

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Дружинин Дмитрий Сергеевич

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

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Спирин Н. Н.

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

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	2
ОГЛАВЛЕНИЕ	4
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Анатомические, физиологические и патофизиологические аспекты периферических нейропатий	16
1.2 Диагностика нейропатий, общие принципы	22
1.3. Синдром Гийена-Барре.....	27
1.4 Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	29
1.5 Мультифокальная моторная нейропатия	33
1.6 Наследственные нейропатии.....	35
1.7 Невралгическая амиотрофия.....	41
1.8 Феномен фокальной констрикции периферического нерва	44
1.9. Необходимость и возможности применения УЗИ при наследственной и дизиммунной полинейропатии	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.1 Характеристика обследованных больных.....	51
2.2 Методы исследования.....	54
2.3. Воспроизводимость данных.....	60
2.4 Методы анализа данных.....	61
2.5. Статистический анализ полученных данных.....	65
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ СОНОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ В НОРМЕ И ПРИ БОЛЕЗНИ МОТОНЕЙРОНА	66
3.1 Результаты нормативных значений сонографических показателей у здоровых взрослых испытуемых	66
3.2 Возрастная динамика количественных сонографических показателей периферических нервов	71
3.3 Корреляция между основными антропометрическими данными и величиной ППС у здоровых испытуемых.....	76

3.4. Изменение периферических нервов при болезни мотонейрона.....	80
Заключение	82
ГЛАВА 4. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИЗИММУННЫХ НЕЙРОПАТИЙ	
.....	83
4.1 Общая характеристика пациентов с ДН.....	83
4.2 Клиническая характеристика пациентов с дизиммунными полинейропатиями.....	89
4.2.1 Топография распределения гипотрофий у пациентов с ДН.....	89
4.2.2. Изменение мышечной силы у пациентов с ДН.....	93
4.2.3. Оценка рефлекторной, двигательной и чувствительной сферы	97
4.2.4 Особенности клинической картины пациентов с НА.....	98
4.2.5 Особенность клинической картины пациентов с ФКПН.....	103
4.2.6. Особенности течения ДН у детей.....	106
4.2.7. Резидуальные изменения после перенесенной ОВДП у взрослых и детей.....	109
4.3. Оценка ЭМГ исследования у пациентов с дизиммунными нейропатиями	111
4.3.1. Общая характеристика ЭМГ исследования у пациентов с дизиммунными полинейропатиями.....	111
4.3.2. Блоки проведения в группе пациентов с ММН.....	114
4.3.3. Электрофизиологическая характеристика пациентов с фокальными нейропатиями.....	117
4.4. Ультразвуковая оценка изменений периферических нервов при дизиммунных нейропатиях.....	119
4.4.1. Количественные характеристики пациентов с генерализованными изменениями периферических нервов у взрослых.....	119
4.4.2. Качественные изменения периферических нервов рук и ног у пациентов с ДН.....	125
4.4.3 Ультразвуковая характеристика изменений ПН при невралгической амиотрофии (НА).....	130
4.4.4 Ультразвуковая картина ФКПН.....	134

4.4.5 Дифференциальный диагноз пациентов с ФКПН.....	142
4.5. Результаты МРТ плечевого сплетения у пациентов с ДН.....	144
4.6. Клинический пример ММН (патоморфологическое исследование нерва) ..	146
4.7. Морфологическое исследование участка констрикции при ФКПН.....	150
4.8. Расчет чувствительности и специфичности метода УЗИ в диагностике ДН.	151
Заключение	152
ГЛАВА 5. ДИНАМИЧЕСКОЕ СОНОГРАФИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ДИЗИММУННЫМИ НЕЙРОПАТИЯМИ	156
5.1 Общая характеристика протокола наблюдения за пациентами с ДН.....	156
5.2 Оценка динамики клинико-инструментальных показателей на фоне терапии ВВИГ при ММН.....	156
5.2.1. Динамика моторного дефицита на фоне терапии ВВИГ	156
5.2.2. Динамика данных инструментальных методов на фоне терапии ВВИГ..	160
5.3. Динамическое наблюдение за пациентами с синдромом Гийена-Барре.....	167
5.3.1. Динамика клинического состояния у исследуемых пациентов с синдромом Гийена-Барре	168
5.3.2. Динамика инструментальных методов у пациентов с СГБ.	170
5.4. Динамическое исследования за пациентами с ХВДП.	174
5.5. Динамика инструментальных показателей на фоне проводимой терапии.	176
5.6. Проспективное клинико-сонографическое наблюдение за ФКПН	180
Заключение	187
ГЛАВА 6 КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ	188
6.1. Клиническая характеристика пациентов с генерализованными наследственными полинейропатиями.	188
6.2 Характеристика инструментальных методов диагностики у пациентов с наследственными нейропатиями	190
6.2.1. Результаты электрофизиологических методов исследования	190
6.2.2 Сонографические изменения ПН при генерализованных наследственных нейропатиях	191
6.2.3. Транстиретиновая Амилоидная нейропатия TTR САП	196

6.3. Клинико-инструментальные особенности наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС).....	201
6.4. Дифференциальный диагноз наследственных нейропатий с интраневральными периневромами (локальные гипертрофические мононейропатии).....	206
6.5. Чувствительность и специфичность метода УЗИ при наследственных нейропатиях	214
Заключение.....	214
ГЛАВА 7. АНАЛИЗ ПЕРВИЧНЫХ (НАПРАВИТЕЛЬНЫХ) ДИАГНОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП	217
7.1. Структура первичных (направительных) диагнозов у пациентов исследуемых групп	217
7.2. Клинические и электрофизиологические особенности пациентов с несоответствием предварительного и основного диагноза	224
ГЛАВА 8. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ МЕЖДУ ОТДЕЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ДИЗИММУННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕЙРОПАТИЙ	228
8.1 Дифференциальный диагноз между ОВДП и ХВДП с острым началом	228
8.2. Дифференциальный диагноз между ХВДП и НМСН	230
8.3. Дифференциальный диагноз между болезнью мотонейрона и исследуемыми формами полинейропатий.....	232
8.4 Дифференциальный диагноз между TTR САП, ХВДП, НМСН, MADSAM	235
ОБСУЖДЕНИЕ.....	240
ВЫВОДЫ.....	263
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	265
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	267
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	301

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. Так, например, в Нидерландах распространенность neuropathies составляет 77 новых случаев в год на 100 000 населения [279]. В России же такое исследование не проводилось. 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 нейропатий, 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 клиничко-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 клиничко-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 клиничко-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 эксцелерации 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, сопровождающимся 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 ДН, НМСН 1 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. Аprobация диссертации состоялась на заседании кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 30 ноября 2018 года протокол № 12.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 статей в журналах рекомендованных ВАК.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 302 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).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Анатомические, физиологические и патофизиологические аспекты периферических нейропатий

Знание анатомии и физиологии периферической нервной системой является необходимым для адекватной клинической оценки пациента и постановки нейрофизиологической задачи перед исследователем. Понимание патофизиологических аспектов формирования болезни обеспечивает назначение рациональной фармакотерапии, прогнозирование эффективности терапии и течения болезни. Принимая во внимание особенности анатомии и физиологические характеристики периферических нервов становится понятна их уязвимость ко множеству повреждающих факторов [53].

Аксональные полинейропатии. Жизнеспособность периферического нерва зависит от состояния мотонейрона спинного мозга, дорзального ганглия и эффективного аксонального транспорта, который осуществляется в двух направлениях и является основным в питании аксона и поддержании жизнедеятельности органелл, особенно митохондрий, а также метаболизме белков цитоскелета клетки [70]. Антероградный транспорт от тела клетки вдоль аксона к нервно - мышечному синапсу осуществляется белком кинезином, ретроградный ток обеспечивается динеин/динактиновым комплексом [6]. На животной модели токсической аксональной полинейропатии показано критическое повреждение аксонального транспорта белков в результате аксональной дегенерации. Это модель может быть экстраполирована на патофизиологические аспекты метаболических и токсических нейропатий у человека [53; 54; 207; 250; 265; 279]. Аналогичный патофизиологический механизм развития может рассматриваться и для наследственных нейропатий, для которых мутация в гене определяет нарушение антероградного и ретроградного аксонального транспорта, белков цитоскелета и структуры нейрофиламентов [54; 74].

Демиелинизирующие полинейропатии. Нормальная функция нерва зависит также от целостности миелиновой оболочки. Миелин

периферического нерва образован Шванновскими клетками и располагается компактно в интернодальной области, в паранодальной части миелин некомпактен и отсутствует в перехватах Ранвье, где сконцентрированы ионные каналы. Демиелинизирующие полинейропатии, при которых страдает миелин могут быть как приобретенными, так и наследственными [144; 237; 230] и характеризуются снижением скорости распространения возбуждения на участках, где аксон не защищен или плохо защищен миелином и содержится малое количество ионных каналов, что препятствует распространению потенциала действия по нервному волокну [93]. Считается, что в случае приобретенных демиелинизирующих нейропатий иммунноопосредованная реакция реализуется клеточным или гуморальным механизмом. Антигенные мишени располагаются в паранодальной или юкстапаранодальной областях [93; 94]. Обнаруживаемые антитела имеют не только диагностическое значение, но и раскрывают патогенетические механизмы формирования болезни [64; 71; 154; 218; 219; 288]. Некоторые антигены ассоциируются с определенными состояниями и располагаются только в периферических нервах, например гликолипид SGPG (sulfolucuronyl glycosphingolipid) при IgM парапротеинемической нейропатии. Другие аутоантитела демонстрируют четкую связь между преимущественной локализацией антигенов – мишеней и фенотипом болезни [64; 92; 93]. Например, антитела против GM1, GD1a и GT1b ганглиозидов атакуют моторные нервы и обнаруживаются в максимальных титрах при нейропатиях с преобладанием двигательных нарушений, и наоборот, GD1b аутоантитела выявляются у пациентов преимущественно с сенсорной атаксией. GQ1b аутоантитела концентрируются в паранодальной области III, IV и VI парах ЧМН и обнаруживаются у пациентов с синдромом Миллера-Фишера [71; 64; 154].

В отличие от приобретенных демиелинизирующих полинейропатий наследственные нейропатии связаны с генами, кодирующими структурные белки миелина [144].

Нодопатии. Исторически в анатомической классификации нейропатий выделяют два типа состояний, протекающие с поражением миелина и аксонов. Однако сегодня известно, что ряд дизиммунных, токсических и наследственный нейропатий развиваются в результате поражения ионных каналов и белков, расположенных в перехватах Ранвье [144]. Такие нейропатии называют нодопатиями или каналопатиями [64; 268; 288]. Одним из ярких примеров такой патологии является острая моторная аксональная нейропатия (ОМАН) – вариант синдрома Гийена – Барре, при котором происходит быстрое снижение амплитуды М-ответа, что предполагает повреждение аксона. Однако быстрое восстановление клинических и электрофизиологических проявлений нейропатии не соответствует тяжести предполагаемого патогенетического процесса, а именно повреждение аксона. Формирующийся блок проведения при ОМАН обусловлен нарушением функции ионных каналов в перехватах Ранвье, а не миелина. Именно эта гипотеза объясняет быстрое восстановление пациентов с ОМАН и подтверждается частым обнаружением у этих пациентов антител к ганглиозидам GM1 и GD1a, локализованным в перехватах Ранвье [38; 64; 92; 154; 218 ; 219; 220; 245; 288]. Нодопатии не ограничены только нарушением проведения и могут быть ассоциированы с последующим повреждением аксональных стержней. Нарушение функции Na/Ca насоса приводит к внутриклеточному накоплению ионов кальция, что вызывает дегенерацию аксона [38; 64; 92; 154; 218; 219; 245; 268; 288]. Дисфункция ионных каналов в перехватах Ранвье отмечена и при других нейропатиях –ММН, полинейропатиях критических состояний, вариантах ХВДП, ассоциированном с антителами к антигенам, расположенным в нодальной области, синдроме Миллера –Фишера и ряде токсических нейропатий [268].

Принципы, положенные в основу классификации нейропатий. Основная задача классификации - обеспечить дифференциально-диагностический поиск у пациента с предполагаемой полинейропатией, рациональным и таргетным применением методов лабораторной и

инструментальной диагностики. Обычно классификация базируется на уровне локализации патологии (сенсорные, моторные волокна периферических нервов, нейроны) и определяется фенотипическими и электрофизиологическими паттернами нейропатии [42; 79]. Так патологические состояния, в основе которых лежит поражение тел сенсорных или моторных клеток, называют нейронопатиями. Эти расстройства характеризуются клиническими и электрофизиологическими признаками, обусловленными аксональной дегенерацией. Среди причин развития сенсорных нейронопатий, которые являются результатом селективного поражения чувствительного ганглия, выделяют паранеопластические, токсические, инфекционные, иммуноопосредованные и Наследственные варианты, однако в подавляющем большинстве случаев этиология остается неизвестной и относятся к идиопатическим состояниям [232]. Причинами избирательного поражения мотонейронов спинного мозга могут быть инфекционные, наследственные и дегенеративные процессы [74; 236].

В отличие от нейронопатий, в основу классификации нейропатий может быть положен анатомический принцип – аксон или миелин; длина и размер нервного волокна (например, нейропатия тонких волокон), при этом выделяемые категории не являются взаимоисключающими. Целью такого деления на подтипы является ограничение и оптимизация дифференциально-диагностического поиска.

Большинство нейропатий имеют дистальное, симметричное и зависящее от длины периферического нерва распределение неврологического дефицита, в основе которого лежит поражение аксона - length-dependent. Также встречаются и демиелинизирующие, зависящие от длины нервного волокна нейропатии, как наследственные, так и приобретенные формы [92] Ярким примером приобретенной демиелинизирующей, зависящей от длины нервов нейропатии, является анти – МАГ сенсорная нейропатия [64; 92]. В группу наследственных форм длиннозависмых нейропатий относят болезнь Шарко-

Мари-Тусс [230; 237]. К независимым от длины периферического нерва нейропатиям относят мультифокальные нейропатии, полирадикулопатии, полираликулонейропатии [42; 45].

Непосредственными причинами мультифокального поражения периферических нервов являются такие универсальные патофизиологические процессы, как воспаление, ишемия, клеточная инфильтрация, а также наследственные причины дефекта миелина (делеция или мутация в гене PMP 22), обеспечивающие повышенную чувствительность нервов к сдавлению - ННСПС. В соответствии с этим мультифокальное поражение периферических нервов может возникнуть при таких состояниях как сахарный диабет, васкулиты, саркоидоз, криоглобулинемия, лепра, амилоидоз, нейрофиброматоз. К дизиммунным нейропатиям, протекающим с мультифокальным поражением нервов относят ММН, синдром Левиса – Самнера [45; 111; 230]. Причинами полирадикулопатий, когда поражаются несколько спинномозговых корешков, являются спинальные стенозы, спондилоартропатии, разные варианты неопластических состояний (меланома, неходжкинская лимфома и т.п.), Лайм-боррелиоз, herpes zoster, саркоидоз, лучевое поражение корешков [8; 232]. Полирадикулонейропатии чаще развиваются в результате хронического или острого дизиммунного процесса, такого как ХВДП и разные варианты синдрома Гийена – Барре. Среди других причин возникновения полирадикулонейропатии выделяют порфирию, дифтерию и другие токсические агенты, сахарный диабет и идиопатические варианты [232].

