

На правах рукописи

Дружинин Дмитрий Сергеевич

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ДИЗИММУННЫХ НЕЙРОПАТИЙ С
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ И ФОКАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Ярославль – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Спирин Николай Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Зиновьева Ольга Евгеньевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), кафедра нервных болезней и нейрохирургии, профессор кафедры

доктор медицинских наук, профессор

Котов Сергей Викторович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий неврологическим отделением по разделу «Наука», заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей

доктор медицинских наук, профессор

Левин Олег Семенович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой неврологии

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д.208.072.09 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул Островитянова, д.1;
<http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

А.Н.Боголепова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы: Периферические neuropathies представляют собой большую группу состояний разной этиологии и патогенеза, объединенную одним термином. Именно по этой причине эпидемиологические исследования в этой области немногочисленны и затруднены. Диагностическую проблему представляет выделение neuropathies, как самостоятельных болезней из группы полинейропатий, которые являются проявлением какого-либо патологического состояния, например, как осложнение сахарного диабета или системного заболевания соединительной ткани.

Неправильное применение, непонимание термина "полинейропатия" и диагностические трудности при выявлении этих состояний, влекут за собой отсроченное назначение патогенетической терапии потенциально курабельных болезней, в результате чего приобретаемый за время диагностического поиска больным неврологический дефицит становится необратимым, инвалидизируя пациента. Проблема диагностики и патогенеза болезней периферических нервов (ПН) сегодня вышла за рамки рутинной диагностики. В первую очередь это связано с развитием методов нейровизуализации с помощью методов МРТ и УЗИ нервов. Однако прогрессирующее развитие клинической медицины, лабораторных методов диагностики, нейровизуализации не привели к обнаружения биологических маркеров и методов, позволяющих оценивать эффективность терапии полинейропатий. В последние годы представлены данные по генетическим исследованиям многих neuropathies, которые приводят к переосмыслению подходов к алгоритмам диагностики этих состояний. При этом современные способы биоинформатики требуют особого внимания при описании фенотипа пациента с приобретенными и наследственными поражениями ПН. Сегодня неврологи постоянно сталкиваются с проблемой отсутствия специфичности таких зарекомендовавших себя методов как электронейромиография, МРТ исследование, УЗИ, а также разные иммунологические тесты. Это привело к тому, что в течение короткого времени алгоритмы диагностики полинейропатий неоднократно менялись. В связи с этим поиск путей оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики neuropathies, обеспечивающих рациональный клинический и инструментальный подход к проблеме и учитывающий финансовые

и временные затраты государства и пациента, сегодня является важным. Все вышесказанное делает актуальное любое исследование с использованием мультидисциплинарного подхода к диагностике пациентов с неврологическими заболеваниями, проявляющимися поражением периферических нервов.

Цель исследования: с использованием комплексного клинико-нейрофизиологического и сонографического исследований периферических нервов, разработать научно обоснованный диагностический алгоритм, позволяющий дифференцировать фенотипически сходные наследственные и дизиммунные нейропатии у взрослых и детей.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-инструментальные особенности острых и хронических нейропатий с учетом возраста дебюта.
2. Определить чувствительность и специфичность метода УЗИ периферических нервов при обследовании пациентов с наследственными и дизиммунными нейропатиями.
3. Показать клинико-инструментальные особенности и характер течения дизиммунных нейропатий у детей.
4. Оценить изменения сонографических показателей на фоне патогенетической терапии дизиммунных нейропатий при динамическом УЗИ периферических нервов и выявить инструментальный маркер эксацербации болезни.
5. Определить значимость УЗИ в дифференциальной диагностике пациентов с БАС и ММН в дебюте болезни.
6. Описать характерные сонографические, интраоперационные, клинические и электрофизиологические показатели у пациентов с болевыми нейропатиями, сопровождающимися участком фокальной констрикции по типу «песочных часов».
7. Описать эволюцию ФКПН во времени при динамическом УЗИ. Обосновать оптимальные сроки обнаружения ФКПН по данным УЗИ.
8. Описать сонографические особенности периферических нервов у пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления.
9. Оптимизировать протокол УЗИ исследования периферических нервов и разработать на основании полученных результатов исследования алгоритм

диагностики и программный продукт, позволяющий упростить проведение анализа качественных и количественных данных инструментальных методов при рассматриваемых болезнях периферического нерва.

Научная новизна

1. Впервые продемонстрирована динамика в ходе естественного течения болезни структурных изменений периферических нервов при ХВДП с выделением признаков, позволяющих предположить возможное обострение болезни до клинически явного обострения.
2. Определена роль качественных и количественных сонографических изменений периферических нервов у пациентов в дифференциальной диагностике ММН, болезни мотонейрона и наследственной нейропатии 1 и 2 типа.
3. Впервые описаны особенности клиники при фокальных нейропатиях, определены наиболее уязвимые точки периферических нервов с наибольшей частотой распространения данного феномена, впервые показана возможность локализации ФКПН в нервах ног.
4. С использованием комплексной клинико-электрофизиологической и сонографической оценки прослежена эволюция ФКПН с определением сроков максимальной чувствительности метода УЗИ в определении данного феномена.
5. Обоснована необходимость включения результатов комплексного клинико-электрофизиологического и сонографического исследования в описание фенотипа пациента при постановке задачи генетического исследования.
6. Впервые определены закономерности изменений сонографической структуры нервов в ответ на проводимую патогенетическую терапию (ВВИГ, ГКС) у пациентов с дизиммунными нейропатиями.
7. Впервые приведена нормативная база количественных сонографических характеристик периферических нервов у взрослых и детей на примере Российской популяции, определена их возрастная динамика.

Практическая значимость исследования

1. По результатам проведенного исследования показана информативность УЗИ как диагностического метода при наследственных и дизиммунных полинейропатиях, а также при фокальных поражениях периферических нервов.

2. Выделены сонографические паттерны при рассматриваемых болезнях периферических нервов.
3. Разработан протокол УЗ-исследования с включением обязательных к исследованию нервов при ХВДП, ММН, НМСН 1 типа, ННСПС и ФКПН.
4. Определена нормативная база количественных сонографических параметров площади поперечного сечения периферических нервов у взрослых и детей.
5. Определена целесообразность совместного использования УЗИ и ЭМГ в дифференциальной диагностике наследственных и дизиммунных нейропатий.
6. Определены сонографические критерии положительного ответа на проводимую патогенетическую терапию при дизиммунных нейропатиях.
7. Разработан алгоритм диагностики и программный продукт, позволяющий упростить проведение анализа качественных и количественных данных инструментальных методов при дизиммунных и наследственных нейропатиях

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выявленные клинико-электромиографические и сонографические особенности у пациентов с ММН, ХВДП, НМСН 1 типа и ННСПС позволяют дифференцировать эти заболевания между собой.
2. УЗ - изменения периферических нервов у пациентов с обсуждаемыми наследственными и дизиммунными нейропатиями не коррелируют с клинической картиной - тяжестью неврологического дефицита, вариантом и длительностью течения болезни, антропометрическими и нейрофизиологическими ЭМГ параметрами при оценке нервов, а отражают распространение и выраженность процессов демиелинизации и ремиелинизации на разных участках нервов.
3. УЗИ периферических нервов является информативным дополнительным методом диагностики и дифференциальной диагностики ММН, ХВДП, НМСН 1 типа, ННСПС, ФКПН, а также позволяет оценить ответ на проводимую патогенетическую терапию.
4. Наиболее типичной локализацией ФКПН является лучевой нерв, реже вовлекаются остальные нервы в том числе передний межкостный, локтевой и

мышечно-кожный нервы, впервые показана локализация в седалищном нерве. Оптимальный срок обнаружения ФКПН от 1-3 месяцев с момента появления клинических признаков болезни.

5. Разработанный на основе клинико-инструментальных данных алгоритм диагностики у пациентов с предполагаемыми наследственными и дизиммунными нейропатиями, позволяет оптимизировать диагностику и дифференциальную диагностику изучаемых заболеваний периферических нервов.

Объекты исследования

Пациенты с доказанными дизиммунными и наследственными нейропатиями (ММН, ХВДП, СГБ, НМСН 1 и 2 типа, ННСПС, TTR - САП) и ФКПН.

Предмет исследования

Клинические, электрофизиологические характеристики пациентов с разными формами ДН, НМСН 1 и 2 типа, ННСПС и TTR - САП.

Методология исследования

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Ярославского Государственного Медицинского Университета № 24 от 11.09.2017 года.

Для осуществления поставленных целей были использованы клинические, нейрофизиологические, генетические и УЗ-методы исследования. Проведена статистическая обработка полученных данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальностей 14.01.11 – нервные болезни, которые охватывают проблемы изучения этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики болезней нервной системы, в представляемом исследовании показаны клинико-инструментальные особенности наследственных и дизиммунных полинейропатий, их отличительные сонографические особенности, выделены фокальные формы нейропатий и обоснован их дизиммунный характер.

Соответствие диссертации области исследования

Диссертационное исследование Д.С. Дружинина включает в себя усовершенствование диагностики фокальных и генерализованных нейропатий с использованием неинвазивного метода - ультразвукового исследования периферических нервов и соответствует п. № 1 (Нейрогенетика, наследственные и

дегенеративные заболевания нервной системы), п. № 4 (Демиелинизирующие заболевания нервной системы), п. № 5 (заболевания периферической нервной системы), п. № 19 (Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии) паспорта специальности 14.01.11 - Нервные болезни.

