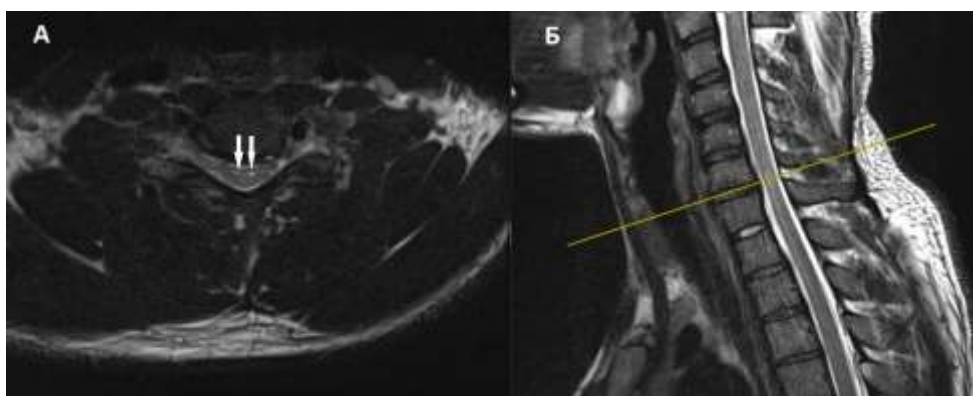
Анализ результатов стимуляционной ЭНМГ (нормальные показатели СРВ и ДЛ, отсутствие БПВ) при исследовании двигательных волокон срединного и локтевого нервов в обеих группах существенных различий не выявил. Необходимо отметить отсутствие нарушения проведения по сенсорным волокнам исследованных нервов.



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

Нейровизуализационное обследование

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в нейтральной позиции было проведено всем пациентам данной группы. У 12 пациентов 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).



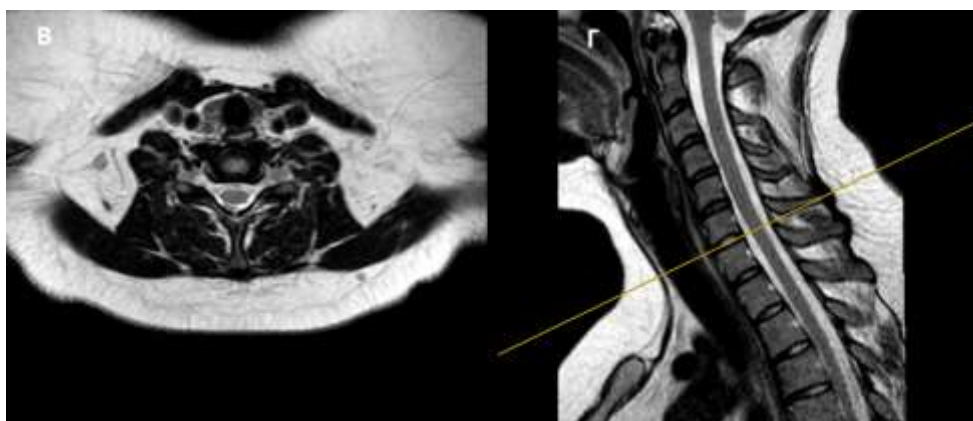


Рисунок 2 - МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в нейтральной позиции в режиме T2. А – на аксиальной проекции определяются очаги повышенной интенсивности сигнала в T2 режиме (симптом «глаз змеи»), расположенные интрамедуллярно в передних рогах спинного мозга, на уровне С5-С6 позвонков, спинной 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 С5-С6. Данных изменений ни у одного пациента в подгруппе «БАС в молодом возрасте» выявлено не было (рисунок 3).