Клинические аспекты нейропатий. Заподозрить нейропатию у пациента возможно по наличию определённых симптомов и паттерну распределения неврологического дефицита. Оценка времени начала болезни, факторов риска, вовлечение других органов и систем могут играть ключевую роль в постановке диагноза.

Так пациенты с наличием длиннозависимой нейропатией (length-dependent) и вовлечением крупных сенсорных волокон предъявляют жалоб

на онемение, шаткость походки. Однако при медленном прогрессировании патологического состояния, как в случаях наследственных нейропатий, пациент может не осознавать сенсорный дефицит. Большая часть больных с приобретёнными формами таких нейропатий будут иметь клинику дистальной симметричной нейропатии, сопровождающейся в 1\3 случаев нейропатической болью. При вовлечении моторных волокон периферических нервов у пациентов развиваются мышечные атрофии, слабость, снижаются и выпадают сухожильные рефлексы.

Пациенты с вовлечением тонких сенсорных волокон будут предъявлять в основном жалобы на нейропатические боли в руках и ногах [54; 264], при этом моторные и крупные чувствительные волокна периферических нервов не страдают, что проявляется отсутствием нарушения чувствительности, мышечной слабости, нормальными сухожильными рефлексами и отсутствием изменений при проведении рутинной ЭМГ.

К независимым от длины поражаемого нервного волокна относят мультифокальные нейропатии, нейронопатии, полирадикулоневриты, полирадикулоневриты. Прогрессирующая мышечная слабость с развитием атрофии, которая может ассоциироваться с крампи и фасцикуляциями, а также отсутствием нарушения чувствительности характерна для моторной нейронопатии. Паттерн распределения мышечной слабости и течение состояния зависят от причины патологического состояния. Наследственные формы, как правило, характеризуются симметричной слабостью с преобладанием в проксимальных группах мышц [45; 74]. Моторные нейронопатии инфекционной или дегенеративной природы обычно начинаются фокально, а присоединение в клинической картине симптомов поражения верхнего мотонейрона должно настораживать в отношении БАС.

Сенсорные нейропатии на первый взгляд могут иметь length-dependent паттерн, ведь такой яркий симптом как сенситивная атаксия будет общим для всех сенсорных нейропатий. Однако если нарушения чувствительности

появились сначала в руках, а потом в ногах, то такое атипичное для length-dependent нейропатий начало предполагает другой генез болезни [44; 83; 110; 284]. При нетипичном для length-dependent паттерне – клочкообразном онемении на руках, туловище, голове также следует предположить наличие сенсорной нейропатии.

Мультифокальные нейропатии характеризуются асимметричным ступенчатым развитием неврологического дефицита и чаще могут быть заподозрены по результатам нейрофизиологического тестирования, а не клинической картине. В дифференциально-диагностический ряд включаются полирадикулопатии, асимметричные формы полирадикулонейропатий.

Оценка вегетативного статуса пациента с неясной нейропатией должна включать исследование зрачковых реакций, функции слюнных, слезных желез, потоотделения, плохую переносимость повышения температуры окружающей среды, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, быстрое насыщение при еде, боли в животе, чередование запоров и диареи), учащение мочеиспускания [163; 281; 282].

1.2. Диагностика нейропатий, общие принципы

Диагностический поиск при подозрении на периферическую нейропатию определяется множеством факторов. Электрофизиологическая диагностика, лабораторные исследования, методы нейровизуализации, генетическое тестирование и биопсия должны применяться разумно и отвечать на поставленную задачу [44; 216]. В целом, пациенты с длиннезависмым фенотипом нейропатии, острым или подострым началом, быстро прогрессирующие, с преимущественно двигательными симптомами, ассоциированными с поражением вегетативной нервной системы и вовлечением других органов и систем, должны быть максимально быстро и полно обследованы [42].

Нейрофизиологическое тестирование. Электрофизиологическое исследование прежде всего необходимо для определения характера нейропатии – аксональная или демиелинизирующая, а также подтверждения

генерализованного или мультифокального вовлечения периферических нервов в патологический процесс. Для этого применяется серия методик – исследование скорости распространения возбуждения (СРВ) по моторному и сенсорному нервному волокну, исследование F-волны (тестирование СРВ на наиболее проксимальном участке нерва), выявление блока проведения (БП) возбуждения, в редких случаях оценка H-рефлекса.

Демиелинизирующая полинейропатия характеризуется увеличением дистальной латентности моторного ответа на 50% и более от границы нормы более чем в двух нервах, снижением СРВ более чем на 30% от нижней границы нормы в более чем двух нервах, увеличением латентности F-волн более чем на 20%, отсутствием регистрации F-волн в 2-х нервах, при регистрации моторного ответа более 20% от границы нормы, локальным блоком проведения, наличием временной дисперсии моторного ответа и увеличением длительности дистального моторного ответа [129]. При выполнении исследования важно учитывать температуру кожи, которая может существенно повлиять на результат исследования.

Для верификации поражения аксонального стретжня стимуляционная электромиография с оценкой моторных и сенсорных ответов в обязательном порядке дополняется игольчатой ЭМГ с целью поиска денервационных изменений и перестройки ДЕ.

Разработаны рекомендации для ЭМГ исследования по необходимому и достаточному количеству нервов и мышц при подозрении на нейропатию, так например при симметрично текущем процессе нет необходимости исследовать нервы всех 4 конечностей [22; 141]. Однако вопрос об алгоритмах ЭМГ диагностики при подозрении на полинейропатию у пациента в России остается открытым.

Нейровизуализация при нейропатиях. В последние годы отмечается рост интереса к таким методам нейровизуализации периферических нервов, как МРТ и УЗИ при разных типах нейропатий как приобретенного, так и наследственного генеза [5; 32; 36; 48; 69; 72; 100; 103; 172; 298; 300].

Основной задачей применения методов нейровизуализации в комплексе с нейрофизиологическим и лабораторным тестированием является облегчение дифференциально-диагностического поиска. Ранее применение УЗИ периферических нервов ограничивалось верификацией анатомической целостности нервных стволов при их травматическом повреждении и визуализацией опухолевых процессов [172]. В дальнейшем показаны преимущества метода УЗИ при разных болезнях периферических нервов [149; 202].

Сегодня известны достоинства и ограничения для каждого из метода. Одним из основных оцениваемых УЗ-параметров является площадь поперечного сечения (ППС) нерва. Этот параметр хорошо воспроизводим и существуют нормативные значения для каждого из нервов для взрослых [48; 50; 133] на стандартных уровнях измерения [36; 50], однако для Российской популяции данный параметр не определен.

Описанные многими исследователями изменения периферических нервов не только при дизиммунных, но и наследственных нейропатиях [32; 100; 175; 298; 300]. Основными принципами описания изменений нервов при нейропатиях является симметричность и распространенность увеличения нервных стволов. В соответствии с этим валидизировано несколько шкал, применение которых в рутинной практике затруднено в виду их громоздкости [105; 108; 300] Кроме этого оказалось, что имеет большое значение, в какие сроки относительно манифестации патологического процесса и его терапии проведено исследование [203]. Так, у наивных пациентов с ХВДП на фоне терапии ранее выявляемое диффузное симметричное увеличение ППС всех нервов регрессирует [98]. Оценка таких параметров, как васкуляризация и экзогенность нервов не получили широко распространения ввиду технических ограничений современных УЗ сканеров.

Возможности другого метода нейровизуализации периферических нервов - МРТ до недавних пор были ограничены прежде всего анатомическими особенностями хода нервных стволов с невозможностью

получения четкого продольного МР-изображения нерва и применялось в основном для поиска изменений в сплетениях, корешках спинного мозга и в самом спинном мозге [86; 180 ; 247]. Однако внедрение в практику методов количественной МРТ позволило визуализировать периферические нервы на всем протяжении [150; 151].

Для рутинного же обследования пациентов с подозрением на нейропатию целесообразнее использовать УЗИ периферических нервов с учетом большей доступности и меньшей стоимости обследования.

Лабораторные методы исследования. В соответствии с рекомендациями Американской Академии Неврологии (AAN) у пациента с дистальной симметричной нейропатией набор лабораторных исследований должен включать показатели витамина В12, метилмалоновой кислоты, уровень глюкозы сыворотки крови, электрофорез белков крови с иммунофикацией [83].

Безусловно сама клиническая ситуация может изменить стратегию применения дополнительным методов обследования в том числе и лабораторных [83]. Исследование спинномозговой жидкости не рассматривается как рутинное исследование при наличии нейропатии с симметричным, дистальным паттерном распределения неврологического дефицита, однако при полирадикулопатиях и полирадикулонейропатиях является обязательным [83].

Роль исследования аутоантител у пациентов с периферическими нейропатиями остается до конца неясной. Выявление аутоантител в низких титрах в общей популяции повышает риск ложноположительных результатов этого анализа [216]. Поэтому рекомендуется использовать панели антител, куда входят разные АТ, выявляемые при разных нейропатиях.

Генетическое тестирование. Наследственные нейропатии составляют существенную долю в структуре всех периферических нейропатии, определяемую разными исследователями как 30-42% от всех случаев [42; 78; 113]. Методы молекулярной диагностики является основными в верификации

диагноза наследственной нейропатии. Большинство из наследственных нейропатий относится к группе болезни Шарко-Мари-Тусс с аутосомно-доминантным, рецессивным и X-сцепленными типами наследования. С учетом частоты встречаемости "демиелинизирующих" форм наследственных моторных и сенсорных нейропатий (НМСН) рекомендуется исследовать число копий в гене PMP22, даже в случаях с отрицательной семейной историей [283]. Постановка молекулярного диагноза помогает оценить прогноз нейропатии, обеспечивая своевременное применение разных реабилитационных мероприятий, а в ряде случаев, таких как болезнь Фабри, транстиретиновый амилоидоз, назначить патогенетическую терапию.

Гистологическое исследование. Биопсия периферического нерва является ценным инструментом в выявлении патоморфологических изменений у некоторых пациентов с нейропатией [142; 252].

С учетом инвазивности процедуры биопсия рассматривается как последний этап в инструментально-диагностическом ряду. В качестве биоптата берут икроножный нерв или поверхностную ветвь лучевого нерва [78; 142; 252].

Биопсия может быть полезна при ХВДП, транстиретиновой амилоидной нейропатии, саркоидозе, лепре, редкой нейропатии, вызванной отравлением серебром. У пациентов с сахарным диабетом (СД) биопсии следует избегать ввиду возможных осложнений, связанных с основным заболеванием [232].

Биопсия кожи с определением плотности С-волокон показана пациентам с клиникой нейропатии тонких волокон и проводится с целью выявления обсуждаемого состояния, а не его этиологии [264]. Показана высокая чувствительность данного метода исследования – до 90% [264]. Биопсия других тканей, например, слюнной железы, проводится при подозрении на болезнь Шегрена; жировой ткани передней брюшной стенки, слизистой оболочки рта, прямой кишки информативна при амилоидозе [46; 67], лимфатических узлов - при саркоидозе.

Заключение. Подход к пациенту с нейропатией должен быть индивидуальным и рациональным, направленным для выявления причины болезни, если это возможно, и назначение комплекса терапевтических вмешательств, включающих в себя патогенетическую и симптоматическую терапию, а также реабилитационные мероприятия.

1.3. Синдром Гийена-Барре.

Сегодня синдром Гийена –Барре (СГБ) рассматривается как группа острых дизиммунных состояний как у взрослых, так и детей. В структуре СГБ, кроме острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ОВДП), составляющей около 78%, выделяют и другие более редкие варианты, такие как острая моторно- аксональная нейропатия (ОМАН), острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия (ОМСАН), на которые в странах Запада приходится 3-5%, а в Азии и Латинской Америке – 30-50% всех случаев. На долю других вариантов СГБ - синдрома Миллера-Фишера, острой панавтономной нейропатии, стволового энцефалита Бикерстаффа и других форм приходится не более 2% [6]. ОВДП имеет типичную клинику и не представляет сложности при постановке диагноза. Симптомы в виде онемения и слабости прогрессируют в течение 1-2 недель, с последующим формированием плато в клинической картине до 4 недель и восстановлением, сухожильные рефлексy снижаются или выпадают, возможны дыхательные нарушения. Существуют критерии для постановки диагноза ОВДП, принятые в 1990 г [26] с изменениями от 2011 и 2014 годов [89; 242], однако атипичные варианты СГБ, диагностика которых представляет сложности не отвечают принятым критериям.

Так, синдром Миллера - Фишера (СМФ), самый частый вариант среди атипичных форм СГБ, проявляется глазодвигательными нарушениями, атаксией и арефлексией [88; 228; 296] Однако среди типичных случаев СМФ встречаются "атипичные СМФ" - описаны случаи без атаксии [297], только с односторонним парезом глазодвигательного нерва [266], с изолированным птозом [128]. При этом ЭМГ изменения при СМФ ограничиваются

отсутствием Н-рефлекса, снижением амплитуды сенсорного ответа всего у 30% больных, при этом проведение по нервам и параметры F – волн остаются нормальными [153]. Как и для других вариантов СГБ, при СМФ характерна белково-клеточная диссоциация при исследовании спинномозговой жидкости, а также наличие анти - GQ1b антител в крови [40] частота выявления которых составляет 85% [232] GQ1b ганглиозиды локализуются в 3,4 и 6 паре ЧМН. Антитела к ганглиозидам GT-1, GD-2 и GD1-b встречаются реже, однако в 95% случаев СМФ антитела к ганглиозидам обнаруживаются [29], что делает это лабораторное исследование обязательным. При СМФ также описаны изменения на МРТ и УЗИ периферических нервов. Так, в работе немецких исследователей описано 2 пациента с фокальным увеличением периферических нервов [69], которое регрессировала на фоне патогенетической терапии иммуноглобулинами. При МРТ исследовании с контрастным усилением головного и спинного мозга у больных с СМФ выявлены изменения в конском хвосте, а также III, V, VI, VII, и XI пар ЧН, а также зрительных трактах [168]. Сами авторы считают, что это редкая находка, но говорит о вовлечении ЦНС при СМФ.