Внедрение в практику

Полученные автором данные по использованию метода УЗИ периферических нервов в диагностике аутоиммунных и наследственных нейропатий положены в основу алгоритма исследования, рекомендованного и используемого в практической работе неврологов и врачей функциональной диагностики, курсах повышения квалификации специалистов по нервно-мышечным болезням (центра НМФО - центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию), нормативные данные включены в "Справочник невролога" (АБВ-пресс 2017 г.). Разработанное программное обеспечение внедрено в повседневную работу медицинского центра «Практическая неврология» и Международного Института Функциональной и Реконструктивной Микрохирургии. Полученные данные внедрены в цикл лекции института последипломного образования врачей на кафедре нервных болезней с нейрохирургией и медицинской генетики ЯГМУ, а также кафедре последипломного образования по циклу «функциональная диагностика».

Личное участие автора

Автором лично проводилось клиническое обследование больных, включенных в исследование, самостоятельно проводилась ЭМГ, УЗИ периферических нервов. Систематизирован клинический материал, проведена статистическая обработка полученных данных, разработан программный продукт с электронной базой данных. Анализ, интерпретация, изложение материала, формулировка выводов и практических рекомендаций проведена автором лично.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены и обсуждены: на VIII Всероссийской конференции «Функциональная диагностика - 2016», Москва, 24-26 Мая 2016, конференции «Аутоиммунные поражения периферических нервов и мышц» Москва, 28-29 октября 2016, «Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы. Редкие и атипичные

формы», Ярославль, 24- 25 Мая 2017, International Conference and Course on Neuromuscular Ultrasonography, Seoul, Korea, 21-23 сентября 2017. Конференция «Нервно-мышечные болезни», г Москва 23-24 декабря 2017 года. Результаты доложены на 1 международном конгрессе по нейрофизиологии стран ШОС 13-14 сентября 2018 года, международная конференция «Миологическая школа» 28-29 мая 2018 года. Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 28 сентября 2017 года протокол № 113.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 статей в журналах рекомендованных ВАК.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 303 страницах, иллюстрирована 89 таблицами, 58 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, шести глав, посвященных результатам исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 300 источников (14 отечественных и 186 зарубежных).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения поставленной задачи обследовано 208 пациентов с доказанными формами поражения ПН (100 мужчин и 108 женщин); средний возраст – $36,8 \pm 12,6$, среди них старше 18 лет – 164 человека (средний возраст – $42,1 \pm 9,8$; мужчин – 75, женщин – 89), до 18 лет – 44 пациента (средний возраст – $9,6 \pm 3,8$, мальчиков – 24, девочек – 20).

Критерии включения: наличие остро развившейся и прогрессирующей слабости в руках и/или ногах, сопровождающейся нормальным или пониженным мышечным тонусом, соответствие критериям EFNS/ENS для ДН; наличие доказанной молекулярно-генетическими методами наследственной полинейропатии; острые болевые мононейропатии и плексопатии с поражением нерва вне туннельных образований.

Критерии исключения: ХВДП ассоциированные с сахарным диабетом, системными заболеваниями соединительной ткани; генетически не типированные формы НМСН; метаболические полинейропатии на фоне сахарного диабета, поражений щитовидной железы, хронических заболеваний печени, почек; полинейропатии как осложнения Лайм-Боррелиоза, Лепры, паранеопластические поражения; полинейропатии критических состояний.

Метод исследования – ретроспективный с серией проспективных наблюдений. Субъект исследования – медицинская документация (истории болезни, выписки из истории болезни), результаты сбора анамнеза, клинической оценки, нейрофизиологического и ультразвукового исследования. Результат распределения пациентов по нозологическим формам представлен в таблице 1.

В качестве группы сравнения обследовано 25 пациентов у которых причина изменений связана с повреждением мотонейронов (Пациентов с БАС – средний возраст $41,1 \pm 5,3$; пациентов с СМА средний возраст $27,3 \pm 4,2$). Контрольную группу составили 120 условно здоровых человека (старше 18 лет – 80 человек (средний возраст – $35,9 \pm 18,03$), младше 18 лет – 40 человек – средний возраст – $8,9 \pm 5,3$).

Таблица 1. Перечень нозологических форм включенных в исследование

Нозологические формы		Старше 18 лет				Младше 18 лет	
		N	Средний возраст	Му ж	Жен	N	Средний возраст
НМСН 1	Аутосомно-доминантный тип	27	33,1±8,9	16	11	5	7,2±2,8
НМСН 1X-сцепленный тип		17	35,9±6,8	8	9	5	6,3±3,4
НМСН 2 тип		6	34,2±8,7	3	3	3	11,3±3,2
ННСПС		5	28,4±6,5	3	2	4	9,6±3,8
ТТR САП		3	56/34	2	1	-	-
С-м Гийена-Барре	ОВДП	12	37,2±7,6	5	7	9	12,3±3,4
	ОМАН	9	31,4±5,2	3	6	6	6,8
	ОМСАН	6	27,4±6,1	2	4	3	8,4
ХВДП		23	52,4±12,04	7	16	5	10,7±3,1
Анти-МАГ ПНП	ассоциированная	2	34	1	1		
MMN		25	40,4±12,6	12	13	-	-
MADSAM		2	39/ 32	1	1	-	-
Фокальная констрикция нерва		12	44,8±9,7	4	8	1	5 лет
Невропатическая амиотрофия		15	38,2±9,3	8	7	3	12,1
Всего:		164	42,1±9,8	75	89	44	11,05±8,5
Группа сравнения							
БДН		17	56,3±5,4	11	6	-	-
СМА		5	47,5±12,9	1	4	3	12,2±4,3
Всего		22	51,9±12,6	12	19	3	12,2±4,3
Группа контроля							
Здоровые добровольцы		80	35,9±18,03	44	36	40	8,9±5,3

Пациенты сопоставимы между собой по возрасту и полу и представлены широким возрастным диапазоном, включая детей, за исключением групп ММН, MADSAM, Анти-МАГ ассоциированная полинейропатия, TTR САП, которые относятся к редко встречающейся патологией, поэтому их число невелико.

Методы исследования:

1. **Сбор анамнеза** – сбор жалоб, анамнестических данных, проведен анализ течения, сопутствующей соматической патологии. Сведения были взяты при опросе самих больных и их родственников, а также из эпикризов историй болезни и амбулаторных карт.

2. **Оценка неврологического статуса** осуществлялась по расширенной шкале оценки двигательного дефицита MRS sum score (Medical Research Council Scale for Muscle Strength) – пятибалльная шкала с оценкой силы (0 баллов – плегия; 5 баллов - норма) различных мышечных групп рук и ног с двух сторон. Шкала нейропатического дисфункционального счета НДС (Neuropathy Disability Score) использована для оценки нарушения чувствительности всех модальностей, а также сохранности коленных и ахилловых рефлексов. Неврологический дефицит оценивался через 1 год после перенесенного эпизода по специально разработанной шкале Hughes et al. и модифицированной шкале Ранкина. Все шкалы были валидизированы в РФ соответствующими комиссиями. Оценка эффективности проводимой патогенетической терапии проводилось у пациентов с ММН, СГБ, ХВДП. Проведенное лечение считалось эффективным, если уже на фоне терапии или сразу после было зафиксировано улучшение неврологического статуса с коротким периодом плато или его отсутствием. Терапия считалась не эффективной, если состояние больного продолжало ухудшаться несмотря на лечение. Эффект оценивался по результатам сравнения неврологического статуса (по шкалам MRC sum score)

3. **Нейрофизиологические методы исследования** (ЭМГ) электромиографы Keypoint Clinical System (фирма Medtronic, США) и Нейро МВП-4 (фирма Нейрософт, Россия) по стандартной методике. Исследование включало оценку проведения и характеристик вызванного моторного ответа при отведении с стандартных мышц кисти и стопы при стимуляции моторных волокон основных нервов – срединный, локтевой, малоберцовый, большеберцовый нервы с двух

сторон, сенсорный ПД с срединного и икроножного нервов, F-волна. Игольчатая ЭМГ выполнена по показаниям с целью регистрации спонтанной активности, определения топики поражения.

4. Генетические методы исследования включали в себя выявление дупликаций и делеций в гене RMR 22, поиск мутаций в гене GJB1 и MPZ. Исследование проводилось на базе Медико-генетического центра Российской Академии Наук под руководством заведующего отделением С.И. Куцева

5. Ультразвуковое исследование периферических нервов Для исследуемых групп был использован протокол, разработанный совместно с Наумовой Е.С. по аналогии с протоколом в исследовании Bohem et al, A.Grimm и S.Goodee включающий 28 измерений (10 измерений на руке и 4 измерения на ноге) площади поперечного сечения (ППС) срединного, локтевого, седалищного, малоберцового, большеберцового нервов и спинномозговых нервов C5-C7 на заданных участках тела. Для удобства изложения каждому уровню измерения присвоено буквенно-цифровое обозначение.

На всех этапах исследования использовался ультразвуковой сканер Sonoscape 20 pro (пр-во Китай), линейным датчиком 8-15 Mhz. Длина датчика составляет 50 мм.

Во всех случаях измерение ППС осуществлялось в ручном режиме с использованием аппаратной функции «Trace Shift» для каждого уровня измерения. Граница нерва определялась по гиперэхогенной границе нерва, определяемая исследователем при визуальном осмотре.