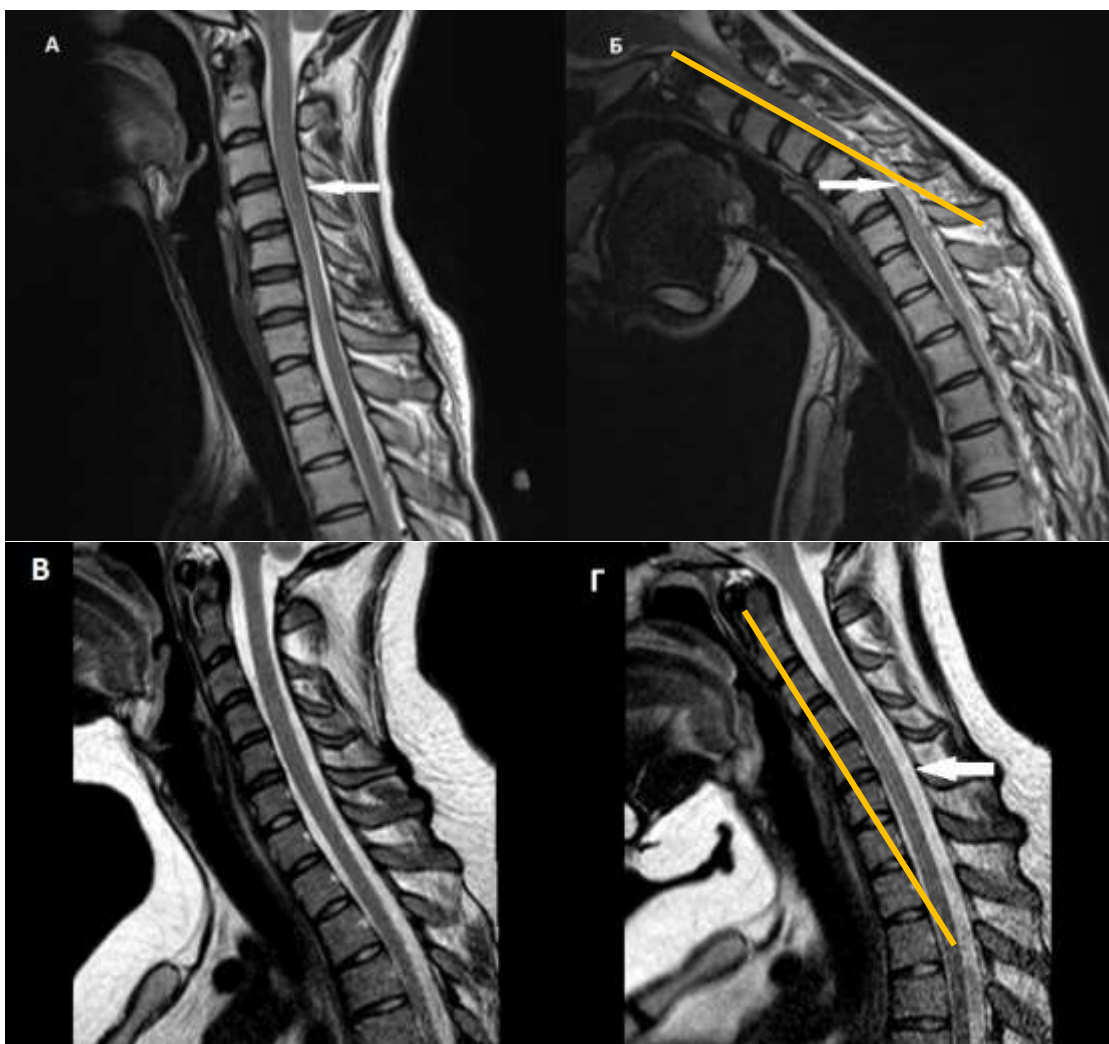


Рисунок 3 - МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга выполненное в нейтральной позиции (А,В), с функциональной пробой (максимального сгибания) (Б,Г) в режиме Т2. На сагиттальной проекции спинной мозг без патологических изменений у пациента с БХ (А) и БАС (В). Б - выявлено смещение кпереди твердой 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 прилегание к этой прямой только четырех шейных позвонков с выраженным угловым изгибом на уровне С5-С6 у пациентов с БХ (Б) и прилегание больше четырех позвонков к данной прямой у пациентов с БАС (Г)

3.3. Мультифокальная моторная невропатия

Общая характеристика пациентов

В результате проведенного скрининга была сформирована группа пациентов в соответствии с клиническими и нейрофизиологическими критериями (EFNS/PNS, 2010) с достоверным диагнозом ММН – 11 (15,3%) пациентов. В данной группе все пациенты имели направительный диагноз «БАС, шейно-грудная форма». Средний возраст дебюта и длительность заболевания составляли – $39,2 \pm 11,0$ лет и $66,3 \pm 38,7$ месяцев, что

являлось статистически значимыми различиями по сравнению с БАС - более молодой возраст дебюта заболевания и более медленный темп прогрессирования симптоматики ($p < 0,001$), полученные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4. Сравнение демографических и клинических характеристик пациентов группы ММН и БАС

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

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

Нейрофизиологическое обследование

При оценки стандартных показателей стимуляционной ЭНМГ (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. 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-волны при исследовании локтевых нервов, остальные параметры были в пределах нормы. Полученные данные полностью соответствовали нейрофизиологическим критериям EFNS/PNS, предложенным в 2010 году. При сравнительном анализе нейрофизиологических показателей пациентов с БАС, единственным значимым различием являлся параметр ДЛ при исследовании срединного нерва ($p < 0,05$).