Еще более сложными для диагностики представляются такие варианты как ОМАН, ОМСАН. Клинически в дебюте болезни различить ОВДП и ОМСАН не представляется возможным. При этом прогрессирование может быть более длительным - до 6 недель в отличие от классического варианта СГБ [153]. По данным ЭМГ при ОМСАН отмечается снижение амплитуд сенсорных и моторных ответов при исследовании периферических нервов, при игольчатой ЭМГ в мышцах выявляются денервационные изменения. ОМАН же характеризуется только двигательными нарушениями.

Лабораторное тестирование больных с СГБ включает в себя обязательное исследование спинномозговой жидкости, в которой обнаруживается белково-клеточная диссоциация, однако сроки ее выявления могут быть разными, как правило к 3-й неделе от начала болезни [73].

Выявление антител к разным ганглиозидам составляет от 46 до 85% [232], что определяется чувствительностью этого метода; это необходимо учитывать при постановке диагноза.

При УЗИ исследовании периферических нервов у пациентов с разными вариантами СГБ, в том числе и ОМАН и ОМСАН, отмечено статистически значимое увеличение ППС. Отмечено фокальное увеличение в проксимальных отделах срединных, локтевых нервов, спинномозговых нервов плечевого сплетения, а также икроножных [133; 299]. Обнаруженные изменения встречаются у пациентов с СГБ в 95% случаев и регрессируют к концу первого месяца болезни [300].

Очень хорошо известны изменения периферических нервов и при МРТ исследовании в виде накопления контраста спинномозговыми нервами плечевого и поясничного сплетений, мозговым конусом, конским хвостом, а также ЧН. [34; 91; 293].

Именно МРТ и УЗИ в комплексной диагностике СГБ позволяют верифицировать один из самых сложных вариантов - перекрестный синдром - overlap syndrome. В клинической картине таких пациентов сочетается несколько вариантов СГБ, например, СМФ, энцефалит Биккерштаффа, и ОМСАН [208].

Современная классификация СГБ включает в себя следующие варианты:

ОВДП, ОМСАН, ОМАН, СМФ, нейропатия тонких волокон, фарингоцервикобрахиальная форма, острая пандизавтономия, diplegia faciei, а также перекрестные синдромы [34].

Выделение клинических фенотипов СГБ с учетом данных ЭМГ, УЗИ и МРТ очень важно, так как позволяет прогнозировать восстановление функций пациента.

1.4 Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

ХВДП является хроническим, инвалидизирующим заболеванием периферической нервной системы [191; 269] с частотой встречаемости от 0.8

до 8.9 на 100.000 взрослого населения [156; 165; 167]. В педиатрической практике частота встречаемости ХВДП значительно ниже и составляет 0,48 на 100 000 детей [170]. Средний возраст начала болезни у взрослых по данным разных исследований колеблется от 40 до 50 лет [156; 165; 167].

В типичных случаях клиническая картина складывается из проксимальной и дистальной слабости конечностей, сочетающейся с чувствительными расстройствами, прогрессирующей не менее 8 недель. При этом двигательные расстройства, как правило, преобладают над чувствительными. Течение болезни, прогрессирующее или ремитирующее. Более 50% пациентов становятся инвалидами, в 10% случаев теряя возможность самостоятельно передвигаться и нуждаются в посторонней помощи [19; 165].

Кроме классической ХВДП описаны атипичные варианты, такие как, синдром Левиса - Самнера (мультифокальная приобретённая демиелинизирующая моторная и сенсорная полинейропатия - MADSAM), дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная нейропатия, чисто моторная и чисто сенсорная нейропатии, фокальная ХВДП [191; 174].

Существуют клинические и электрофизиологические критерии диагноза, выработанные мировым врачебным сообществом и опубликованные в качестве рекомендаций при диагностике ХВДП [130]. Они рекомендованы к использованию не только у взрослых, но и у детей, и являются более чувствительными [215], чем ранее применявшиеся [187]. Однако наличие атипичных и ассоциированных форм, а также сочетание с наследственными нейропатиями осложняют диагностику рассматриваемой патологии. При нейрофизиологическом исследовании выявляются изменения, характерные для демиелинизирующего процесса, а именно, снижение СРВ, увеличение дистальной латентности, темпоральная дисперсия, блоки проведения, увеличение латентности F-волн.

Среди дополнительных критериев, поддерживающих диагноз, большое значение придается наличие белка в ликворе, который обнаруживается не у

всех больных. Так белково-клеточная диссоциация наблюдается в 80-95% случаев с типичной клинической картиной и в 33-42% при атипичных вариантах, однако ее отсутствие не является поводом исключения ХВДП при наличии других характерных признаков и требует повторного исследования [19]. МРТ исследование конского хвоста с контрастным усилением гадолинием у пациентов ХВДП внесено в поддерживающие критерии диагноза [130]. Также отмечено в ряде случаев накопление контраста при исследовании плечевого и поясничного сплетений [16; 56; 97]

УЗИ периферических нервов при дизиммунных нейропатиях все чаще применяется в качестве вспомогательного метода диагностики, который помимо установления факта изменения нервных стволов, позволяет оценить динамику изменений нервов на фоне патогенетической терапии.

Впервые в 2000 г Taniguchi с соавторами опубликовал работу, где описана гипертрофия плечевого сплетения с обеих сторон и увеличение срединного, седалищного и бедренного нервов на нескольких участках у пациентов с ХВДП [261]. Эти данные в дальнейшем были сопоставлены и подтверждены при МРТ исследовании [86; 179; 248]. После этой публикации только в 2004 году Matsuoka с соавторами в своей работе привел результаты УЗ исследования спинномозговых нервов у 13 пациентов с ХВДП и 35 здоровых. Авторы описали гипертрофию спинномозговых нервов плечевого сплетения у 9 из 13 пациентов [175]. Zaidman в своем исследовании показал диффузное увеличение периферических и спинномозговых нервов у 36 больных с ХВДП [298]. Впоследствии было опубликовано несколько клинических случаев, в которых также сообщалось об увеличении ППС периферических нервов при обсуждаемой нейропатии [123; 127; 131].

Статистически значимое увеличение ППС нервов у пациентов с ХВДП при сравнении с группой контроля показано во многих исследованиях [136; 137; 175; 261]. Сегодня существует мнение, объясняющее увеличение ППС нервов, которое гистологически выглядит как хорошо известная структура - «луковичные головки». Некоторые исследователи предполагают, что отек и

чередование процессов демиелинизации и ремиелинизации в периоды обострения и ремиссии ХВДП объясняют увеличение ППС периферических нервов [174].

Взаимосвязь УЗИ данных с электрофизиологическими показателями исследовано в работе Di [72]. Показано, что в нервах с большей ППС наблюдается большее снижение СРВ, чем в нервах, где по данным ЭМГ вовлечен аксон или выявленные нейрофизиологические показатели находятся в границах нормальных значений.

Особенности УЗ изменений периферических нервов у пациентов с длительным анамнезом ХВДП показал в своей работе Padua. Он выделил 3 класса изменения эхоструктуры нерва, в которых учитывалось количество гипо- и гиперэхогенных фасцикулов и коррелировало с длительностью и активностью процесса при ХВДП. При длительности болезни до 5-6 лет в УЗ - структуре нерва выявлено преобладание гипоехогенных фасцикулов, а с течением времени отмечено увеличение количества гиперэхогенных фасцикулов [202].

Динамическое УЗИ периферических нервов у пациентов как с классической, так и с атипичными формами ХВДП оценено в серии исследований [260; 299]. Показано уменьшение ППС нервов на фоне патогенетической терапии.

Кроме того, при сохранении длительной ремиссии ППС нервов продолжала уменьшаться при сравнении с первоначальными значениями [260].

У выявленных впервые и не получавших патогенетическую терапию пациентов отмечено увеличение ППС периферических нервов преимущественно в проксимальных отделах нервных стволов в отличие от больных со стажем болезни 6 и более месяцев [107]. У наивных больных, имевших увеличение периферических нервов, отмечено уменьшение ППС до нормальных значений на фоне адекватной патогенетической терапии [98].

Обсуждения на тему взаимосвязи показателей ЭМГ, УЗИ и клинической картины в литературе показывают противоречивость полученных в разных работах результатов [137; 203; 299].

1.5 Мультифокальная моторная нейропатия

ММН представляет собой аутоиммунное заболевание и встречается с частотой 1-2 случая на 100000 взрослого населения [167]. Дизиммунный генез болезни подтверждается обнаружением антител к ганглиозидам и ответом на введение иммуноглобулинов. Мишенью иммунной атаки являются структуры перехватов Ранвье в периферическом нерве. При ММН избирательно поражаются моторные волокна нервных стволов. Сегодня остаются не до конца ясными этиология и патогенез болезни. Чаще страдают мужчины по сравнению с женщинами - 2,7:1. Обычно заболевание развивается до 50 лет, средний возраст 40 лет [73]. Существуют международные клинические и электрофизиологические критерии диагноза ММН [129]. Основными клиническими критериями является медленно прогрессирующее течение и асимметричная слабость, преимущественно с вовлечением рук. Обнаружение достоверного или вероятного блока проведения (БП) по моторным волокнам является электрофизиологическим критерием. Определение БП принято на основании международного консенсусного мнения экспертов и внесено в рекомендации по диагностике ММН [272]. Достоверным БП считается падение амплитуды проксимального моторного ответа по отношению к дистальному на 50% при увеличении длительности негативной фазы М-ответа не более, чем на 30% при условии, что амплитуда дистального ответа не менее 1 мВ. Вероятным БП является падение амплитуды проксимального ответа на 30% при увеличении длительности негативной фазы М-ответа не более 30% или падение амплитуды на 50% при длительности негативной фазы М-ответа более 30%. Однако обнаружение БП не всегда возможно по разным причинам, например, если патологический процесс находится выше плечевого сплетения на уровне спинномозговых корешков [70]. Методические сложности при

обнаружении БП возможны при несоблюдении температурного режима при регистрации М-ответа, смещении стимулирующего электрода, наличии анастомоза Мартина-Грубера и др. [39].

В литературе показана связь наличия антител к ганглиозидам GM1 и MMN, однако частота выявления антител варьирует в широком диапазоне от 30 до 80% [129] и учитывается лишь в дополнительных критериях диагноза.

Сложность клинической оценки пациента с MMN, трудности при нейрофизиологическом тестировании, направленном прежде всего на поиск БП, неоднозначность иммунологических тестов, схожесть клинической картины данной нейропатии и болезни мотонейрона привели к поиску дополнительных методов исследования, позволяющих выявлять поражение периферических нервов у больных с MMN и максимально быстро ставить диагноз с целью начала патогенетической терапии. Такими исследованиями стали МРТ и УЗИ нервов, каждый из которых имеет преимущества и недостатки.

Впервые увеличение периферических нервов при УЗИ у пациентов с MMN было описано в 2005 г Веekman R с соавторами [31]. В последующих работах многими исследователями данный факт был подтвержден [161]. В противовес этому при болезни мотонейрона ППС периферических нервов не отличалась от нормы [99], что послужило причиной появления предложения о внесении УЗИ нервов, как обязательного исследования, в рекомендации по диагностике бокового амиотрофического склероза (БАС) как обязательного исследования.

Проведены исследования, направленные на поиск корреляций между УЗ-изменениями периферических нервов и электрофизиологическими параметрами, в частности соответствие увеличения ППС периферического нерва и БП, результаты которых оказались противоречивыми [102; 123]. Лишь в одном исследовании показана достоверная корреляция между увеличением ППС срединного нерва и блоком проведения [132]. В последующих работах не было найдено корреляций ППС с ЭМГ

изменениями (БП) и степенью выраженности неврологического дефицита. [132; 223].

Однако в последних публикациях содержится мало информации о сопоставлении УЗ- картины нервов с данными электромиографии [99].

Патогенетическое лечение ММН состоит в назначении внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) по общепринятой во всем мире схеме. Около 80% пациентов имеют хороший ответ на терапию [189]. Назначают 2 г иммуноглобулина человеческого на килограмм веса пациента. Доза была подобрана эмпирически. В дальнейшем, доза ВВИГ снижается до 1 г на килограмм веса больного. В целом используются разные схемы последующей терапии от 1 до 2 г на кг веса с интервалами 2- 6 недель. В последующем доза и интервал введения препарата подбираются индивидуально. Лечение пожизненное, однако часть исследователей настаивают на том, что основанием для следующего курса ВВИГ служит появление или усугубление слабости у пациента [280]. При длительной терапии ответ на терапию у части пациентов снижается, что сегодня связывают с потерей аксонов по мере прогрессирования болезни и сопряжено с падением амплитуд моторных ответов при электрофизиологическом тестировании [263], а часть перестают отвечать на лечение в виде прогрессирования слабости. В такой ситуации УЗИ периферических нервов стало методом, позволяющим в динамике проследить изменения нервов на фоне ВВИГ. В коротких проспективных исследованиях до 12 мес на фоне терапии у пациентов с ММН показано уменьшение ППС увеличенных нервов, а также взаимосвязь клинического улучшения с изменениями нервов по данным УЗИ [4; 223].

1.6 Наследственные нейропатии.

Среди наследственных форм нейропатий большую часть составляют моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) или как часто называют эту группу состояний - болезнь Шарко-Мари-Тусс. Сегодня описано более 80 генов,

отвечающих за развитие НМСН, причем для НМСН 2 типа в 80% случаев гены не установлены [231].

Частота встречаемости в литературе определена как 1 случай на 2500 населения. [30; 225; 231]. НМСН характеризуется слабостью и чувствительными расстройствами, которые начинаются с ног. Сенсорный дефицит может не осознаваться больным, как патологическое состояние развивается с рождения. Фенотипически и генотипически это разнородная группа с медленно прогрессирующим течением. По результатам СРВ по моторным волокнам срединного нерва НМСН разделена на 2 большие группы - демиелинизирующие и аксональные формы. Границей деления стала СРВ по срединному нерву равная 38 м/с. Группа НМСН с СРВ ниже 38 м/с определена как демиелинизирующая (НМСН 1 типа), выше 38 м/с – аксональная (НМСН 2 типа) [201]. Выделена и третья группа – промежуточная, в которой СРВ по моторным волокнам срединного нерва находится в границах от 25 до 45 м/с [66]. Такое деления является достаточно условным, например к промежуточному типу НМСН отнесены нейропатии, вызванные мутацией в гене MPZ (НМСН 1 типа) и NEFL (НМСН 2 типа). Только при НМСН 1X (GJB1) наблюдается соответствие электрофизиологическими изменениям.

Наиболее частой причиной НМСН является дупликация на коротком плече 17 хромосомы в гене PMP 22, отвечающем за продукцию одноименного белка периферического миелина, которая составляет 61- 76% всех НМСН 1 типа. [94; 221]. Впоследствии были описаны мутации в генах PMP 22, GJB1 и MPZ [35; 230], отвечающих за развитие 90% НМСН 1 типа [184] и в группу НМСН 1 типа вошли НМСН 1В и 1Х типы (Х-сцепленное наследование).