Интраневральная вариабельность (интраВ) расценивалась по следующей формуле:

ИнтраВ = ППС максимальная/ППС минимальная (в одном исследуемом нерве верхней конечности);

Интерневральная вариабельность (ИнтерВ) рассчитывалась по формуле:

ИнтерВ= ППС максимальная/ППС минимальная (среди всех нервов верхних конечностей с обеих сторон).

Качественная оценка проводилась по следующим параметрам:

1) выделение дифференцировки на фасцикулы (есть или нет визуально определяемая гиперэхогенная граница между изоэхогенными участками);

- 2) Есть или нет увеличение отдельных фасцикул по отношению к другим. Если размер одного или двух фасцикул превышает более чем в 2 раза размер остальных, то фасцикул считается увеличенный;
- 3) Внешний контур нерва (ровный или не ровный). Внешний контур нерва при продольном сканировании считается ровный, если имеет параллельный ход с контуром кожи, в остальных случаях – контур принимается как не ровный;
- 4) Эхогенность нерва определялась при помощи встроенного модуля программного обеспечения ImageJ, позволяющая выводить количественную градацию оттенка серого на выбранном участке нерва. Фасцикул рассматривался как гипоэхогенный в случае, если уровень серого уменьшался менее 50 Ед, гиперэхогенным если превышал 200 Ед;
- 5) Васкуляризация нерва оценивалась с помощью цветового доплеровского картирования. В норме нерв не имеет дополнительного доплеровского сигнала, также, как и окружающие его мышечная ткань. В случае если нерв имел усиленный доплеровский сигнал по отношению к окружающим тканям, то данная область рассматривалась как гиперваскуляризируемая.
- 6) Эластичность участка нерва оценивалась автоматически по коэффициенту деформации (КД) с помощью встроенного программного обеспечения при смещении и деформации нерва в ответ на механическую нагрузку (компрессия датчиком). Значение КД в месте констрикции сопоставлялось со значением коэффициента для неизмененного участка с другой стороны нерва на том же уровне.

В нервах ног проведен анализ структуры седалищного нерва в нижней трети бедра, общего малоберцового нерва и икроножного нервов. Для удобства в программу анализа структуры нервов выделено несколько типов изменения структуры нервов по признаку дифференцировки на фасцикулы и внешнего контура нерва. Для объективизации оценки дифференцировки на фасцикулы ПН использовался функция Plot Profile программного пакета ImageJ. Под УЗ-фасцикулом понимают участок между двумя точками линии (Plot Profile), которая

пересекает границу серой шкалы со значением 50 Ед. В случае, если размер этого участка больше на $\frac{1}{4}$, то фасцикул рассматривается как увеличенный.

5. МРТ плечевого сплетения с контрастным усилением в серии больных с диммунными полинейропатиями. Было проведено на томографе «Gyrosan Intera» (Philips) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с последовательностью PS 3 D 125/40 и 100/40 с толщиной среза 5 мм, и томографе «Discovery MR750» 3,0 Т (GE Healthcare). Использовалось контрастное усиление препаратом «магневист» для исследования плечевого и пояснично-крестцового сплетения. МРТ исследование проводилось в ЦКБ УДП РФ в отделении рентгеновской диагностики и томографии (руководитель отделения к.м.н. Крючкова О.В.).

6. Морфологическое исследование участка нерва, в связи с инвазивностью исследования, было проведено выборочно исключительно с целью верификации диагноза. Всего патоморфологическое исследование проведено 15 пациентам: ММН - 1, ТТР САП - 2; ФКПН -4; локальная гипертрофическая нейропатия (периневринома) – 8. В качестве контроля использованы результаты исследования нервных биоптатов нормального икроножного нерва, который использовался по показаниям в качестве донорского. Забор материала проведен нейрохирургами Новиковым М.Л. и Торно Т.Э. в условиях нейрохирургического отделения больницы СМП им Н.В.Соловьева. (руководитель центра нервов и параличей Новиков М.Л.) При патоморфологическом исследовании применен стандартный метод окраски Гематоксилин-Эозин, с целью обнаружения амилоидного белка применен метод окраса «Конго-красный». Исследование препаратов проведен на кафедре анатомии ЯГМУ под руководством профессора Т. А. Румянцевой.

Для анализа совокупности данных, полученных в процессе исследования использована специально разработанная программа, позволяющая суммировать и обрабатывать информацию в ходе измерения ППС нервов на разных участках, результатов стимуляционной ЭМГ, данных клинического осмотра, а также параметров вспомогательных тестов, разработано программное решение, позволяющее анализировать и структурировать полученные данные в автоматическом режиме

В программе реализованы следующие функции:

1. Автоматическое определение степени изменения ППС нервов в соответствии с установленной границей нормы для каждой возрастной группы.
2. Расчет промежуточных показателей – интраневральной вариабельности, интерневральной вариабельности, коэффициент асимметрии для плечевого сплетения, седалищного нерва, малоберцового нерва, отношение TN/SN.
3. Статистика реального времени в режиме одного клика – расчет корреляции основных сонографических (качественных и количественных), электрофизиологических и антропометрических показателей, пространственное соотношение сонографических изменений и блока проведения, соотношение полученных изменений с клиникой.
4. Возможность отображения результатов динамического наблюдения за пациентами на фоне проводимой патогенетической терапии по любому из интересующих показателей или по совокупности параметров.

Программа была написана на языке программирования C# и пакета Unity с реализацией через условного оператора проверки количественных данных на соответствие нозологической форме полинейропатий. Таким образом, разработанный программный продукт позволяет в режиме одного окна проводить анализ клинических, сонографических, электрофизиологических показателей при разных формах полинейропатий.

Статистический анализ полученных данных

Все математические расчеты, необходимые для написания настоящей работы, проводились автором самостоятельно на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Office Excel 2003», «Биостат» и прикладной медицинской статистической программы «STATISTICA». Количественные параметры в работе представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения, медианы, 5-го и 95-го перцентилей и минимального (Min) и максимального (Max) значений, проводился расчет коэффициента корреляции Спирмена и Пирсона в зависимости от характера распределения выборки. Достоверные различия между двумя независимыми переменными определялись для параметрических методов с применением критерия Стьюдента, для не параметрических данных с применением критерия Манна-Уитни (U-тест).

Соответствие критериям для нормального распределения выборки оценивалось с помощью теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилке. Для выборок с нормальным распределением проводился метод однофакторного дисперсионного анализа для оценки взаимосвязи между несколькими независимыми переменными и одним ортогональным фактором. Для поиска воспроизводимости полученных данных был применен метод внутриклассовой корреляции. При проведении статистического анализа полученных результатов цифровые материалы объединяли в динамические ряды, которые анализировали по их основным показателям. При этом различия считали достоверными при 95%-ом пороге вероятности ($p < 0,05$).

При проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов учитывали современные международные требования к предоставлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях на соискание ученой степени.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полинейропатии представляют сложную диагностическую проблему. Диагностическую сложность составляют пациенты с прогрессирующим течением ХВДП и НМСН 1 типа. Развитие болезни с рождения характерно только для наследственных нейропатий, в то время как ХВДП имеет течение с определенного периода жизни. Однако не всегда анамнестические данные могут однозначно дифференцировать эти состояния между собой. Для НМСН характерно формирование контрактур ахилловых сухожилий, гипотрофии коротких мышц стопы с формированием «полой стопы», не характерное для ХВДП. В таблице приведены результаты сравнения между НМСНАД типом, НМСН1Х, НМСН2А типами с группой пациентов с ХВДП (таблица 2).

Таблица 2 Сравнительный анализ между НМСН и ХВДП

Признаки	НМСНАД	НМСН1Х	НМСН2А	ХВДП
	Осмотр			
Рефлексы	-	+/-	-	+/-
Проксимальная слабость (MRC)	4,23±1,43	4,52±2,1	3,05±0,21	3,28±0,32
Дистальная слабость	3,21±0,31	3,94±0,87	2,82±1,02	3,76±1,24

(MRC)				
НДС	21,2±2,08	23,2±3,12	27,4±8,2	26,1±2,07
	ЭМГ			
СРВ n.med (м/с)	23,2±9,0	38,2±5,2	0	32,8±4,3
СРВ n.tib (м/с)	20,7±6,9	30,1±4,4	0	25,9±5,9
А ответа n.med (мВ)	2,5±1,9	2,5±1,8	0	3,8±1,9
А ответа n.tib (мВ)	1,4±0,1	4,6±0,5	0	3,8±1,9
Сенсорный ответ	-	-	-	-
	УЗИ			
ППС MN1/MN2/MN3 (мм ²)	19,4±2,3	8,8±2,3	5,3±1,1	9,8±4,1
	20,6 ±1,8	12,1±1,6	7,5±0,2	10,2±1,1
	22,9±1,4	7,5±2,2	6,5±0,3	13,4±10,9
ППС C5/C6/C7 мм ²	14,7±2,4	11,4±2,4	6,3±0,2	9,3±2,8
	21,9±3,8	16,5±2,4	7,3±2,1	13,4±1,6
	20,1±2,7	14,6±2,3	8,3±0,3	14,2±3,4
Проксимальное распределение ППС	-	+	-	+/-
Генерализованное увеличение ППС	+	-	-	+
Отсутствие изменений ППС	-	-	+	-
Тип изменения структуры нервов	2А – 100%	2А-100%	-	2А- 31% 2Б – 56% ¹ 1- 13%

¹ – p<0,001 – достоверные различия в частоте 2Б типа.