Отсутствие признаков поражения ММН 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.

Нейровизуализационное обследование

MPT шейного отдела позвоночника и спинного мозга в нейтральной позиции было проведено всем пациентам данной группы, 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.

3.4. Цервикальная спондилогенная амиотрофия

Общая характеристика пациентов

В результате проведенного скрининга, на основании предложенных в литературе диагностических критериев (Inui et al., 2011, Jin et al., 2014, Shibuya et al., 2005, Tauchi et al., 2015), была сформирована группа пациентов с диагнозом ЦСА – 13(18,05%) пациентов. В данной группе все пациенты имели направительный диагноз «БАС, шейно-грудная форма». Средний возраст дебюта и длительность заболевания составляли – $44,9 \pm 15,3$ месяцев, что в сравнении с БАС считается сходным клиническим признаком (таблица 5). Средняя длительность заболевания на момент включения в исследование у пациентов с ЦСА составляла $39,2 \pm 32$ месяцев, что достоверно указывает на более медленный темп прогрессирования по сравнению с БАС - $20,9 \pm 19,64$ ($p < 0,044$).

При оценке неврологического дефицита с помощью шкалы ММТ у пациентов с ЦСА средний балл составлял - $339,2 \pm 17,6$, что имело близкое значение с баллом по данной шкале у пациентов группы БАС - $331,9 \pm 13,7$, но при проведении статистического анализа было доказано достоверное различие данных показателей, это свидетельствовало в пользу более выраженного неврологического дефицита у пациентов с БАС ($p < 0,002$).

Таблица 5. 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	$39,2 \pm 32$	$20,9 \pm 19,64$	$p < 0,044^*$
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 ($p < 0,002$)

Нейрофизиологическое обследование

У 6 (46,2%) пациентов данной группы при проведении игольчатой ЭНМГ были выявлены признаки вовлечения периферического мотонейрона только на цервикальном уровне церебральной оси, 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 группы ЦСА был выявлен только денервационно-реиннервационный процесс в виде ПОВ и ПФ, ПФЦ у данных пациентов ни в одной мышце выявлено не было. Параметры ПДЕ при регистрации в мышцах рук (показатели амплитуд средних и максимальных ПДЕ превышали норму) также указывали на наличие реиннервационного процесса.

При проведении стимуляционной ЭНМГ было выявлено снижение амплитуды М-ответа исключительно двигательных волокон при исследовании срединных и локтевых нервов. При сравнительном анализе данных нейрофизиологических параметров с БАС, отмечались статистически значимые различия амплитуд М-ответа 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 ($p < 0,020$; $p < 0,015$).

Нейровизуализационное обследование

При проведении МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в нейтральной позиции 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.

В данной группе обращают на себя внимание результаты МРТ исследования двух пациентов молодого возраста (18 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 4А,Б), 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 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 C5-C6), что свидетельствует в пользу недостаточности соединительной ткани, которая также наблюдается в группе БХ (рисунок 4С). 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 (Kameyama et al., 1998, Shibuya et al., 2005, Wada et al., 1995).



Рисунок 4: А, Б - МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга в нейтральной позиции в режиме T2 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 T2 – симптом «глаз змеи» на аксиальной проекции (Б) и в виде протяженного очага (до 3,5 см) повышенной интенсивности сигнала в режиме T2 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)

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 5).