Распространенность дупликации и миссенс мутации в гене PMP22 составляет– 55%, делеций – 9.1%, мутации в генах GJB1 -15% и MPZ -8,5% соответственно [283] Делеция в гене PMP22, приводящая к развитию нейропатии со склонностью к параличам от сдавления (Hereditary Neuropathy

with liability to Pressure Palsies) обнаруживается в 85%-90% пациентов, в других случаях с характерной клиникой ННСПС необходим поиск точковых мутаций в этом гене. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, хотя в 20% выявляется мутация *de novo* [124].

Распространенность ННСПС в России, как и во многих других странах мало изучена [273] и по данным разных исследователей составляет от 7.3 случаев [90] до 16 на 100 000 населения [177]. Обычно первые эпизоды возникают во второй-третьей декаде жизни, хотя в литературе встречается описание манифестации нейропатии от рождения [95; 177] до 80 лет [140; 158; 177; 182]. ННСПС, как правило, проявляется развитием эпизодической, безболезненной, рецидивирующей фокальной сенсорной и моторной периферической нейропатией, что сопровождается онемением, развитием слабости и мышечных атрофий в зоне иннервации какого-либо нерва. Часто возникновению симптомов предшествует факт компрессии, как правило при длительном неудобном положении конечности [55].

Наиболее уязвимые нервы - малоберцовый и локтевой (30-48% и 21-28%, соответственно), плечевое сплетение (12-27%), лучевой нерв (4-13%) и срединный нерв (4-11%) [101; 182]. ЧН поражаются редко [75]. Описаны преходящие параличи лицевого [126; 214; 275], тройничного [65; 126], подъязычного [126; 289] и возвратного нервов [199]. Также описан фенотип Давиденко (скапулоперонеальный синдром) [276]. При клиническом обследовании кроме мышечной слабости, атрофий, чувствительных нарушений в зоне иннервации пораженных нервов, отмечается снижение или выпадение сухожильных рефлексов, особенно ахилловых [75; 182].

Деформация стоп по типу *Pes cavus* отмечена по данным разных авторов в 47% случаев [158; 182; 206; 275]. Восстановление острой нейропатии происходит от нескольких дней до нескольких недель [54]. Полное восстановление неврологического дефицита наблюдается только 50 % эпизодов, двигательный дефицит сохраняется в 10-15 % [158; 182; 206]. Пациентов могут беспокоить мышечные боли и парестезии при физической

нагрузке [206]. Наблюдается большой разброс клинических проявлений у пациентов с ННСПС от отсутствия какой-либо симптоматики от 6 до 23% [55; 158] до тяжелого остаточного неврологического дефицита после параличей, которые имитируют фенотип НМСН [55; 140; 159; 206; 253]. При нейрофизиологическом тестировании практически у всех пациентов с ННСПС отмечено увеличение терминальных латентностей моторных ответов особенно срединных и малоберцовых нервов, даже у асимптомных больных [124; 159], а также локальное нарушение проведения в местах компрессии нервов, чаще в локтевом нерве в кубитальном канале и малоберцовом нерве в фибулярном канале [101; 124; 159; 182]. На остальных сегментах нервов проведение как правило не страдает. Проведение по сенсорным волокнам и амплитуды потенциала действия (ПД) нервов снижаются [119, 140; 159].

При биопсии нерва у пациентов с ННСПС обнаруживается сегментарная демиелинизация и ремиелинизация с вариабельной потерей крупных волокон [95]. Выявляемые томакулы, представляющие собой фокальное утолщение миелиновой оболочки, не являются патогномичным признаком обсуждаемой патологии [166].

У пациентов с ННСПС в 70% случаев по данным нескольких исследователей выявляются очаги в белом веществе головного мозга при МРТ исследовании [21; 235; 259].

Особый интерес вызывают случаи сочетания ННСПС с иммуноопосредованными нейропатиями, так в работе Remiche был представлен случай пациентки с ННСПС и развившейся ХВДП после вакцинации против гриппа АН1N1[226].

Безусловно, основная роль в диагностике наследственных состояний отводится генетическому тестированию. Постановка точного молекулярного диагноза важна как для самих пациентов, так и их семей при прогнозировании здорового потомства. Имея положительный семейный анамнез, типичную клиническую картину для врача не представляет сложности предположить наследственный характер патологии. Однако

наличие «стертой» клинической картины, не имеющей сходства с описанными фенотипами НМСН 1 или 2 типов, манифестацией симптомов в зрелом и пожилом возрасте, а также в случаях, имитирующих дизиммунные нейропатии или сочетание с ними привели к поиску дополнительных методов обследования, которые помогают врачу поставить правильный диагноз. Одним из таких методов стало УЗИ периферических нервов.

Впервые в 2002 году Martinoli с коллегами описал УЗ изменение срединного нерва у пациента НМСН 1 А типа [171].

Следующие публикации по УЗИ периферических нервов появились только в 2009 году. Zaidman с соавторами описал у 11 пациентов с НМСН 1 А типа увеличение срединного и локтевого нерва на уровне запястья, локтя и плеча [300]. В этом же году опубликована работа Cartwright, в которой описаны результаты УЗ-измерений ППС срединного нерва на уровне запястья и плеча, икроножного и блуждающего нерва у 12 членов генетически типированной семьи с НМСН 1В в сравнении с контрольной группой здоровых. Увеличение ППС периферических нервов, а также спинномозговых нервов плечевого сплетения при НМСН 1А типа нашло подтверждение во многих работах [137; 193]

Увеличение площади ППС нервов отмечено и у пациентов с ННСПС [241]. В работе Goedee показано, что увеличение ППС нервов отмечено только в местах их компрессии, в отличие от больных с НМСН 1 А типа, у которых увеличение ППС нервных стволов носило диффузный [101].

В отличие от НМСН 1 типа не обнаружены изменения периферических нервов у пациентов с НМСН 2 типа [36; 194; 239; 240].

Однако сопоставление результатов УЗИ нервов больных с наследственными и дизиммунными нейропатиями обнаружило неспецифичность увеличения ППС [256; 300].

Обнаружение изменений периферических нервов по данным УЗИ у пациентов с еще одной сложной для диагностики наследственной

нейропатией, наблюдаемой при таком состоянии как TTR амилоидоз также оказались неспецифичными.

Транстеритиновая семейная Амилоидная полинейропатия (ТТР САП) с аутосомно-доминантным типом наследования является одним из немногих наследственных состояний, имеющих патогенетическое лечение. Фенотипическая гетерогенность болезни [243], даже у монозиготных близнецов [2; 183], позднее начало симптомов, отсутствие семейного анамнеза, обуславливает задержку диагностики таких больных и в ряде случаев постановку неправильного диагноза [212; 213].

Верификация ошибочного диагноза составляет до 32% со средней задержкой постановки диагноза от момента появления первых симптомов около 46 месяцев [213]. В 2016 г. сформулированы основные признаки ("красные флаги" болезни), наличие которых помогает сократить время постановки правильного диагноза [60].

В зависимости от выявленных мутаций в гене *TTR* выделяют неврологический, кардиальный и смешанный фенотипы болезни [1].

ТТР амилоидоз должен быть заподозрен при наличии прогрессирующей сенсо-моторной нейропатии в сочетании с одним или несколькими следующими признаками: отягощённый наследственный анамнез по нейропатии, симптомы дисфункции вегетативной нервной системы, кардиальная патология, манифестация болезни с гастроинтестинальных проявлений, необъяснимая потеря веса, двусторонний синдром карпального канала, почечная недостаточность, помутнение стекловидного тела [23; 60].

По данным литературы пациенты с неврологическим фенотипом ТТР амилоидоза чаще всего наблюдаются с диагнозами "идиопатическая аксональная полинейропатия", "хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия" (ХВДП) или стеноз спинномозгового канала [17].

Сегодня в диагностике ТТР амилоидоза биопсии отводится важная роль. Гистологическое исследование тканей с целью выявления депозитов амилоида рекомендовано всем больным [23]. Однако чувствительность данного метода для разных тканей не одинакова. Так исследование слюнной железы при рассматриваемой патологии имеет чувствительность до 75% [67], а исследование биоптата икроножного нерва достигает 80% [46; 146], хотя по данным 1-го европейского соглашения по диагностике и лечению пациентов с ТТР амилоидозом колеблется от 79 до 91% [17]. Такой разброс показателей чувствительности связывают прежде всего с опытом гистолога [17]. Ультразвуковое исследование нервов описано при ТТР амилоидозе в серии работ [17; 299]. Выявляемое увеличение ППС, преимущественно в проксимальном отделе нервов отмечено и при ряде воспалительных нейропатий [299]. Несмотря на все попытки, поиск специфических УЗИ феноменов, позволяющих определить наличие амилоидного белка, остается на сегодняшний день безрезультатным.

Также для выявления изменений периферических нервов у пациентов страдающих ТТР нейропатией, а также бессимптомных носителей предложен высокочувствительный метод количественной МР нейрографии (МРН) [147]. Обсуждается использование результатов МРН в качестве биомаркера для раннего обнаружения повреждения периферических нервов при ТТР амилоидозе.

1.7 Невралгическая амиотрофия.

Невралгическая Амиотрофия (НА), также известная как синдром Персонейджа-Тернера, является острой болевой воспалительно-дизимунной мононейропатией, по стиханию которого развивается парез и атрофия мышц в зоне иннервации соответствующего нерва [271]. В настоящее время многие вопросы, связанные с этим заболеванием, остаются неразрешёнными и НА представляется неопределённым клиническим синдромом с нечеткими нозологическими рамками и огромным количеством атипичных форм, трудно поддающихся какой-либо систематизации. Только 15–20% случаев заболевания,

обычно описываемого под рубрикой НА, можно считать типичными. Первое упоминание о НА принадлежит Файнбергу (Feinberg), который в 1897 г. описал случай заболевания у одного пациента под названием «корешковый неврит плечевого сплетения». В 1948 г. военные врачи M. Parsonage и J. Turner, проанализировав 136 случаев развившегося болевого синдрома плечевого пояса, имеющего острое начало и благоприятный исход, сопровождающегося выраженным болевым синдромом и атрофиями мышц проксимальных отделов руки и плечевого пояса, предложили название болезни — «невралгическая амиотрофия», выделив указанные симптомокомплекс в отдельную нозологическую группу [55; 62; 84; 271].

Случаи заболевания зарегистрированы среди практически всех возрастных групп (от 3 месяцев до 85 лет), однако преимущественно болеют лица зрелого возраста (средний возраст заболевших — 52,6 года). У детей НА, равно как и компрессионные невропатии плечевого пояса, наблюдаются редко. Соотношение мужчины-женщины среди заболевших составляет, по разным данным, от 2:1 до 11,5:1 [270].

Нет окончательного мнения, касающегося этиологии данного заболевания. Механизмы повреждения нерва при НА неизвестны и в настоящее время уточняются. В работах разных авторов указывается на возможность развития аутоиммунного процесса непосредственно в невральных структурах плечевого сплетения, что в условиях депрессии Т-звена иммунитета может способствовать развитию повреждения миелиновой оболочки и/или аксона. О возможной этиологической роли алиментарных факторов сообщил P.N. Chuttani (1953).

Автор исключительно подробно описал довольно большую серию случаев «синдрома плечевого пояса» среди британских военнослужащих в Иране и Ираке. Среди заболевших преобладали лица, по тем или иным причинам длительно находившиеся на вегетарианской диете, причём заболевание часто сочеталось с другими признаками витаминной недостаточности — миокардиодистрофией, полиневропатией и пр. На основании этих фактов, а также якобы хорошего эффекта от применения тиамин, автор сделал

заключение, что «синдром плечевого пояса» может быть одним из проявлений недостаточности витаминов группы В.

В работе Я.Ю. Попелянского (1978 г) в качестве причины рассматривалась компрессия поперечной артерии шеи спазмированной лестничной мышцей. Однако обоснованных доказательств перечисленных концепций в дальнейшем получено не было, и ни в одном из известных нам литературных источников не указывается на связь между НА и недостаточностью витаминов и компрессией артерий. Мало доказательств имеет и токсическая теория развития НА, хотя и описаны единичные случаи поражения плечевого сплетения, как осложнения лечения пенициллином, после введения рентгеноконтрастных средств, стрептокиназы и у наркоманов, вводивших героин внутривенно.

Специфика клинических проявлений НА мало знакома практическим врачам, что затрудняет правильную постановку диагноза. В подавляющем большинстве случаев развивается острый болевой синдром с последующим развитием атрофии мышц в зоне иннервации соответствующего нерва, выраженной в разной степени. В литературе описано множество атипичных форм, при этом не более 15% случаев заболевания, рассматриваемых в рамках НА, соответствуют классическому описанию НА, что наряду с отсутствием чётких диагностических критериев и неясностью этиологии серьёзно затрудняет определение нозологических границ данной патологии.

НА встречается в двух формах: более частой спорадической и сравнительно редкой семейной (аутосомно-доминантной). Клинические проявления обеих форм во многом идентичны. Наследственная НА – это редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующаяся повторными приступами острой боли, длительностью от нескольких часов до 2-3 недель в сочетании с развитием пареза, амиотрофий и непостоянных сенсорных нарушений. Локус в хромосоме 17q24–q25 (Pellegrino *et al.*, 1996; Stögbauer *et al.*, 1997; Wehnert *et al.*, 1997). Возраст первого обострения обычно второе-третье десятилетие жизни. Дебюту

заболевания и его рецидивам обычно предшествуют неспецифические инфекции, вакцинация или роды.

Принципиальные отличия ННА от спорадической формы — рецидивирующее течение, преимущественное начало в детском и подростковом возрасте, а также сочетание с мелкими лицевыми аномалиями развития, что, вероятно, обусловлено плеiotропностью патологического гена. Основные дисморфические лицевые признаки НА — гипотелоризм, эпикант, узкие глазные щели, антимонголоидный разрез глаз, асимметрия лица, длинная переносица. Помимо лицевых признаков в некоторых наблюдениях НА ассоциировалась с синдактилией и низким ростом. Следует, впрочем, отметить, что иногда дисморфические признаки отсутствуют либо выражены минимально.

По прежнему актуальным является вопросы рецидивов при НА. В работах разных авторов имеются сведения о том, что у 15–35 % пациентов возникали рецидивы с разных сторон. Их патогенез связывается с возможностью ремиттирующей аутоиммунной демиелинизации. Каждое обострение может включать одни и те же периферические нервы, а также последующие обострения могут вовлекать иные уровни или их сочетания. Частота обострений обычно уменьшается с возрастом.