Таким образом, согласно полученным данным у пациентов с ХВДП характерно генерализованное увеличение ППС нервов, сопоставимое с увеличением ППС при НМСН, выраженность моторного дефицита дистальной и проксимальной мускулатуры также было сопоставимо между этими двумя формами с достоверно большей выраженностью слабости при НМСН 2А типа. Оказалось, что при равных количественных показателях ППС при наследственной и дизиммунной нейропатии выявлены различия в типах перестройки структуры

нервов: при ХВДП характерен 2А и 2Б типы с преобладанием 2Б типа до 56%, в то время как при НМСНАД и X-сцепленным наследованием характерен 2А тип во всех представленных наблюдениях. Таким образом, типология перестройки фасцикулов в нерве, позволяет дифференцировать наследственную и дизиммунную нейропатию между собой.

Дифференциальный диагноз между пациентами с ОВДП (n=12) и случаями ХВДП с острым началом, среди которых острое развитие симптоматики было верифицировано в результате проспективного наблюдения (n=2) при первоначально установленном диагнозе ОВДП и регистрацией последующего обострения, является очень важным. Исключительную ценность также представляет анализ ретроспективных наблюдений (n=11), где острое начало развития болезни верифицировано по результатам медицинской документации, что позволяет рассматривать эти наблюдения как формы ХВДП с ремиттирующим течением. Пациенты с ОВДП рассмотрены также проспективно через 3 и 6 месяцев после обострения. Такое разделение позволяет рассмотреть основные клинические и инструментальные различия этих двух нозологий на разных сроках болезни (таблица 3).

Таблица 3. Сравнение клинико-инструментальных характеристик пациентов с ОВДП и ХВДП с острым началом (критерий Стьюдента для выборки с нормальным распределением признака)

	Острый период		Вне обострения	
	ОВДП	ХВДП	ОВДП	ХВДП
	Неврологический осмотр			
Рефлексы	-	-	+/-	-
Проксимальная слабость (MRC)	4,12±0,34	3,76	4,79±0,11	3,28±0,32
Дистальная слабость (MRC)	4,31±0,32	4,78	4,82±2,1	3,76±1,24
НДС	29±1,58	26,1	34,3±3,2	26,1±2,07
	ЭМГ			
СРВ n.med (м/с)	29,1±2,04	31,3	23,2±9,04	32,8±4,3
СРВ n.tib (м/с)	28,7±6,94	29,6	23,7±6,94	25,9±5,9

А ответа n.med (мВ)	3,4±2,1	4,2	2,45±1,96	3,8±1,9
А ответа n.tib (мВ)	4,2±3,3	3,6	1,42±0,13	3,8±1,9
Сенсорный ответ	-	-	-	-
	УЗИ			
ППС MN1/MN2/MN3 (мм ²)	6,8±2,1 ²	13,5 ²	4,1±1,2 ³	12,0±3,0 ³
	8,2±1,1	12,1	6,7±2,3 ⁴	14,0±3,6 ⁴
	13,4±10,9 ¹	14,2	7,4±3,3 ¹	19,4±3,7
ППС C5/C6/C7 мм ²	7,3±2,8	5,2	8,7±4,4	11,0±3,4
	6,4±1,6	7,5	9,5±6,8	13,8±4,8
	10,2±3,4	17,4	8,1±4,9	11,9±2,9
Проксимальное распределение ППС	+	+/-	Нет	-
Генерализованное увеличение ППС	-	+	Нет	+
Отсутствие изменений ППС	-	-	+	-

¹ p=0,0355 (t=5,23) – сравнение между ОВДП в первые 4 недели и через 3 мес;

² p=0,0411 (t=4,32) – сравнение между ОВДП и ХВДП с острым началом в острый период.

³ – p=0,0023 (t=6,12) – сравнение между MN1 уровнем у пациентов с ХВДП и ОВДП через 3 мес от развития заболевания.

⁴ – p=0,0032 (t=5,80) – сравнение между уровнем MN2 у пациентов с ОВДП через 3 мес от момента обострения и пациентами с ХВДП.

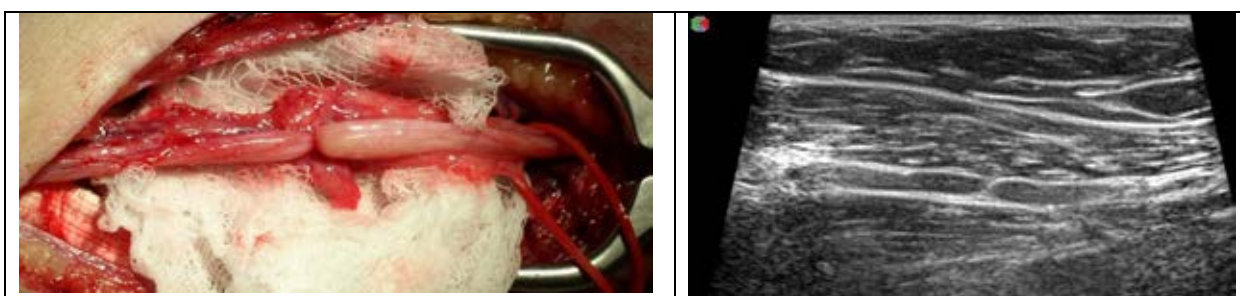
Таким образом, в ходе исследования не получено достоверной разницы в выраженности неврологического дефицита проксимальной и дистальной мускулатуры, электрофизиологических данных у пациентов с ХВДП с острым началом и ОВДП при исследовании в острый период. Единственное различие между этими группами было отмечено в количестве вовлеченных уровней: при ХВДП с острым началом были характерны генерализованные изменения нервов как в проксимальном так и в дистальном отделе, которые были заметны в остром периоде и сохранялись через 3 мес от момента развития заболевания, в то время как для пациентов с ОВДП – преимущественно проксимальное распространение

изменения ППС, которое регрессировало к 3-м месяцам течения заболевания. Таким образом, одним из специфичных признаков, позволяющих в ранний период дифференцировать случаи ХВДП с острым началом и ОВДП, будет оценка величины ППС в дистальных отделах срединного и локтевого нервов.

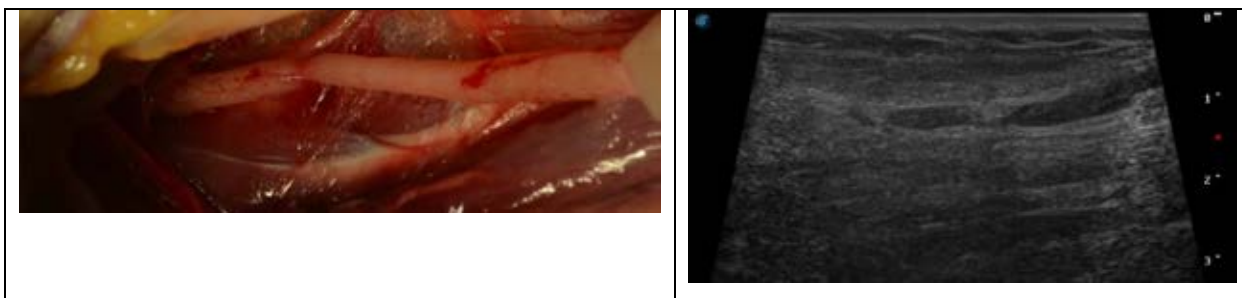
В ходе динамического наблюдения обнаружено сохранение увеличения ППС у пациентов с ХВДП на всех исследуемых уровнях в отличие от пациентов с ОВДП, что также позволяет использовать это в качестве усиливающего критерия в дифференциальном диагнозе этих состояний. ХВДП с острым началом – это вариант дебюта болезни. При анализе клинической картины пациентов обнаружено два варианта дебюта, которые не влияют на определение варианта последующего течения.

Фокальные изменения при ДН. В ходе нашего исследования проведено описание 13 случаев обнаруженных изолированных фокальных изменений периферических нервов по типу фокальной констрикции периферического нерва (ФКПН) у пациентов с вялым парезом, причем обычно в руке (рисунок 1). В связи с чем возникла необходимость введения термина фокальности. **Фокальные изменения** – это изменение качественных и количественных характеристик периферических нервов, не выходящее за пределы одного сегмента конечности. Клинический ретроспективный анализ случаев с ФКПН показал, что всех пациентов объединяет внезапное развитие выраженного нейропатического болевого синдрома в области плеча, с последующим или одновременным моторным дефицитом вплоть до паралича, что с большой вероятностью ставит вопрос о наличии у них отдельного нозологического варианта.

Рисунок 1. Пример сонографического и макроскопического сопоставлений участка констрикции периферического нерва (ФКПН).