Синдром верхнего вялого моно/парапареза (медленно прогрессирующее течение)

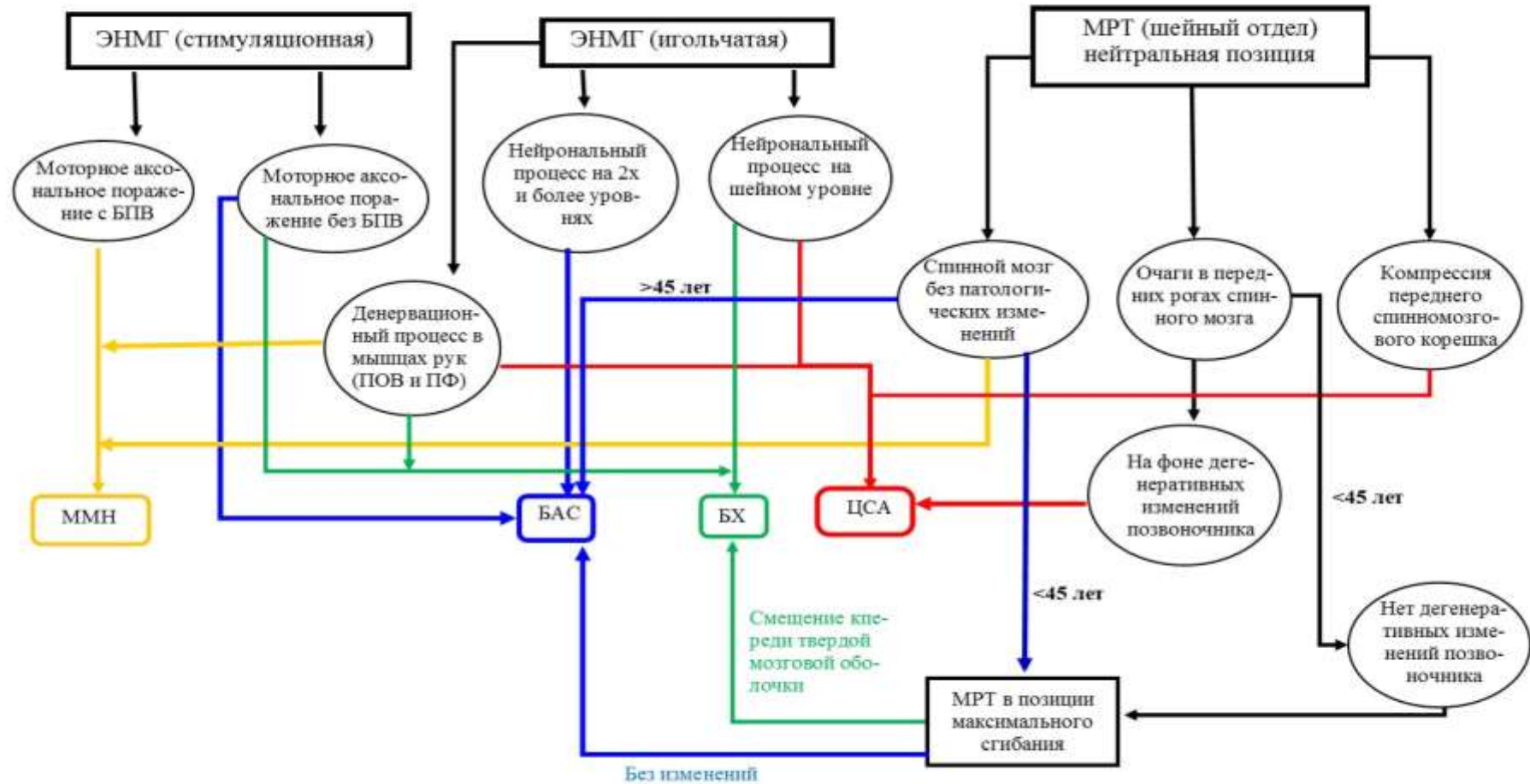


Рисунок 5 - алгоритм дифференциальной диагностики у пациентов с синдромом верхнего вялого моно/парапареза

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 БАС являются признаки 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 ЭНМГ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Захарова, М.Н. Синдром верхнего вялого парализатора 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.
5. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БАС – боковой амиотрофический склероз
 БПВ – блок проведения возбуждения
 БХ – болезнь Хираяма
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
 ВМН – верхний мотонейрон
 ДЛ – дистальная латентность
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ММН – мультифокальная моторная невропатия
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НМН – нижний мотонейрон
 ПДЕ – потенциал двигательной единицы
 ПОВ – положительная острая волна
 ПФ – потенциал фибрилляции
 ПФЦ – потенциал фасцикуляции
 СРВ – скорость распространения возбуждения

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ЦСА – цервикальная спондилогенная амиотрофия

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМГ – электронейромиография

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

ММТ – Manual Muscle Testing, мануальное мышечное тестирование

М-ответ – моторный ответ нерва

S-ответ – чувствительный ответ нерва