Несмотря на частоту больных с типичной локализацией и характером течения, выделяют и нетипичные наблюдения, симптоматика которых явно отличалась от классического описания. В литературе приводится описание новых клинических случаев, обнаруженных хирургических находок у пациентов с болевым, не травматическими поражением периферических нервов, в результате чего нозологические рамки данного синдрома всё более и более расширяются [84; 270; 271].

1.8. Феномен фокальной констрикции периферического нерва

Первые описания феномена фокальной констрикции периферического нерва (ФКПН) у пациентов с острой болевой мононейропатией сделаны 1966 и 1970 годах хирургами, которые вовремя невролиза заднего межкостного нерва (ЗМН) обнаружили ФКПН, как случайную находку [15]. Следующие работы появились через 20 лет после первых публикаций с описанием единичных

случаев ФКПН. В 2012-2014 гг опубликованы две крупные работы с описанием большого числа пациентов [196; 204], выявившие особенности ФКПН. Использование дополнительных методов визуализации периферических нервов, таких как УЗИ и МРТ, позволило чаще выявлять рассматриваемую патологию, но при этом не привело к единой точке зрения на этиологию и патогенез ФКПН в возросшем числе публикаций.

Возрастной диапазон пациентов колеблется от 8 до 80 лет с большей частотой встречаемости у мужчин [59; 87; 121; 125; 148; 185; 200; 204; 229; 267; 274; 292; 294; 295]. Сегодня распространённость ФКПН остается неизвестной в связи с низкой выявляемостью.

По данным литературы, более половины ФКПН выявлено в результате оперативного вмешательства. Анализ представленных в литературе случаев показал, что в патологический процесс вовлекается чаще левая рука (55%) и ФКПН обнаруживается преимущественно в ветвях лучевого нерва - переднем и заднем межкостном нерве.

Клиническая картина болезни представлена выраженной нейропатической болью с преимущественной локализацией в зоне констрикции нерва и одновременным развитием пареза или паралича мышц руки. Боль длится от 1 до 60 суток с постепенным уменьшением её интенсивности. Ограничение движений в пораженной руке уменьшает болевой синдром, что обеспечивается ее вынужденным положением [162]. В 88 % случаев боль развивалась без видимых причин, однако среди провоцирующих моментов отмечены: беременность [185; 204], травма [57; 109; 204], респираторная инфекция, перенапряжение мышц руки вследствие чрезмерной физической нагрузки [148; 185], алкогольная интоксикация [204] и 1 случай после удаления злокачественного образования яичника [24].

Длительное проспективное наблюдение за пациентами позволило выявить рецидивы аналогичного болевого синдрома с развитием ФКПН на контрлатеральной стороне в 3-х наблюдениях [190].

Типичная картина ФКПН с развитием острого болевого синдрома и последующего моторного дефицита напоминает клинику невралгической

амиотрофии (НА) [62; 81; 257; 271], однако сегодня связь этих состояний остается дискуссионной. В большинстве случаев ФКПН двигательный дефицит развивается одновременно с болевым синдромом, тогда как при НА имеет место отсроченное развитие пареза через 2-3 недели от начала боли [148; 185; 204; 291; 292].

Сегодня в литературе обсуждаются несколько теорий формирования ФКПН. Доминирует представление о локальном аутоиммунном воспалении тканей, окружающих нерв с формированием фиброза в периневрии периферического нерва. Наличие "спаек" в периневрии под влиянием механической нагрузки - супинации руки – создает уязвимую точку в нерве, способствующей формированию ФКПН [114; 115; 148; 164; 200]. Кроме этого, показана торсия как целого нерва, так и отдельных его пучков [82; 115; 270; 278]. Сделанный вывод базируется на результатах гистологического исследования участка нерва с констрикцией.

При морфологическом исследовании в проксимальном и дистальном участках нерва, прилежащих к констрикции, обнаруживается отек коллагеновых волокон с немногочисленными участками фиброза, с наличием лимфоцитарной клеточной инфильтрацией CD68-, CD8- CD20-положительных Т-лимфоцитов вокруг периневральных и эндоневральных сосудов, в стенках которых выявляются некрозы [295] и неравномерная демиелинизация аксонов преимущественно в дистальном фрагменте нерва [204; 205]. Также обнаруживается пролиферация шванновских клеток в ответ на повреждение аксона [27; 204]. В зоне самой фокальной констрикции отмечено преобладание волокон соединительной ткани на фоне уменьшения количества шванновских клеток и аксонов [57; 114; 115; 148; 164; 204; 205]

Аналогичные морфологические изменения выявлены и при НА [63; 255]. Именно нарушение сосудисто-нервного барьера при аутоиммунном воспалении может объяснить случаи констрикции отдельных фасцикулов в нерве у пациентов с НА [270].

Механический фактор в формировании ФКПН при нефизиологическом движении руки с несбалансированной работой мышц плеча, приводящим к

напряжению фасциального ложа вдоль нервного ствола [87], подвергнут сомнению главным образом из-за результатов гистологического исследования участка нерва с констрикцией, а также отсутствия в большинстве случаев ФКПН предшествующей травмы [121; 185; 205; 294].

Роль сосудистого фактора в развитии ФКПН обсуждается на основании обнаружения при гистологическом исследовании изменения сосудов в области констрикции - наличия клеточной инфильтрации стенок сосудов [281], а также экспериментальных данных [233; 234]. Показано, что длительная локальная компрессия нерва приводит к ишемии с последующим формированием участка эпинеурального фиброза [233; 234]. В другом эксперименте показана роль повышения интраневрального венозного давления, способствующего развитию отека периневрия [262], и фиброза [233; 234] который, возникнув в определенном участке нерва, при действии механического фактора, может перерасти в полную констрикцию [114; 115; 148; 164; 200]. В ранних работах активно обсуждалась роль васкулита и других системных болезней соединительной ткани в формировании ФКПН [33; 41; 114], однако в последующем это не было подтверждено [295]. Таким образом, сегодня ФКПН является хирургическим диагнозом, который верифицируется при осмотре нерва в операционном поле.

В большинстве работ при описании каждого случая авторы обращали внимание на разную локализацию и число констрикций в одном нерве, форму и морфологические особенности ФКПН.

Развитие таких методов визуализации периферических нервов, как УЗИ и МРТ, позволило выявлять рассматриваемый феномен до хирургического вмешательства, которое было единственным способом обнаружения ФКПН в течение 38 лет. В 2004 г. впервые описана констрикция лучевого нерва по типу "песочных часов" при УЗИ в работе Rossey-Mares D [229], которая была впоследствии подтверждена хирургически.

Однако информативность УЗИ нервных стволов в выявлении ФКПН спорная. Так в работе Pan et al. из пяти случаев наличия у больного ФКПН по данным УЗИ, только у одного пациента сонографические изменения были

подтверждены при хирургическом вмешательстве, а в остальных выявлено только уменьшение диаметра нерва в области интереса [204]. Y. Nakashima [186] выявил ФКПН до интраоперационной идентификации с помощью УЗИ в 3 из 5 случаев. Аналогичные сопоставления проведены и другими авторами [24; 58; 229]. В итоге чувствительность УЗИ периферического нерва для обнаружения констрикции определена как 31% [24], что послужило поводом поиска сонографических критериев ФКПН с последующим подтверждением интраоперационно. За сужение/констрикацию принимался участок нерва с внутренним диаметром меньше 0,3-0,9 мм при продольном сканировании, что впоследствии подтверждалось во время операции наличием видимой констрикции нервного ствола [186]. Используемые критерии с применением датчиков 6-18 Mhz оказались достаточно чувствительными в обнаружении ФКПН в 60% случаев [186].

В отличие от УЗИ разрешающая способность МРТ позволила более точно описать особенности ФКПН в сопоставлении с интраоперационной картиной [251]. Авторы описывают характерную МРТ картину констрикции по типу "яблочко мишени", а также приводят критерии ФКПН как уменьшение диаметра нерва больше, чем на 75% от неизмененного участка на T2 взвешенных изображениях [251]. Однако сегодня диагностические возможности УЗИ и МРТ остаются спорными [205], учитывая разную степень выраженности изменений в нерве в разные периоды болезни и сроки проведения необходимого исследования от начала болевого синдрома для выявления ФКПН [186].

Для оценки эволюции ФКПН и ее роли в развитии клинических проявлений и частоты рецидивов необходимо длительно проспективное наблюдение с оценкой состояния пациентов по общепринятому алгоритму. Оптимизация использования дополнительных инструментальных методов оценки состояния периферических нервов с учетом сроков проведения исследования от начала болевого синдрома позволит чаще выявлять ФКПН.

1.9. Необходимость и возможности применения УЗИ при наследственной и дизиммунной полинейропатии

Сегодня такие методы нейровизуализации ПН, как МРТ и УЗИ у больных с подозрением на ДН вошли в рутинную практику врача-невролога. Все чаще в качестве дополнительного метода инструментальной диагностики у пациентов с ДН применяется УЗИ ПН, а увеличение нервных стволов с накоплением контрастного вещества по данным МРТ является поддерживающим критерием диагноза ХВДП [71].

У пациентов с ХВДП показано статистически значимое увеличение ППС нервных стволов при сравнении с группой контроля во многих работах [78; 81; 98; 151; 168], что подтверждается при МРТ исследовании [45; 47; 102; 103; 106; 140]. Причиной увеличения ППС исследователи сегодня считают отек и чередование процессов демиелинизации и ремиелинизации в периоды обострения и ремиссии ХВДП, что при гистологическом исследовании нерва находит подтверждение в обнаружении изменений по типу «луковичных головок» [79; 97]. Больные с течением болезни 6 месяцев и более при УЗИ ПН имеют диффузное увеличение ППС в отличие от впервые выявленных, у которых отмечено увеличение ППС лишь в проксимальных отделах нервных стволов [58]. При течении ХВДП более 5 лет в сонографической структуре нервного ствола преобладает количество гиперэхогенных фасцикулов [120]. Динамическое УЗ -наблюдение за пациентами с ХВДП показало уменьшение ППС вплоть до нормализации на фоне патогенетической терапии [150; 170].

Сегодня во большинстве крупных исследованиях не найдено связи между УЗ показателями, клинической картиной и данными ЭМГ исследования [58; 80; 120]. Увеличение ППС ПН у пациентов с НМСН 1 типа и наследственной полинейропатии со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС) при УЗИ показано во многих исследованиях [38;79; 95; 117; 135; 136; 168]. При сравнении данных УЗИ ПН у пациентов с НМСН 1А, 1В и 1Х типов и здоровых испытуемых показано увеличение нервных стволов у всех больных с НМСН 1 типа с максимальными значениями ППС в группе НМСН 1А [95; 117; 167]. УЗИ ПН у пациентов с НМСН 2 типа не обнаружило увеличение ППС нервов

[117; 135; 136]. Сопоставление количественных параметров УЗИ ПН при ДН и НМСН 1 типа показало не специфичность увеличения ППС, однако отмечено диффузное увеличение ППС при ХВДП и НМСН 1 А и В типов [147; 169]. При ННСПС увеличение ППС выявлялось только в местах компрессии нервных стволов [136]. Также как при ДН, для пациентов с НМСН 1 типа не выявлено корреляций между параметрами ЭМГ, УЗИ и клинической картиной [59; 60].

Сегодня продолжается поиск оптимальных протоколов УЗИ ПН для пациентов с подозрением на полинейропатию, как дизиммунного, так и наследственного генеза. Основные принципы базируются на распространённости и симметричности процесса [60; 169].

В литературе описана только одна валидизированная количественная шкала оценки в баллах распространения увеличения ППС ПН - "Vochum ultrasound score" [60], позволяющая дифференцировать острые и хронические ДН. Данная шкала имеет высокую специфичность (93%) и чувствительность (80%) для пациентов с ХВДП, однако из-за своей громоздкости трудно применима в рутинной практике [59; 60; 73].

Предложенная классификационная УЗ – шкала Zaidman С.М. с выделением 3-х типов увеличения нервов в виду неспецифичности увеличения ППС нервов при ХВДП и НМСН 1 типа также обладает ограниченным использованием в практике. Так выделяемый автором 3 (диффузный) тип встречается при НМСН 1 типа в 100% случаев и при ХВДП в 80%, что не позволяет дифференцировать эти состояния [169].

Несмотря на обсуждаемые ограничения главным преимуществом УЗИ в противовес МРТ является недорогая стоимость исследования, его мобильность и возможность проведения неограниченное количество раз с оценкой динамики изменения УЗ параметров ПН, что как показали исследования важно при оценке эффективности терапии пациентов с ДН [150; 170].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика обследованных больных

Для выполнения поставленной задачи обследовано 208 пациентов с доказанными формами поражения ПН (100 мужчин и 110 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 повреждение 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	Муж	Жен	N	Средний возраст
НМСН 1 Аутосомно-доминантный тип		27	$33,1 \pm 8,9$	16	11	5	$7,2 \pm 2,8$
НМСН 1 X-сцепленный тип		17	$35,9 \pm 6,8$	8	9	5	$6,3 \pm 3,4$
НМСН 2 тип		6	$34,2 \pm 8,7$	3	3	3	$11,3 \pm 3,2$
ННСПС		5	$28,4 \pm 6,5$	3	2	4	$9,6 \pm 3,8$
TTR САП		3	56/34	2	1	-	-
С-м Гийена-Барре	ОВДП	12	$37,2 \pm 7,6$	5	7	9	$12,3 \pm 3,4$
	ОМАН	9	$31,4 \pm 5,2$	3	6	6	6,8
	ОМСАН	6	$27,4 \pm 6,1$	2	4	3	8,4
ХВДП		23	$52,4 \pm 12,04$	7	16	5	$10,7 \pm 3,1$
Анти-МАГ ассоциированная ПНП		2	34	1	1		
MMN		25	$40,4 \pm 12,6$	12	13	-	-
MADSAM		2	39/ 32	1	1	-	-
Фокальная констрикция нерва		12	$44,8 \pm 9,7$	4	8	1	5 лет
Невропатическая амиотрофия (НА)		15	$38,2 \pm 9,3$	8	7	3	12,1
Всего:		164	$42,1 \pm 9,8$	75	89	44	$11,05 \pm 8,5$

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.

Проспективное поперечное исследование пациентов с ДН, получающих патогенетическую терапию проведено по установленному протоколу с осмотром через 1, 3, 6 месяцев от момента начала терапии. Затем через 1 и 2 года при сохранении остаточных явлений. В качестве сравнения осмотр проведен за пациентами не получающих патогенетической терапии (табл 2)

Таблица 2. Число пациентов с ДН с проспективным наблюдением

	ВВИГ	ГКС	Без терапии
ММН	5	-	2
ХВДП	7	3	1
ОВДП	3	-	4
ОМАН	2	-	1
ФКПН	-	-	1

В протокол наблюдения были включены оценка неврологического статуса, оценка величины ППС и электрофизиологических показателей. Отдельно представлено наблюдение за изменением сонографической картины у пациента с острой фокальной нейропатией лучевого нерва с выявленной в процессе наблюдения ФКПН от момента начала болевого синдрома в течении 15 месяцев.