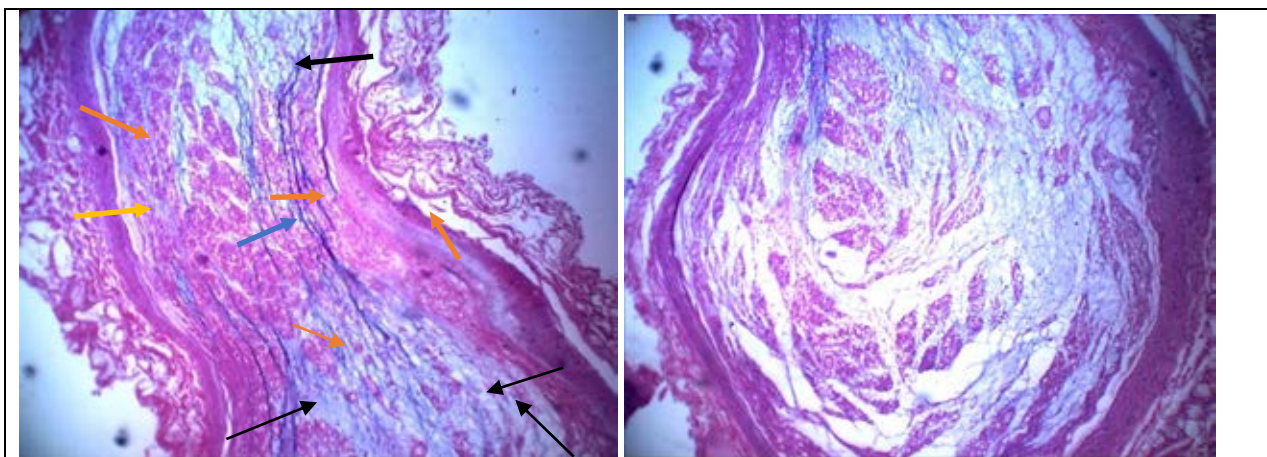
А. Макроскопическая картина ФКПН и УЗИ локтевого нерва в верхней трети предплечья



Б. Макроскопическая картина ФКПН и УЗИ мышечно-кожного нерва в средней трети плеча

Показанные нами и другими исследователями при патоморфологическом исследовании участка констрикции признаки фиброза, отека коллагеновых волокон, с наличием лимфоцитарной клеточной инфильтрацией согласуется с теорией иммунной воспалительной реакции (рисунок 2).

Рисунок 2. Микропрепарат участка констрикции мышечно-кожного нерва.



Стрелки: оранжевая – клеточная инфильтрация из лимфоцитов и гистиоцитов; черная - фиброз с участками включения нервных волокон и набухших коллагеновых волокон; синяя - веретеновидные коллагеновые и эластичные волокна. Увеличение x 200, окраска гематоксилином и эозином

УЗ сканирование области ФКПН при эластографии обнаружило увеличение КД, что также свидетельствует о снижении эластичности анализируемого участка нерва. Подобный подход к анализу участка констрикции описан впервые. УЗИ периферического нерва является информативным инструментальным методом диагностики ФКПН. Полученные в ходе нашего исследования данные эластографии и гистологического исследования участка констрикции нерва согласуются с обсуждаемой в литературе теорией о локальном воспалительном процессе в месте сужения с потерей эластичности за счет фиброза этого участка, что создает условия для последующего механического скручивания нерва.

В ходе исследования проведен расчет чувствительности и специфичности метода при наследственных и дизиммунных полинейропатиях. В ходе произвольной выборки у 3-х пациентов с ММН количественные характеристики соответствовали нормальным значениям, у одного пациента с ХВДП, 3-х пациентов с ОВДП, у 5 пациентов с НА. Оценивалась чувствительность и специфичность измерений отличных от нормы (Таблица 4).

Таблица 4 Чувствительность и специфичность измерения ППС при разных формах дизиммунных полинейропатий

Форма ДН	Чувствительность	Специфичность
ОВДП	75%	91,7%
ОМАН	0%	0%
ОМСАН	83%	67,7%
ММН	88%	84%
ХВДП	95,7%	95%
НА	66,7%	73,4%
Итого	85,0%	82,3%

Таким образом, наибольшая чувствительность (доля болеющих людей в обследованной выборке) метода УЗИ периферических нервов была зарегистрирована для ОМСАН (обнаружение увеличенных икроножных нервов с минимальным изменением плечевого сплетения), ХВДП – диффузное увеличение ППС всех исследуемых нервов, ММН – асимметричное проксимальное увеличение ППС плечевого сплетения и проксимальных сегментов периферических нервов. Наибольшая специфичность (т. е. способность не давать ложно-положительных результатов) у пациентов с ХВДП и ОВДП, а также при ММН, меньше при ОМСАН и НА. Метод УЗИ не чувствителен в диагностике ОМАН. Общая чувствительность метода при ДН – 85%, специфичность – 82,3%.

Аналогичным образом проведен расчет чувствительности и специфичности при наследственных нейропатиях (рис 5).

Таблица 5. Чувствительность и специфичность УЗИ при наследственных нейропатиях.

	Чувствительность	Специфичность
НМСН АД	89,1%	96,3%
НМСН 1Х	78,9%	75,7%
НМСН 2А	0%	0%
ННСПС	45,2%	67,3%
Итого	71%	79,3%

Таким образом, наибольшая чувствительность и специфичность определена для пациентов с НМСН АД, наименьшая для ННСПС в виде ограниченности изменений. Суммарно для пациентов с наследственными полинейропатиями чувствительность составляет 71%, специфичность 79,3%.

Особенностью клинической картины рассматриваемых форм ДН у детей было преимущественно проксимальное распространение мышечной слабости и гипотрофий, наличие ремиттирующего течения в случае ХВДП. При этом аксональные и демиелинизирующие формы СГБ по распределению слабости и течению у детей не отличимы от взрослых. Из 27 взрослых исследуемых пациентов с СГБ в 55%(n=15) были остаточные моторные и/или сенсорные симптомы, оцениваемые субъективно исследователем путем опроса пациента. У детей их количество было значительно меньше (из 18 обследованных детей в 22%(n=4) имели остаточные симптомы). Результаты оценки по шкале Hughes и модифицированной шкале Ранкина приводится в таблице 6.

Таблица 6. Динамика шкалы Hughes et al и модифицированной шкалы Ранкина в оценке восстановления моторного дефицита при разных формах СГБ.

Формы СГБ	Острый период	Через 1 год	
	M[Mo:Me]		
	Hughes et al	Hughes et al	Ранкин
Взрослые (27)			
ОВДП	3,2 [3,1:3]	0,3 [0,2:0]	1,1 [1,0:1]
ОМАН	3,7 [4,1:4]	0,5 [0,3:0]	0,7 [0,8:0]
ОМСАН	3,6 [3,6:4]	1,1 [1,0:1]	1,2 [1,1:1]
Легкая степень	3,1 [3,0:3]	0,7 [0,7:1]	0,3 [0,2:0]

Средняя степень	3,9 [4,1:3]	0,8 [0,7:0]	0,2 [0,1:0]
Терапия ВВИГ	3,8 [4,0:4]	0,2 [0,2:0]	0,3 [0,2:0]
Плазмаферез	3,7 [3,9:4]	0,8 [0,9:1]	0,4 [0,3:0]
Дети (n=18)			
ОВДП	3,0 [2,9:3]	0,2 [0,1:0]	0[0:0]
ОМАН	4,4 [4,2:4]	0,3 [0,2:0]	0,1[0,1:0]
ОМСАН	4,5 [4,3:4]	0,4 [0,3:0]	0,2[0,1:0]
Легкая степень	2,4 [2,2:2]	0,1 [0,1:0]	0[0:0]
Средняя степень	4,5[4,1:4]	0,7 [0,4:1]	0,2[0,1:0]
Терапия ВВИГ	4,2 [4,1:4]	0 [0:0]	0 [0:0]
Плазмаферез	3,6 [3,7:3]	1,0 [1,1:1]	0,7 [0,5:0]

Пациенты, получающие ВВИГ имели значительно более благоприятный исход по оцениваемым шкалам, чем на фоне плазмафереза. Также пациенты, которые имели легкую степень течения и более низкий уровень значения шкал в острый период имели более полное восстановление в сравнении с течением средней степени тяжести и большим неврологическим дефицитом.

Нами проведено динамическое проспективное наблюдение за изменением клинических, электрофизиологических и сонографических показателей на фоне общепринятой патогенетической терапии ВВИГ при ММН, ХВДП, ОВДП, ОМАН; ГКС при ХВДП. В ходе проспективных и ретроспективных наблюдений показана хорошая положительная динамика моторного и сенсорного дефицита при ММН, ХВДП и ОВДП на фоне терапии ВВИГ, что позволяет оценивать эффективность этого метода терапии по улучшению клинических проявлений (Таб 7, 8). Пациенты, не получающие терапию в случае с ХВДП, имели медленную прогрессию симптомов моторного дефицита, при ОВДП регресс симптомов наступал более полно на фоне терапии ВВИГ, в случае терапии только плазмаферезом с минимальными резидуальными изменениями (Таб 7). При динамических ЭМГ исследованиях на фоне лечения для подтверждения улучшения во всех наблюдаемых нами случаях получена клинико-нейрофизиологическая диссоциация, затрудняющая оценку результатов.

Таблица 7. Динамика ППС у пациентов с СГБ на фоне терапии

Уровень		До терапии	1 мес	3 мес	6 мес
		ОВДП (плазмаферез) n=4			
Плечевое (C5/C6/C7)	сплетение	8,4[7,5:9,2]/	8,1[7,2:9,5]/	8,1[7,4:9,4]/	8,0[7,1:9,2]/
		9,9[8,3:10,9]/	8,3[7,2:9,5]/	7,9[7:9,1]/	7,6[6,9:8,2]/
		12,2 [9,3:15]	9,0[8,2:10,3]	8,5[7,1:9,2]	8,5[6,5:9,1]
Срединный (Mn1/MN2/MN3)	нерв	8,2[7,3:10,1]/	7,8[6,9:8,2]/	7,9[7,1:9,2]/	7,6[6,8:9,1]/
		7,4[6,1:9,5]/	6,7[5,8:7,4]/	6,5[7,3:8,6]/	5,9[4,5:6,7]/
		11,9[8,9:13,1]	8,1[7,2:9,6]	7,8[6,8:8,2]	8,5[7,5:9,1]
		ОВДП (ВВИГ + плазмаферез) n=3			
Плечевое (C5/C6/C7)	сплетение	9,5[8,1:12,2]/	8,2[7,2:11,3]/	8,2[7,4:9,1]/	8,3[7,5:9,3]/
		9,9[8,4:11,9]/	7,3[7,1:8,5]/	7,7[6,9:8,4]/	7,2[6,7:8,4]/
		14,2[10,3:17,1]	7,8[6,9:8,6]	7,9[6,7:8,5]	8,1[7,3:8,9]
Срединный (Mn1/MN2/MN3)	нерв	8,5[7,3:9,1]/	8,4[7,9:8,3]/	8,5[7,9:9,4]/	7,3[6,8:8,5]/
		9,5[7,3:7,2]/	7,1[6,8:8,4]/	7,2[6,8:8,5]/	8,2[7,1:8,4]/
		16,2[13,2:18]	12,1[10,1:15]	10,1[8,1:9,7]	8,5[7,2:9,1]

Таблица 8. Динамика количественных сонографических показателей на фоне патогенетической терапии ХВДП.

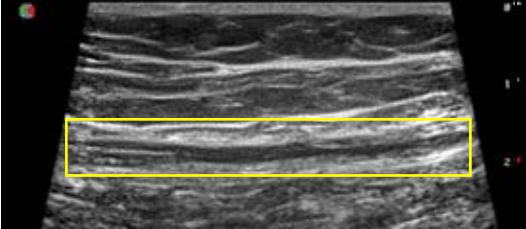
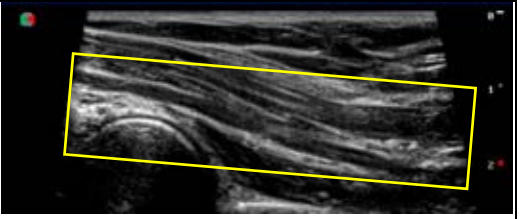
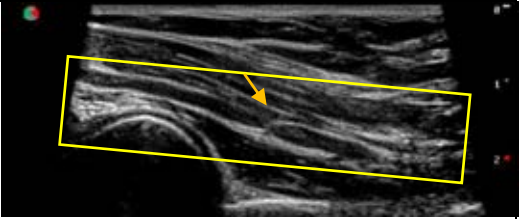
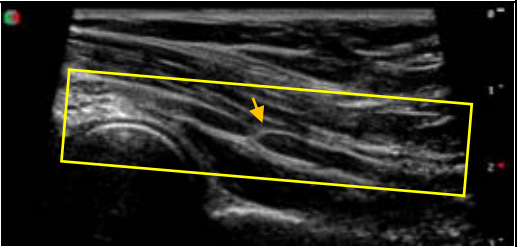
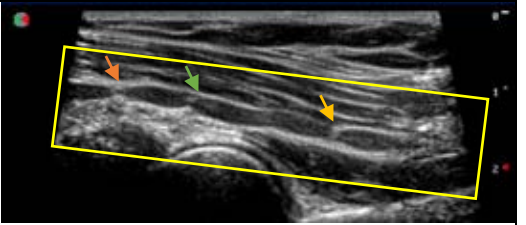
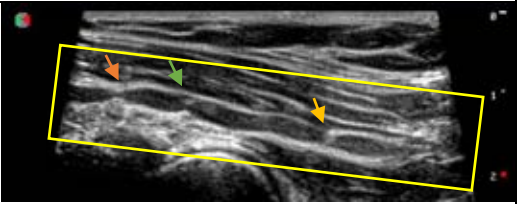
Уровень		До терапии	3 мес	6 мес	12 мес
		ХВДП (ВВИГ) n=7			
Плечевое (C5/C6/C7)	сплетение	13,5[7,5:9,2]/	10,1[8,2:13,5]/	9,2[7,3:12,4]/	12,0[8,1:9,2]/
		18,9[8,3:10,9]/	15,6[10,2:12,5]/	8,2[8,2:11,6]/	13,6[7,9:14,2]/
		21,2 [9,3:15]	14,0[8,2:17,3]	7,2[9,1:14,1]	15,5[12,5:18,3]
Срединный (Mn1/MN2/MN3)	нерв	14,1[7,3:10,1]/	9,8[6,9:8,2]/	8,9[7,1:10,2]/	7,9[7,1:9,3]/
		9,8[6,1:9,5]/	9,7[5,8:7,4]/	8,5[7,3:12,6]/	8,9[6,8:9,7]/
		16,6[8,9:13,1]	13,1[7,2:9,6]	11,8[8,8:13,2]	10,5[8,5:12,1]
		ХВДП (ГКС) n=3			
Плечевое (C5/C6/C7)	сплетение	16,5[8,1:12,2]/	8,2[7,2:11,3]/	8,2[7,4:9,1]/	8,3[7,5:9,3]/
		19,9[8,4:11,9]/	7,3[7,1:8,5]/	7,7[6,9:8,4]/	7,2[6,7:8,4]/
		22,2[10,3:17,1]	7,8[6,9:8,6]	7,9[6,7:8,5]	8,1[7,3:8,9]
Срединный (Mn1/MN2/MN3)	нерв	11,5[7,3:14,1]/	9,8[8,6:12,3]/	8,5[7,9:9,4]/	7,3[6,8:8,9]/
		10,5[7,3:12,2]/	9,7[6,8:11,4]/	7,2[6,8:8,9]/	8,2[7,1:9,6]/
		24,2[19,2:28]	19,4[10,1:22,2]	16,1[12,7:19,4]	13,5[7,2:15,1]

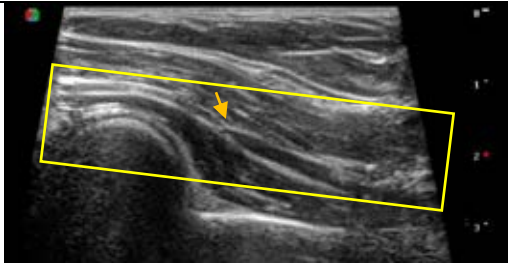
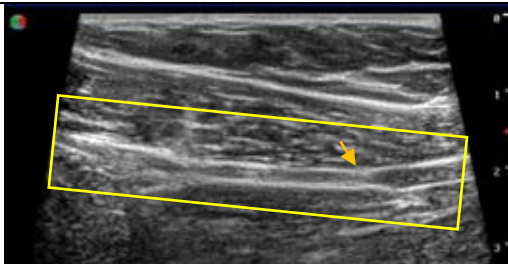
Выявляемые с помощью метода УЗИ увеличение ППС ПН при исследуемых формах ДН на разных уровнях имели нормализацию величин до уровня здоровых испытуемых в случае регулярной терапии ВВИГ в адекватных дозах. Восстановление ППС в случаях с ХВДП на фоне терапии ГКС в сравнении с ВВИГ было представлено плавным медленным, но более стойким характером нормализации количественных параметров.

У пациентов с ММН на фоне регулярной патогенетической терапии ВВИГ зарегистрировано восстановление моторного дефицита вплоть до полной редукции мышечной слабости с одновременным уменьшением ППС. В случае отмены терапии в наблюдаемых нами случаях было отмечено ещё большее ухудшение моторного дефицита, чем на этапе до лечения и пропорциональное увеличение ППС проксимальных отделов длинных нервов рук более выраженное, чем до начала терапии. Степень уменьшения и стойкость изменений была тем более выражена, чем более строго соблюдалась схема дозирования и интервал введения ВВИГ. Зарегистрировано также изменение качественных характеристик нервов с исчезновением 1 типа. У пациентов, не получавших лечение, была зарегистрирована тенденция медленной прогрессии моторного дефицита вместе с пропорциональным увеличением ППС, что согласуется с характером течения заболевания. Электрофизиологические показатели не изменялись на фоне всего периода наблюдения у всех больных и характеризовались персистированием БП на фоне медленного уменьшения амплитуды моторного ответа, связанного с субатрофией коротких мышц кисти.

Представлен случай проспективного наблюдения за пациенткой с острой болевой мононейропатией лучевого нерва, где по результатам УЗИ исследования обнаружен феномен ФКПН и прослежена его эволюция во времени (Таб 9).

Таблица 9 Клинико-сонографические изменения у пациентки Е. 29 лет с феноменом фокальной констрикции периферического нерва на разных сроках наблюдения.

№	Дни	Боль	ECR	ExI	EDC	Диаметр нерва *** Мм	Ultrasound Imagine (положение датчика +/- 1,5 см по латеральной поверхности локтевого сгиба, стрелка указывает участок ФКПН)
		ВАШ	(British Medical Research Concl)				
1	3	8-6*	M0	M0	M0	2,5	
2	16	8-6*	M0	M0	M0	2,6	
3	30	6-4**	M1	M0	M0	2,7/2,6	
4	49	5**	M2	M1	M0	3,1/3,3	
5	57	4**	M4	M1	M1	3,2/3,3	
6	79	1**	M4	M1	M1	3,2/3,1	

7	278	0	M4	M3	M2	1,6/1,4	
8	371	0	M4	M3	M2	1,6/1,3	

Впервые проведено проспективное наблюдение за пациенткой с острой болевой мононейропатией лучевого нерва, продемонстрировавшее отсроченное формирование констрикции от момента появления болевого синдрома и эволюцию феномена ФКПН во времени с формированием множественных участков констрикции на 52 сутки от момента развития болевого синдрома.