2.2 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 – парез; 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. Температурная чувствительность оценивалась с применением пробирок с холодной и горячей водой, болевая при покалывании иглой. Неврологический дефицит оценивался через 1 год после перенесенного эпизода по специально разработанной шкале Hughes et al. [122] и модифицированной шкале Ранкина [222] (см приложение). 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)

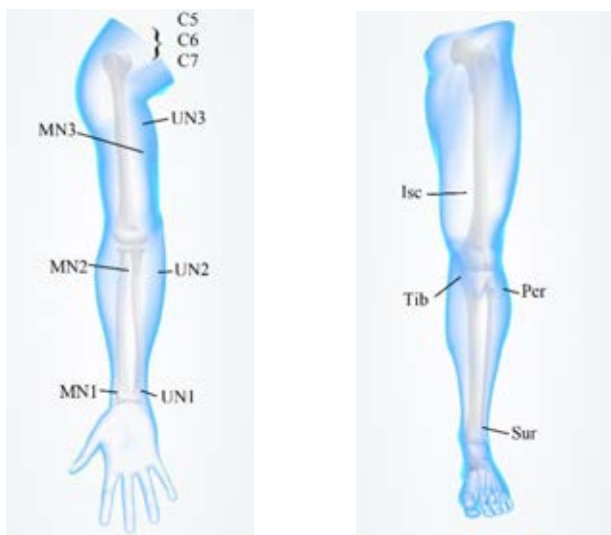
3. **Нейрофизиологические методы исследования** (ЭМГ) электромиографы Keypoint Clinical System (фирма Medtronic, США) и Нейро МВП-4 (фирма Нейрософт, Россия) по стандартной методике [22; 141].

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 PMP 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 all [36], A.Grimm [103] и S.Goodee [98] 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 (рисунок1).

Рисунок 1. Уровни измерения нервов руки и ноги



Продолжительность проведения измерения по установленному протоколу составила 15-25 минут. Для удобства изложения каждому уровню измерения присвоено буквенно-цифровое обозначение (табл.3).

Таблица 3. Уровни измерения периферических нервов

Нерв	Уровень измерения	Внешний ориентир	Анатомический ориентир
N. medianus	Запястье (MN1)	Нижняя треть предплечья - 1-1,5 см выше складки запястья	Нижняя треть предплечья - между сухожилиями поверхностного и глубокого сгибателями пальцев.
	Круглый пронатор (MN2)	Верхняя треть предплечья - 2-3 см ниже локтевого сгиба	Между круглым пронатором и поверхностным сгибателем пальцев
	Средняя треть плеча (MN3)	Середина плеча по медиальной поверхности	Над плечевой артерией - проекция сосудисто-нервного пучка
N. ulnaris	Запястье (UN1)	Нижняя треть предплечья - 0,5-1 см выше гороховидной кости	Латеральнее локтевой артерии, рядом с сухожилием локтевого сгибателя запястья
	Уровень локтевого сгибателя запястья (UN2)	Верхняя треть предплечья на 2 см ниже медиального надмыщелка локтевого сустава	Между мышечными ножками локтевого сгибателя запястья
	Средняя треть плеча (UN3)	Середина плеча, по медиальной поверхности	Медиальнее и книзу от плечевой артерии, в проекции сосудисто-нервного пучка
N. radialis	Спиральный канал (R1)	Граница средней и нижней трети плеча по латеральной Поверхности	Нерв над плечевой костью в проекции спирального канала, рядом с артерией, огибающей плечевую кость
Nn. spinales	C5	Передне-боковая поверхность шеи, нижняя треть латерального края кивательной мышцы	На уровне поперечного отростка соответствующего позвонка
	C6		
	C7		
N. ischiadicus	Подколенная ямка (Isc)	Задняя поверхность бедра по медиальной линии - 5-7 см выше подколенной складки	Между полуперепончатой мышцей медиально и двуглавой мышцей бедра латерально.
N. peroneus	Головка малоберцовой кости (Per)	Латеральная поверхность подколенной ямки - на 0,5 см выше головки малоберцовой кости	Под медиальным краем двуглавой мышцы бедра и латеральной головкой икроножной мышцы
N. tibialis	Уровень подколенной ямки (Tib)	Подколенная складки по медиальной линии или на 1-2 см ниже	Над подколенной артерией, между медиальной и латеральной головками икроножной мышцы
N. suralis	Уровень нижней трети голени (Sur)	По латеральной поверхности голени в нижней трети	Вдоль латерального края пяточного сухожилия в сопровождении медиально расположенной малой подкожной вены.

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. Площадь поперечного сечения рассчитывалась автоматически по формуле

$$S=R1(\text{длинной оси})\cdot R2(\text{короткой оси})\cdot 3,14/4$$

Для пациентов в группе фокальных изменений ПН исследование ППС по стандартному протоколу, с оценкой продольного и поперечного сканирования зоны клинического интереса с прилегающими участками.

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) [21]. 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 дизиммунными 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.

2.3 Воспроизводимость данных

Поскольку данные о воспроизводимости показателей исследования ПН и сплетений не были найдены, мы провели сравнительный анализ результатов исследования нервов как у одного исследователя, так и между

несколькими специалистами. Объем исследования для оценки внутриклассовой корреляции был проведен на примере 5 больных. При оценке ППС срединного и локтевого нерва процентное расхождение результатов составил: 1,89% у одного специалиста и 4,21% между двумя исследователями; при качественной оценке структуры нервов - 4,49% и 5,21% соответственно.

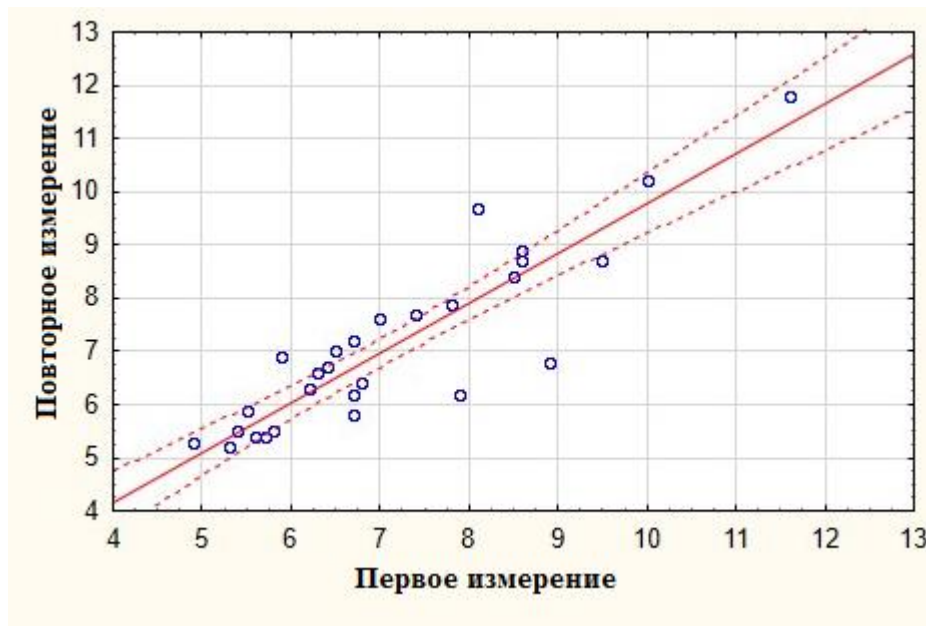
После окончания исследования, через 3-5 месяцев, 5-ти испытуемым УЗИ было проведено повторно по описанному выше протоколу (табл. 7).

Таблица 4. Коэффициент внутриклассовой корреляции при повторных измерениях (n=5).

Номер наблюдения	ИСС	Доверительный интервал		P
		Верхняя граница	Нижняя граница	
1	0,89	0,97	0,63	p=0,0010
2	0,68	0,87	0,48	p=0,0200
3	0,95	0,98	0,84	p=0,0001
4	0,90	0,97	0,65	p=0,0001
5	0,72	0,91	0,51	p=0,0040

Коэффициент внутриклассовой корреляции при повторных измерениях варьировал в диапазоне от 0,68 до 0,95 (среднее значение – 0,82).

Рисунок 2 Коэффициент корреляции между первым и вторым измерениями у 5-ти испытуемых на разных уровнях измерения



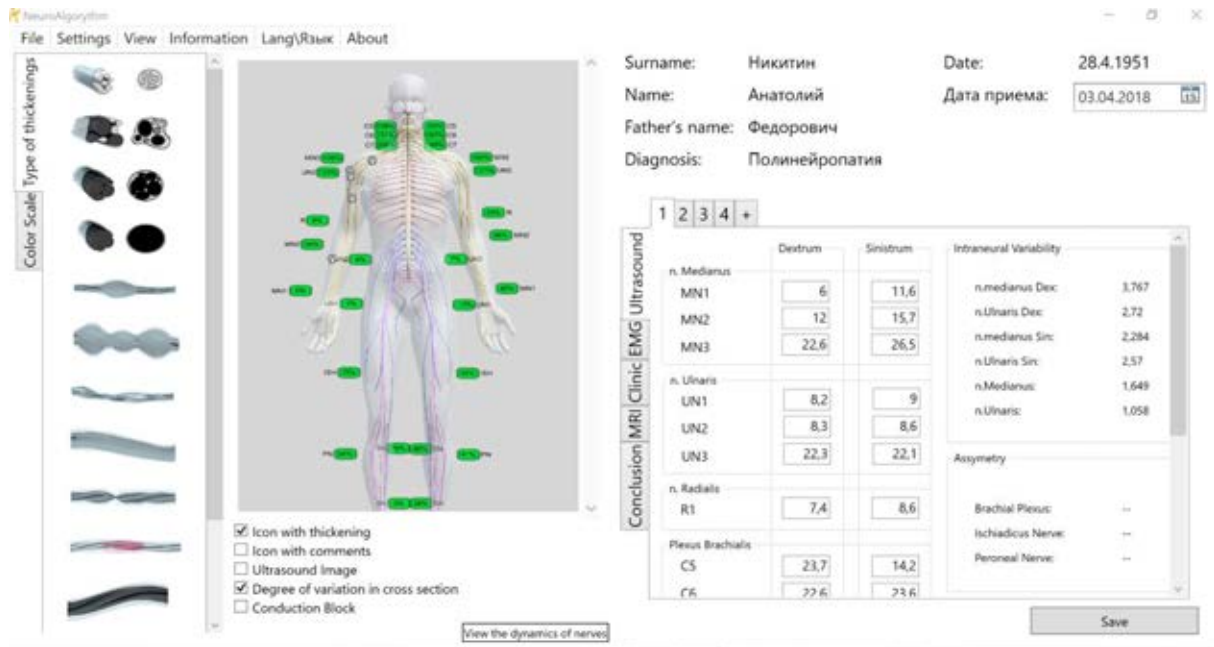
Таким образом, достоверных различий между данным, полученными как одним, так и двумя специалистами, не отмечалось, вследствие чего параметры могут быть проанализированы при динамическом исследовании.

2.4 Методы анализа данных

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, под кодовым названием «NeuroAI 3.2», для ввода и анализа данных на основе языка программирования C#, базы данных MySQL Workbench 6.3 CE, методе математического трехмерного моделирования с применением пакета Unity. Пользовательский интерфейс программы включал следующие разделы: 1. качественные выделенные типы изменения структуры нервов при продольном и поперечном сканировании 2. Схема 3D-модель периферической нервной системы, которая отражала пространственное распределение изменений периферических нервов, а также степень их выраженности с возможностью выбора и сохранения УЗИ-

изображений для каждого участка. 3. Панель для ввода количественных данных УЗИ, ЭМГ, клинических шкал, результатов МРТ и итогового заключения. Каждая вкладка также включала возможность включения результатов, полученных при последующих наблюдениях.

Рисунок 3 Пользовательский интерфейс расчета данных

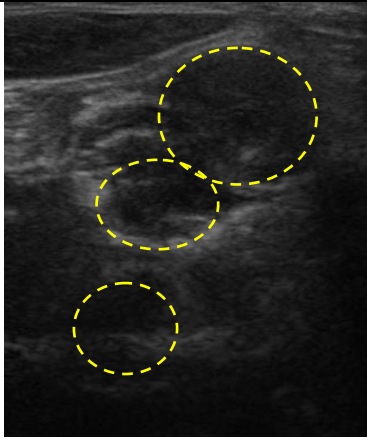
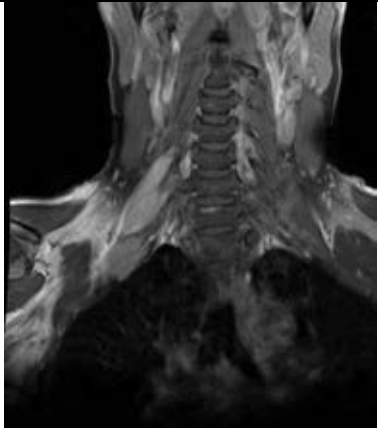
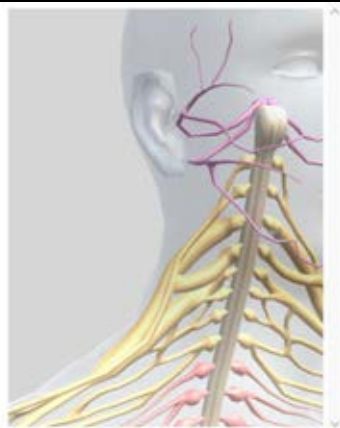
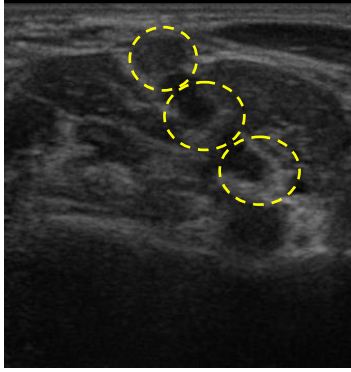
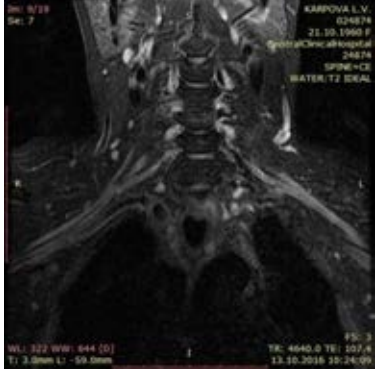



Модель отображающая распространенность изменения нервов представляет результирующую «схему» болезни. Нами рассчитан коэффициент парной корреляции у пациентов, которым было проведено сопоставления результатов МРТ и УЗИ (которые выступили как независимые переменные) и толщиной линии, отражающей нервы на схеме периферической нервной системы (зависимая переменная) – 0,93 ($p=0,001$). Таким образом, толщина линии отражает примерный вид изменения толщины нервов по результатам УЗИ, как если бы они выглядели на МРТ. В качестве примера на рисунке 4 изображены сопоставления результатов УЗИ, МРТ плечевого сплетения и сгенерированная программой 3d модель сплетения. Распределение атрофий, изменения мышечной силы отображается на схеме изменением цветовой гаммы полигонов контура тела человека (рис 5), изменение электрофизиологических параметров отображается на схеме изменением цвета контура нервов. Полученные данные сохраняются в базу

данных, включая УЗИ изображения, комментарии, неврологический статус, фотоматериалы пациента.

Расчет вероятности болезни проведен с использованием условного оператора, выделение независимой переменной, которая включала сумму присвоенных баллов в зависимости от введенных пользователем значений. Сумма баллов была сопоставлена с максимально возможным для исследуемой патологии и рассчитан процент соответствия для данной нозологии в зависимости от введенных параметров.

Рисунок 4 Модель периферических нервов на основании данных МРТ и УЗИ

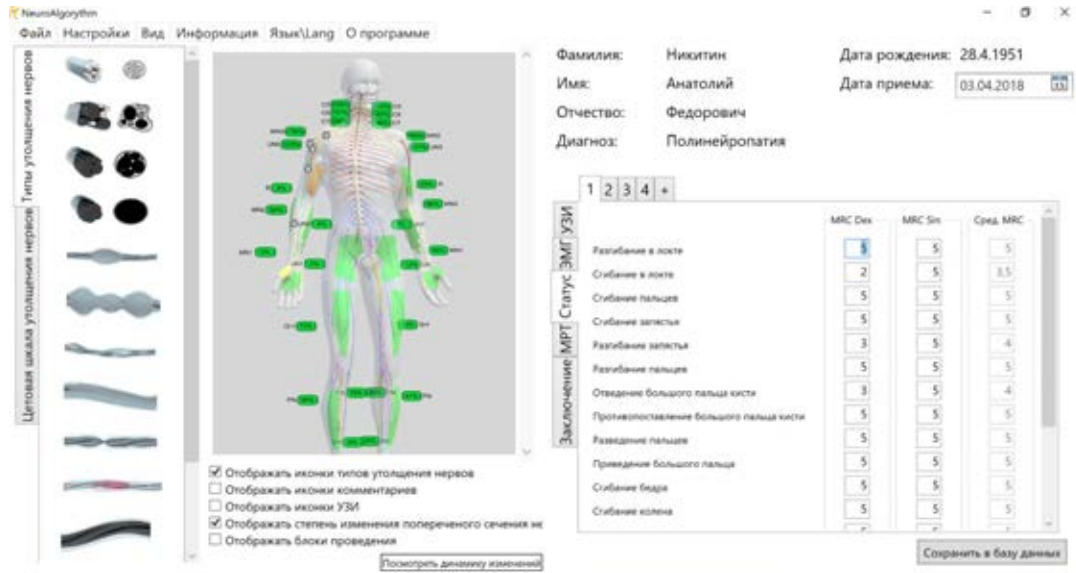
Результаты УЗИ	Результаты МРТ	Сгенерированная модель нерва
		
		

Выделенные качественные типы изменений периферических нервов переносятся и привязываются к соответствующему участку периферической нервной системы и сохраняются в базу данных.

Таким образом, программа представляет собой удобный конструктор, объединяющий и группирующий качественные и количественные сонографические, электрофизиологические и клинические данные в

пространственную модель с возможностью просмотра динамики параметров в период наблюдения на фоне терапии. На рисунке 5 представлен примерный вид модели с отображаемыми клиническими, сонографическими, электрофизиологическими показателями.

Рисунок 5. Интерфейс разработанной программы.



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.

Таким образом, разработанный программный продукт позволяет в режиме одного окна проводить анализ клинических, сонографических, электрофизиологических показателей при разных формах полинейропатий.

2.5 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.


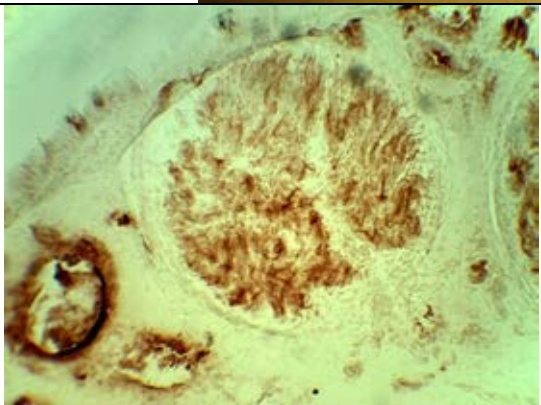
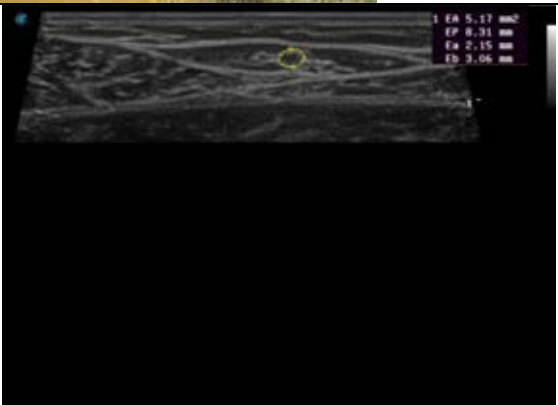
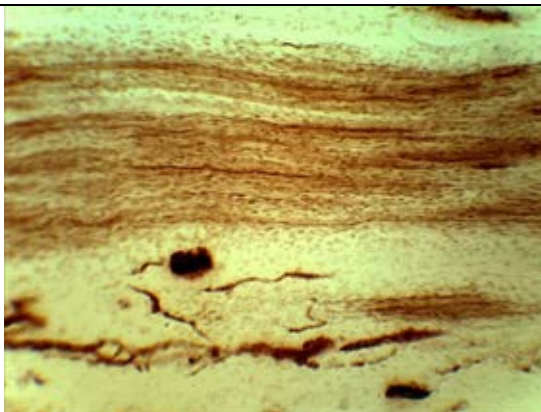
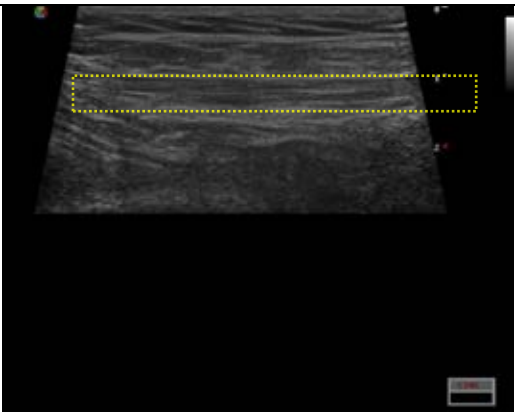
ГЛАВА 3 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ СОНОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ В НОРМЕ И ПРИ БОЛЕЗНИ МОТОНЕЙРОНА.

В данной главе проанализированы результаты измерений качественных и количественных показателей ПН в группе здоровых испытуемых и пациентов группы сравнения с поражением мотонейронов спинного мозга. Данное исследование проведено совместно с Наумовой Е.С.

3.1 Результаты нормативных значений ПН у здоровых взрослых испытуемых.

При поперечном сканировании в группе здоровых взрослых испытуемых ПН представляет собой овальное или округлое образование с четким гиперэхогенным контуром и внутренней гетерогенной упорядоченной структурой (по типу «медовых сот»); при продольном сканировании нерв лоцируется в виде образования линейной структуры с четким гиперэхогенным контуром, в составе которой правильно чередуются гипо- и гиперэхогенные полосы (по типу "электрического кабеля"). Это позволяет отличать нерв от любых расположенных рядом образований, например, сухожилий и сосудов. В качестве примера было проведено сопоставление гистологической и сонографической картины икроножного нерва при продольном и поперечном сечении в нижней трети голени по латеральной поверхности.

Рисунок 6. Морфологическое и сонографическое сопоставление нормального икроножного нерва

	
	
<p>Микроскопическая картина икроножного нерва. X 75 увеличение</p>	<p>Сонографическая картина икроножного нерва</p>
	
<p>Микроскопический препарат срединного нерва, увеличение x 75</p>	<p>Ультразвуковая картина срединного нерва в продольном сканировании</p>

С целью создания нормативной базы было проведено измерение ППС у произвольно выбранных здоровых испытуемых. Параметры ППС у здоровых испытуемых соответствовали нормальному распределению при проверке тестом Колмогорова-Смирнова, вследствие чего применен расчет среднего значения и стандартного отклонения. Результаты измерения представлены в табл. 5

Таблица 5. Значение ППС (в мм²) исследованных нервов на разных уровнях.

Уровень измерения	Правая сторона			Левая сторона		
	M±SD	Max	Min	M±SD	Max	Min
	Срединный нерв (n=160)					
Запястье	6,7±1,8	9,6	3,4	6,3±1,6	11,1	3,1
Круглый пронатор	6,7±1,9	11,9	3,2	6,8±1,8	12,1	3,7
Средняя треть плеча	7,9±1,9	8,3	4,5	7,8±2,2	15,2	3,3
Локтевой нерв (n=160)						
Запястье	4,3±1,4	6,9	1,8	4,5±1,3	7,9	2,3
Локтевой сгибатель запястья	6,2±1,7	7,9	2,7	6,1±1,8	13,2	2,8
Средняя треть плеча	6,9±2,1	12,0	3,6	6,9±2,1	13,3	3,0
Лучевой нерв (n=160)						
Спиральный канал	5,3±1,8	7,7	2,5	5,1±1,6	10,4	1,7
Спинномозговые нервы (n=160)						
C5	5,0±1,6	6,1	2,4	5,0±1,2	9,9	2,3
C6	7,5±2,0	12,0	3,1	7,7±2,5	14,5	3,7
C7	9,4±2,6	15,4	3,4	9,6±3,3	22,0	3,4

	Седалищный нерв (n=160)					
Нижняя треть бедра	43,3±14,1	90,6	18,9	42,4±13,2	88,3	14,2
	Малоберцовый нерв (n=160)					
Головка малоберцовой кости	8,1±2,5	11,4	3,8	8,4±3,8	30,8	3,8
	Большеберцовый нерв (n=160)					
Подколенная ямка	23,3±5,7	34,0	11,6	23,7±5,7	42,9	12,4
	Икроножный нерв (n=160)					
Нижняя треть голени	3,1±0,9	5,9	1,2	3,1±1,0	7,0	1,5

Достоверных различий в показателях ППС для правой и левой стороны тела на соответствующих уровнях не выявлено. Среднее значение ППС периферических нервов у мужчин и женщин представлено в таб. 6.

Таблица 6. Средние значения площади поперечного сечения (мм²) у мужчин и женщин

Нерв		Правая сторона			Левая сторона		
		Мужчины	Женщины	p (t-крит)	Мужчины	Женщины	p (t-крит)
Срединный	Запястье	7,17±2,06	6,26±1,41	0,3321	6,74±1,88	5,93±1,25	0,4523
	Круглый пронатор	7,30±2,18	6,87±1,48	0,7233	7,16±1,88	6,31±1,60	0,4148
	Средняя треть плеча	8,42±2,05	7,42±1,54	0,8534	8,31±2,28	7,30±1,87	0,5321
	Запястье	4,59±1,43	3,92±1,22	0,7233	4,77±1,37	4,20±1,06	0,8963
	Локтевой						

Локтевой	сгибатель запястья	6,70±1,67	5,71±1,48	0,1634	6,58±2,06	5,59±1,26	0,8744
	Средняя треть плеча	7,52±2,17	6,18±1,72	0,1132	7,16±2,21	6,54±1,93	0,5785
	Лучевой	5,74±1,79	4,81±1,66	0,2863	5,36±1,48	4,8±1,61	0,6874
Спинном озговые нервы	C5	5,06±1,38	4,86±1,70	0,3456	4,91±1,08	5,04±1,36	0,7785
	C6	7,24±2,02	7,66±2,02	0,8775	7,17±2,29	8,16±2,61	0,6321
	C7	9,12±2,60	9,53±2,63	0,9852	9,25±3,64	9,78±2,98	0,8637
Седалищный		41,3±9,80	43,02±9,3	0,7654	40,9±8,50	41,5±9,40	0,8468
Малоберцовый		8,25±2,60	7,89±2,38	0,5334	8,54±2,89	8,2±4,49	0,9321
Большеберцовый		23,6±5,9	22,9±4,3	0,7985	24,17±7,06	23,2±3,96	0,7581
Икроножный		3,06±0,93	3,06±0,78	0,9524	3,09±0,99	2,99±0,98	0,6347

Средние значения ППС ПН у мужчин и женщин на всех исследуемых уровнях также достоверно не различались.

С целью определения верхней границы нормы в группе здоровых испытуемых из полученной выборки исключены крайние значения ППС, соответствующие 95 и 5 перцентиллям, по аналогии с исследованием Bohem [36]. Границы нормативных значений ППС представлены в таблице 7.

Таблица 7. Интервальная оценка ППС (мм²) для каждого уровня измерения у здоровых

	5 перцентиль	Среднее Значение	95 перцентиль	Верхняя граница доверительного интервала	Нижняя граница доверительного интервала
MN1	4,32	5,9	8,96	9	4
MN2	4,02	7,3	9,01	9	4
MN3	4,94	6,9	10,1	10	5
UN1	2,2	3,9	6,2	6	2
UN2	3,9	6,7	8,56	9	4
UN3	4,1	6,4	9,94	10	4
C5	2,72	3,9	7,3	7	3
C6	4,18	8,2	9,6	10	4
C7	5,1	8	9,9	10	5

Ish	23,5	49,5	54,8	55	23
PN	4,42	8,4	11,1	11	4
TN	13,6	21	28,4	28	14

Для каждого уровня измерения определены границы значений ППС, которые составляют доверительный интервал, равный 95%.

Измерение ППС нервов рук больше, чем на одном уровне позволили рассчитать значения показателей интраневральной (ИнтраВ) и интерневральной вариабельности (ИнтерВ) для срединного и локтевого нервов (табл. 8).

Таблица 8. Показатели интраневральной и интерневральной вариабельности срединного и локтевого нервов

Нерв		Среднее значение всех измерений ППС, мм ²	ИнтраВ	Асимметрия ИнтраВ	ИнтерВ
Срединный	Справа	16,3±1,8	1,18±0,10	1,04±0,01	1,36±0,23
	Слева	15,6±2,4	1,23±0,15		
Локтевой	Справа	14,4±1,4	1,61±0,26	1,05±0,01	
	Слева	12,9±1,9	1,52±0,33		

Для локтевого нерва характерна большая ИнтраВ, чем для срединного нерва без достоверных различий при сравнении по критерию Т-Стьюдента. Все измерения для срединного и локтевого нервов носили симметричный характер.