Клиническая картина таких форм полинейропатий как ММН, ОМАН, НА требует проведения дифференциальной диагностики с болезнью мотонейрона. Регистрация достоверного блока проведения при ММН не всегда осуществима при его проксимальном расположении или наличия анастомозов, а также в случае падение амплитуды дистального ответа меньше 1 мВ. В то же время падение амплитуды проксимального ответа возможна в том числе при болезни мотонейрона. Клиническая картина, заключающаяся в атрофии коротких мышц кисти, может с одинаковой выраженностью наблюдаться при ОМАН, ММН и БДН, также, как и фасцикуляции. Редкие случаи несоответствие диагноза у пациентов с НМСН2А типом были связаны с неправильно собранными анамнестическими данными и не рассматривались в обсуждении. В таблице приведены основные клинические, электрофизиологические и сонографические признаки при сравниваемых формах полинейропатий (Таб 10).

Таблица 10 Сравнительная клинико-инструментальная характеристика пациентов с БДН, ММН, НА и ОМАН (сравнение t-критерий Стьюдента)

Признак	БДН	ММН	НА	ОМАН
	Осмотр			
Атрофии коротких мышц кистей %(n)	93,3(14)	100(25)	26,6(4)	83(5)
Атрофия плечевого пояса %(n)	80 (12)	52(13)	80(12)	33(2)
Атрофия мышц голени	66,6(10)	48(12)	13,3(2)	100(6)
Атрофия мышц бедра	33,3(5)	8(2)	26(4)	33(2)
Фасцикуляции	+	+	-	+/-
Рефлексы	++	+/-	+	-
Слабость мышц рук (MRC)	3,5±0,8	3,7±0,7	4,3±1,4	3,5±0,8
Слабость мышц ног (MRC)	4,1±0,5	4,8±1,1	4,7±2,1	4,1±0,5
Прогрессирующее течение	+	+	-	-
ЭМГ				
Сенсорный ПД	+	+	+	+
А моторного ответа n.med (мВ)	2,18±1,2	4,32±2,4 ²	3,89±1,22	1,09±0,17 ²
СРВ n.med	49,2±3,7	53,1±4,2	50,1±2,2	50,1±2,2
А моторного ответа n.tib	3,21±2,3	7,2±3,5 ¹	5,1±4,2	0,9±0,2 ¹
УЗИ				
ППС (MN1/MN2/MN3) мм ²	6,3±1,8	9,5±3,2	6,7±1,8	8,2±3,8
	5,7±0,9 ³	9,1±2,7 ³	6,7±1,9	9,8±3,8
	5,2±0,2 ³	17,3±6,4 ³	7,9±1,9	10,8±4,9 ³
ППС (UN1/UN2/UN3) мм ²	3,5±0,7	6,0±2,0	4,3±1,4	5,1±1,2
	3,8±1,1 ⁴	8,5±3,9 ⁴	4,5±1,3	5,3±1,4
	4,1±0,9 ^{4,6}	13,3±5,8 ⁴	6,2±1,6	8,7±7,3 ⁶
ППС (C5/C6/C7) мм ²	4,2±0,9	8,7±4,4	4,9±1,5	6,7±4,3
	6,7±1,3 ⁵	15,9±10,8 ⁵	7,5±2,0	7,5±1,7
	7,3±1,7 ⁵	17,1±6,3 ⁵	9,3±2,6	8,3±1,2
Тип изменения нервов	Норма	Тип 1	Норма	Норма

1. p=0,0041 различия между ММН и ОМАН амплитуда n.medianus
2. p=0,389 различие между ММН и ОМАН амплитуда n.tibialis
3. p<0,05 различия ППС n. medianus между БДН и ММН, а также с ОМАН для уровня MN3

4. $p < 0,01$ различия ППС локтевого нерва между ММН и БДН
5. $p < 0,05$ различия ППС спинномозговых нервов плечевого сплетения между пациентами с БДН и ММН.
6. $P = 0,041$ различия ППС между UN3 у пациентов с БДН и ОМАН

Для пациентов с НА характерно преимущественно проксимальное распространение гипотрофий, при ММН и ОМАН гипотрофии были распространены преимущественно дистально. У пациентов с БДН гипотрофии с примерно равной частотой были распространены как проксимально так и дистально. Электрофизиологические показатели амплитуды и скорости не различаются между собой в исследуемых группах пациентов, но при ММН регистрируется блок проведения. Обнаружены достоверные различия в количественных показателях ППС срединного, локтевого нервов в проксимальных отделах (2 и 3 точки) и спинномозговых нервов плечевого сплетения у пациентов с ММН и БДН, что позволяет использовать этот показатель в дифференцировке этих состояний между собой. При исследовании срединного и локтевого нервов на уровне плеча обнаружены достоверные различия между БДН и ОМАН, но различий в ППС спинномозговых нервов плечевого сплетения не выявлено.

По результатам УЗ-оценки периферических нервов у пациентов с ННСПС обнаружено локальное увеличение ППС, выходящее за пределы анатомически узкого канала в клинически вовлеченном нерве с мягким неспецифическим увеличением ППС во всех остальных нервах (не более 30% от границы нормы). Результаты измерения ППС измененных нервов у пациентов с ННСПС представлены в таблице 11.

Таблица 11. Сонографические изменения при ННСПС

Уровень	ППС мм ²	Эхогенность	Комментарий
РВ (n=3)	C5 – 13/7/5 C6 – 11/9/7 C7 – 9/11/10	Не изменена	Стволы плечевого сплетения в межлестничном и косто-клавикулярном промежутках
PN (n=5)	14 [12:19]	Снижена	Гипоэхогенное утолщение общего малоберцового нерва с уровня подколенной ямки, без дифференцировки на фасцикулы

RN (n=3)	8/12/11	Не изменена	На уровне средней трети плеча до бифуркации на поверхностную и глубокую ветви
UN (n=2)	14/18	Снижена	От проксимального утолщения на уровне кубитального канала до уровня ножек FCU
MN (n=2)	14/23	Не изменена	В среднем сегменте карпального канала до общего удерживателя сгибателей запястья

PN – малоберцовый нерв; **PB** – Плечевое сплетение; **MN** – срединный нерв; **RN** – лучевой нерв; **UN** – локтевой нерв.

Таким образом, результаты анализа полученных изображений нервов свидетельствуют о выходе границ утолщений за пределы анатомических туннелей. Сниженная экзогенность нерва определена у локтевого и малоберцового нервов локально в месте прохождения последними анатомически узкого канала.

На основе полученных данных комплексного клинического, электрофизиологического и сонографического обследования предложен алгоритм диагностики разных форм полинейропатий с комплексным клинико-инструментальным подходом, который позволяет решить научную проблему выделения фенотипически схожих форм наследственных и дизиммунных нейропатий. Преимуществом алгоритма также является определение цели электрофизиологического и сонографического исследования на каждом этапе диагностики полинейропатии.

ВЫВОДЫ:

1. Демиелинизирующие аутоиммунные хронические и демиелинизирующие наследственные периферические neuropatii характеризуются сходными неспецифическими изменениями основных нейрофизиологических параметров (увеличение латентности и дисперсии М-ответа, снижение скорости проведения), а также сопоставимыми количественными сонографическими характеристиками (ППС, ИнтраВ). Качественные изменения периферических нервов при УЗИ позволяют достоверно дифференцировать ХВДП и НМСН 1 типа: для приобретенных аутоиммунных neuropatii характерно увеличение ППС за счет отдельных фасцикулов, прослеженных на разных уровнях сканирования, а также визуализация неровного внешнего контура нерва; при НМСН 1 типа обнаруживается увеличение ППС за счет всех фасцикулов, при том что контур нерва остается ровным.
2. ОВДП и ХВДП с острым началом на ранних этапах развития (до 1 месяца от начала болезни) не различимы по клинико-электрофизиологическим параметрам и значениям количественных параметров ППС. Однако у пациентов с ХВДП выявлены достоверно большие величины ППС в дистальных участках нервов в сравнении с пациентами с ОВДП, а также при динамическом исследовании пациентов с ОВДП восстановление моторных функций сопровождается нормализацией ППС нервов, в то время как при ХВДП с острым началом количественные и качественные сонографические изменения нервов персистируют и не достигают нормальных значений.
3. Общая чувствительность метода УЗИ по предложенному протоколу в диагностике ДН 85%, для демиелинизирующих наследственных neuropatii 71%; специфичность для ДН – 82,3%, для наследственных neuropatii – 79,3%.
4. В отличие от взрослых, ХВДП у детей характеризуются преимущественно слабостью проксимальных мышц конечностей, а также ремитирующим течением, в то время как демиелинизирующие и аксональные формы СГБ по распределению слабости и течению у детей не отличимы от взрослых. В отличие от взрослых, в периоды ремиссии у детей электрофизиологические параметры достоверно чаще восстанавливаются до нормальных значений ($p < 0.05$), при том

что основные сонографические параметры достоверно не меняются, что подтверждает хронический характер аутоиммунного поражения.

5. При рассматриваемых дизиммунных нейропатиях (ОВДП, ХВДП, ММН) на фоне патогенетической терапии (ВВИГ, ГКС, плазмаферез) УЗИ периферических нервов выявило обратимость изменений количественных параметров ППС. При ОВДП отмечается нормализация ППС на всех уровнях измерения; при ХВДП и ММН наблюдается уменьшение выраженности изменений, но при этом нормализация отмечается лишь на отдельных уровнях.

6. При соблюдении условий адекватной терапии при динамическом УЗИ у пациентов с ХВДП и ММН положительные сонографические изменения приобретают устойчивый характер, но при эксацербации процесса ППС нервов вновь начинает увеличиваться. При этом сонографические изменения предшествуют клиническому ухудшению, что позволяет использовать динамическое УЗИ периферических нервов в качестве инструментального маркера обострения болезни.

7. Все случаи БАС в дебюте с асимметричным двигательным дефицитом необходимо дифференцировать с фенотипически сходной ММН, особенно в случаях, когда имеется сомнение в наличии блоков проведения. Использование УЗИ периферических нервов позволяет диагностировать ММН по характерному паттерну: асимметричное проксимальное увеличение ППС с потерей дифференцировки на фасцикулы, не встречающееся при БАС.

8. Проведенные клинико-морфологические сопоставления при феномене фокальной констрикции периферического нерва по типу «песочных часов» позволяют рассматривать данное состояние как фокальный аутоиммунный процесс с характерной клинической картиной одновременного развития болевого синдрома и пlegии в зоне иннервации одного нерва при любой его локализации.

9. Оптимальным диагностическим сроком обнаружения феномена фокальной констрикции периферического нерва является период от 1 до 3 месяцев от момента клинической манифестации болезни, при этом после 9 месяцев ФКПН приводит к уменьшению ППС дистального отрезка нерва на всем протяжении.

10. У пациентов с ННСПС фокальное изменение ППС в клинически вовлеченных нервах выходит за границы анатомически узких туннелей.

11. Впервые на основе клинико-инструментальных данных разработан оптимальный алгоритм диагностики у пациентов с предполагаемыми наследственными и дизиммунными нейропатиями, позволяющий определять пространственную организацию изменений периферических нервов при разных формах нейропатий, а также оценивать динамику изменений во времени при естественном течении болезни и на фоне лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Составлена таблица нормативных данных основных сонографических характеристик периферических нервов у детей и взрослых в российской популяции с определением границы нормы.

2. Ультразвуковое исследование ПН у пациентов с подозрением на наследственную или дизиммунную нейропатию включает количественную оценку ППС на проксимальном и дистальном уровнях основных длинных нервов рук (срединный, локтевой, лучевой), плечевого сплетения, седалищного, малоберцового, большеберцового и икроножного нервов.

3. Качественный анализ должен включать оценку внешнего контура нерва, размера и эхогенности отдельных фасцикул в нерве, васкуляризацию, что может дать дополнительную информацию в дифференцировке наследственных и дизиммунных нейропатий.

4. Наличие стойких генерализованных изменений ППС у пациентов с перенесенным эпизодом острой демиелинизирующей нейропатии позволяет рассматривать эпизод как ХВДП с острым началом.

5. Наличие асимметричного увеличения ППС в проксимальном отделе длинных нервов рук и плечевого сплетения у пациентов с прогрессирующей моторной слабостью позволяет дифференцировать БДН от ММН.

6. Уменьшение ППС по результатам сонографического исследования на фоне патогенетической терапии при ХВДП, ММН рассматривается как положительный ответ. Отсутствие такой динамики требует исключения наследственной нейропатии.

7. При развившейся острой болевой не травматической мононейропатии, особенно нервов рук, показано проведение прицельного УЗ-исследования периферического нерва в сроках от 1 до 6 месяцев. Метод эластографии с обнаружением падением КД менее 1,2 целесообразно применять для обнаружения ФКПН в диагностически спорных случаях.
8. При обнаружении у пациента с острой компрессионно-ишемической нейропатией изменений ППС, выходящих за пределы анатомически узких туннелей в пределах одного нерва, следует рассмотреть возможность диагностики ННСПС.
9. МРТ с контрастным усилением плечевого сплетением является поддерживающим критерием при хронической воспалительной демиелинизирующей нейропатии.
10. Усиление эхогенности икроножного нерва при сонографическом исследовании целесообразно использовать как дополнительный усиливающий критерий в диагностике ОВДП.
11. Предложенный диагностический алгоритм целесообразно использовать в клинической практике в диагностике наследственных и дизиммунных нейропатий.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дружинин Д.С. Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. /Дружинин Д. С., Наумова Е. С., Никитин С.С. // Нервно-мышечные болезни. 2016. -Т. 06 (1). - С. 63–73.
2. Дружинин Д.С. Спектр сонографических изменений при наследственной моторно-сенсорной нейропатии с аутосомно-доминантным и Х-сцепленным наследованием. / Наумова Е.С., Дружинин Д.С., Никитин С.С., Курбатов С.А. // Нервно-мышечные болезни. 2016. -Т. 6 (2). - С. 27-34.
3. Дружинин Д.С. Оценка динамики площади поперечного сечения периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии по данным ультразвукового исследования на фоне внутривенной терапии иммуноглобулинами: описание клинического случая./ Никитин С.С., Наумова Е.С., Дружинин Д.С.//Нервно мышечные болезни. 2016. – Т.6 (4). - С. 46-50.

4. Дружинин Д.С. Количественные сонографические характеристики периферических нервов у здоровых людей. / Наумова Е.С., Дружинин Д.С., Никитин С.С. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017. - Т. 11(1). - с. 55-61.
5. Дружинин Д.С., Пизова Н.В. Каротидная хемотектома: дифференциальная диагностика по данным ультразвукового исследования // *Опухоли головы и шеи*. — 2012. — No 1. — с. 46-50
6. Дружинин Д.С. Рецидивирующая невропатия малоберцовых нервов у подростка: клиническое наблюдение /Буланова, В. А., Дружинин, Д. С. // *Нервно-мышечные болезни*. – 2012. – Т2. – с. 65-70.
7. Дружинин Д.С. Проспективное клинико-сонографическое наблюдение за пациенткой с феноменом фокальной констрикции лучевого нерва по типу «песочные часы» / Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С.// *Нервно-мышечные болезни*. – 2018. – 8(2). – с. 68-74.
8. Дружинин Д.С. Клинический случай транстиретинового амилоидоза с задержкой верификации диагноза у полностью обследованной больной /Наумова Е.С., Никитин С.С., Адян Т.А., Дружинин Д.С., Варшавский В.А.// *Нервно-мышечные болезни*. – 2018 – 8(1) – с. 46-52.
9. Дружинин Д.С. Сонографические характеристики нетравматической фокальной констрикции нерва по типу песочных часов /Д.С. Дружинин, Е.С. Наумова, С.С.Никитин, М.Л.Новиков, Н.Н.Спирин// *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2018 – Т.10 – с.10-13.
10. Дружинин Д.С. Феномен фокальной констрикции периферического нерва: обзор литературы /Д.С.Дружинин, Е.С.Наумова, С.С.Никитин // *Журнал нервно-мышечные болезни*. – 2019 – Т9(1) – с. 35-53.
11. Дружинин Д.С. УЗИ характеристика периферических нервов при дизиммунных нейропатиях /Д.С.Дружинин, Е.С.Наумова, С.С.Никитин// *Тезисы докладов III Всероссийского конгресса «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» Москва, 16-17 ноября 2018 г.* – 2018 – с. 17.
12. Дружинин Д.С. Феномен фокальной констрикции по типу «песочных часов» при УЗИ периферических нервов//*Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. – 2017 – Т2 – с. 65. DOI: 10.17116/jnevro201711710259-90

13. Дружинин Д.С. Сонографические изменения периферических нервов у пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и мультифокальной моторной нейропатией / Е.С.Наумова, С.С.Никитин, Д.С.Дружинин, Н.Н.Спирин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2017 - Т10(2) – с. 74. DOI: 10.17116/jnevro201711710259-90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ATTR (transthyretin amyloidosis) – транстиретиновый амилоидоз

АТ – антитела

Анти МАГ асс ПНП – Полинейропатия ассоциированная с анти моноклональной гаммапатией

БАС – боковой амиотрофический склероз

БДН – болезнь двигательного мотонейрона

БП – блок проведения

ВВИГ – внутривенное введение иммуноглобулинов

ГКС – глюкокортикостероиды

ДЕ – двигательная единица

ДЛ – дистальная латентность

ДН – дизиммунные нейропатии

ЗМН – задний межкостный нерв

ИнтраВ – интраневральная вариабельность

ИнтерВ – интерневральная вариабельность

КД – коэффициент деформации

ММН – мультифокальная моторная нейропатия

MADSAM – мультифокальная моторная и сенсорная нейропатия

НА – невралгическая амиотрофия

НМСН – наследственная моторная и сенсорная нейропатия

ННСПС – наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления

ОВДП – острая воспалительная демиелинизирующая нейропатия

ОМАН – острая моторная аксональная нейропатия

ОМСАН – острая моторная и сенсорная аксональная нейропатия
ПД – потенциал действия
ПН – периферический нерв
ПНП - полинейропатия
ППС – площадь поперечного сечения
САП – семейная амилоидная полинейропатия
СГБ – синдром Гийена-Барре
СД – сахарный диабет
СМА – Спинальная Мышечная Атрофия
СМФ – Синдром Миллера Фишера
СРВ – скорость распространения возбуждения
ТТР – Белок транстиретин
ТТР - транстиретиновый
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФКПН – Фокальная Констрикция Периферического Нерва
ХВДП – Хроническая Воспалительная Демиелинизирующая Нейропатия
ЧН – черепные нервы
ЭМГ - Электромиография