Таким образом, рассчитаны нормативные значения ППС нервов и результаты промежуточных вычислений на выбранных участках у взрослых здоровых испытуемых.

3.2 Возрастная динамика количественных показателей периферических нервов

В соответствии с поставленной целью оценки количественных параметров нервов по возрасту все пациенты группы контроля, включая детей, были разделены на 6 групп: 2-4 года (n=11); 5-7 лет (n=15); 8-10 лет (n=10); 11-13 лет (n=7); 14-16 лет (n=7) и 17-30 лет (n=22). В исследование не

включены дети младше 2-х лет в связи с методическим ограничением УЗИ-анализа (слишком малые анатомические размеры области исследования) и взрослые старше 30 (подробный анализ взрослых испытуемых описан выше). Значения ППС при измерении ПН на каждом уровне измерения в разных возрастных группах представлены в таблице 9.

Таблица 9. Значения ППС (мм²) в исследуемых возрастных группах с двух сторон.


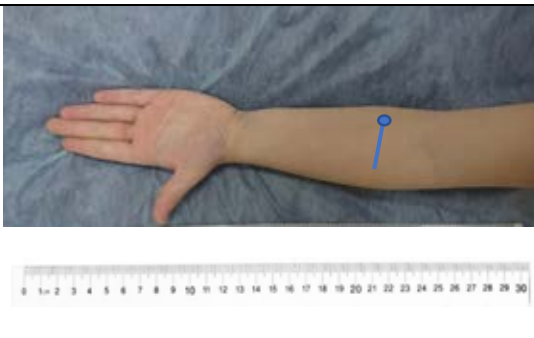

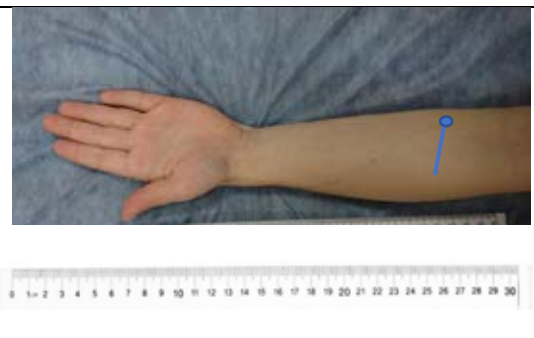
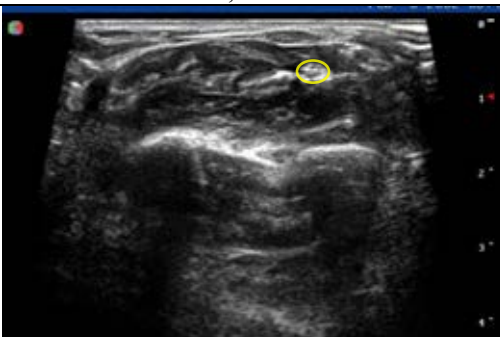
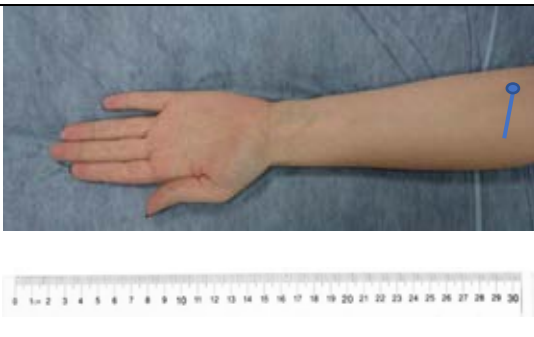
<i>Возрастная группа</i>		2-4 года (n=11)	5-7 лет (n=15)	8-10 лет (n=10)	11-13 лет (n=7)	14-16 лет (n=7)	17-30 лет (n=22)
<i>Средний возраст</i>		3,27±0,79	5,61±0,80	8,47±1,59	11,3±1,22	14,8±1,57	24,5±3,66
<i>Уровни измерения</i>		Срединный нерв					
<i>Запястье</i>	D	3,08±0,95	4,18±1,06	4,88±1,51	5,21±1,42	6,04±2,56	6,58±1,97
	S	2,78±0,61	4,01±0,97	4,37±1,73	5,11±1,21	5,31±1,50	6,15±1,87
<i>Круглый пронатор</i>	D	3,39±0,57	4,25±1,11	4,97±1,28	5,32±1,33	6,11±1,87	5,84±1,76
	S	3,33±0,68	4,07±0,92	4,78±1,62	5,12±1,20	5,80±1,75	6,20±2,03
<i>Средняя треть плеча</i>	D	4,07±0,81	4,61±0,91	6,03±2,24	6,11±1,15	7,56±3,12	7,71±1,91
	S	3,77±0,89	4,88±1,22	5,70±1,58	6,02±1,44	6,33±1,82	7,66±1,97
		Локтевой нерв					
<i>Запястье</i>	D	2,44±0,85	2,94±0,95	3,51±2,03	4,01±1,23	4,72±1,86	4,09±1,67
	S	2,53±0,54	3,0±1,22	3,08±1,06	4,3±1,98	5,13±1,26	4,23±1,37
<i>Локтевой сгибатель запястья</i>	D	3,08±0,67	3,80±0,98	4,41±1,20	4,78±1,54	5,71±1,97	5,74±1,74
	S	2,99±0,47	4,01±0,96	4,29±1,47	4,89±1,32	5,73±1,71	5,85±2,05
<i>Средняя треть плеча</i>	D	3,66±0,73	4,30±1,0	5,12±1,44	5,4±1,43	6,3±3,07	6,19±2,14
	S	3,69±0,54	4,3±1,06	4,85±1,20	4,32±1,33	5,89±2,20	6,63±2,00
		Лучевой нерв					
<i>Спиральный канал</i>	D	2,89±0,71	3,58±1,02	3,97±1,66	4,55±1,32	5,40±1,99	7,08±1,74
	S	2,84±0,57	3,46±1,14	4,21±1,38	4,89±1,22	5,60±1,82	5,09±1,73
		Спинномозговые нервы					
C5	D	2,78±0,75	3,73±1,43	4,11±1,51	4,55±1,32	5,24±1,90	4,64±1,32
	S	3,03±1,44	3,32±0,84	3,99±1,44	4,38±1,12	5,17±1,82	4,81±1,05
C6	D	3,80±1,24	4,63±1,14	5,53±1,86	5,89±1,88	7,27±2,40	6,67±1,50
	S	3,93±1,54	4,48±1,23	4,85±1,62	5,42±1,44	5,93±2,05	5,93±2,37
C7	D	5,72±2,45	5,22±1,52	6,58±2,27	6,99±1,90	7,74±3,60	7,48±2,26
	S	5,41±1,71	5,36±1,64	6,16±1,79	6,52±1,33	7,54±3,35	7,26±2,74
		Седалищный нерв					
<i>Нижняя треть бедр</i>	D	14,80±2,01	15,2±3,66	20,3±4,7	22,34±4,2	24,11±8,92	24,6±11,0
	S	15,6±1,58	15,8±4,07	18,6±4,39	21,5±3,21	22,37±7,36	24,9±10,9
		Общий малоберцовый нерв					
<i>Головка малоберцовой кости</i>	D	4,10±1,84	5,37±2,98	6,28±2,9	6,70±2,21	7,71±2,74	7,82±2,20
	S	4,28±2,71	5,12±2,58	5,89±2,01	7,02±3,44	8,07±2,29	7,81±2,13
		Большеберцовый нерв					

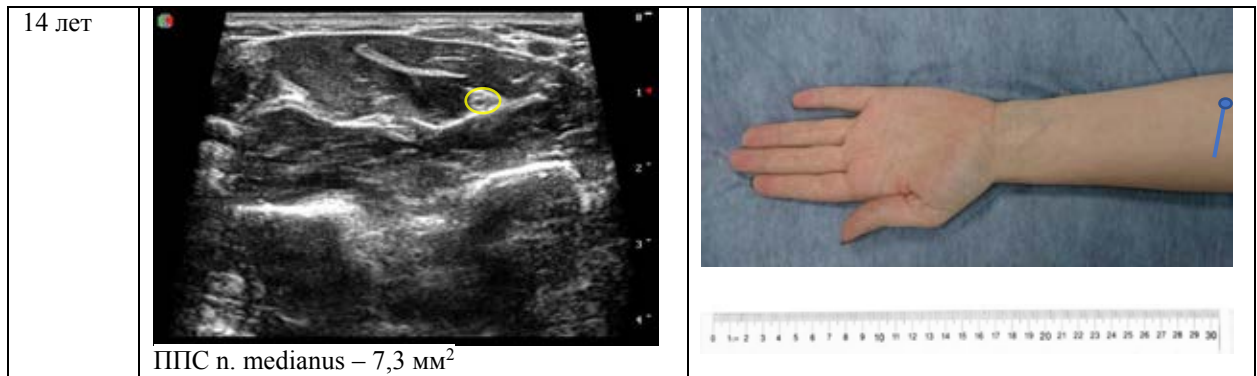
Подколенная ямка	D	8,49±2,61	9,07±2,95	13,2±4,8	14,6±3,11	16,4±5,41	20,7±6,01
	S	8,9±2,8	9,32±2,95	12,87±3,62	15,22±2,77	18,44±3,85	20,6±3,91
Икроножный нерв							
Нижняя треть голени	D	1,64±0,54	1,80±0,63	2,13±0,79	2,15±1,21	2,64±1,13	2,73±0,87
	S	1,67±0,52	1,93±0,64	2,15±0,68	2,22±1,05	2,73±1,21	2,64±0,64

При проведении измерения не отмечено значимой асимметрии ППС при сравнении с правой и левой стороной во всех исследуемых возрастных группах.

В качестве примера приводим УЗ-изображения срединного нерва на уровне верхней трети предплечья, измеренный на уровне круглого пронатора представлено на рисунке № 7.

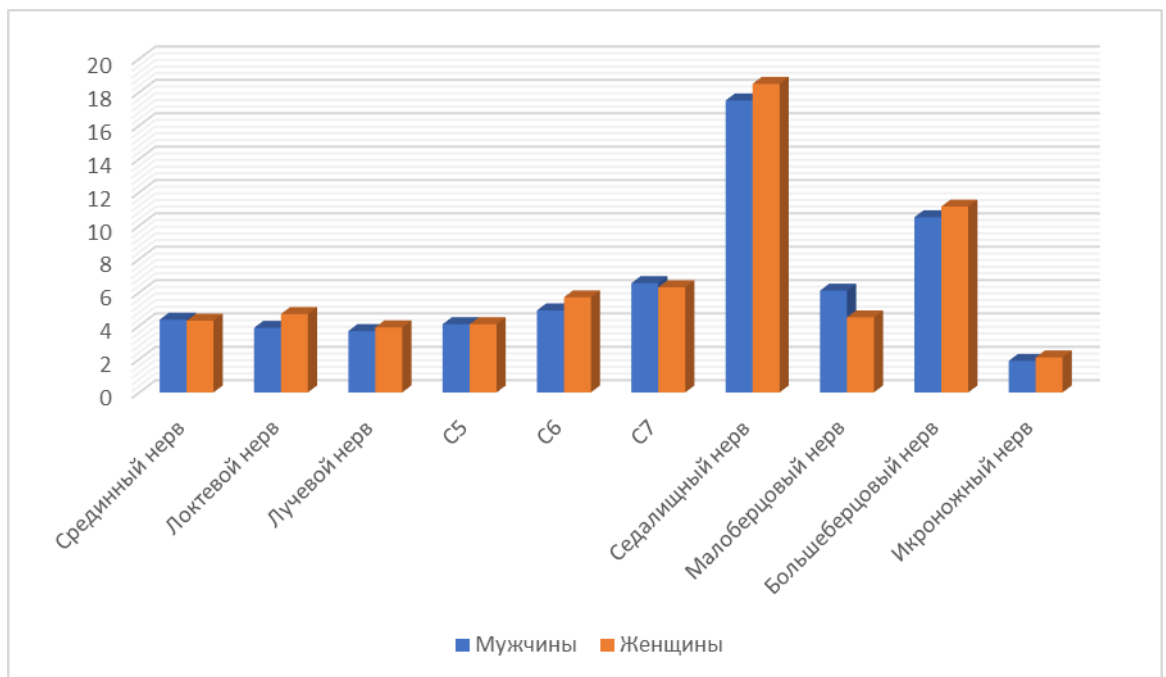
Рисунок 7. Результат УЗИ n.medianus на уровне нижней трети предплечья

Годы	УЗИ изображение n.medianus уровень нижней трети предплечья	Фотография руки / -Ориентация датчика
4 года	 ППС n.medianus – 3,4 мм ²	
7 лет	 ППС n.medianus – 5,4 мм ²	
11 лет	 ППС n.medianus – 6,7 мм ²	



Значения ППС на примере срединного нерва в зависимости от пола представлены на рис 8.

Рисунок 8. Пример величин ППС ПН в зависимости от пола.



Анализ ППС для всех анализируемых нервов во всех возрастных группах не выявил достоверных различий в зависимости от пола испытуемого.

Расчет интраВ и интерВ показателей для срединного и локтевого нервов представлен в таб 10.

Таблица 10. Значения интраВ и интреВ для срединного и локтевого нервов в разных возрастных группах

Возрастная группа		2-4 года (n=11)	5-7 лет (n=15)	8-10 лет (n=10)	11-13 лет (n=7)	14-16 лет (n=7)	17-30 лет (n=22)
ИнтраВ	D	1,48±0,26	1,32±0,33	1,24±0,23	1,22±0,21	1,20±0,22	1,17±0,13
интреВ	n.medianus						

	S	1,61±0,41	1,55±0,32	1,43±0,31	1,32±0,33	1,29±0,22	1,21±0,11
<i>ИнтраВ n.ulnaris</i>	D	1,38±0,26	1,44±0,24	1,42±0,21	1,38±0,44	1,32±0,33	1,25±0,15
	S	1,49±0,29	1,42±0,22	1,41±0,22	1,40±0,32	1,35±0,40	1,28±0,29
<i>ИнтерВ</i>		1,05±0,11	1,07±0,07	1,05±0,21	1,09±0,12	1,05±0,21	1,02±0,22

Таким образом, параметры интраВ были больше выражены при исследовании локтевого нерва, без достоверных различий, носили симметричный характер и не изменялись с возрастом.

Возрастная динамика абсолютных величин ППС для нервов верхних и нижних конечностей представлена на рисунке № 9-10.

Рисунок 9. Зависимость величины ППС нервов рук от возраста (правая сторона)

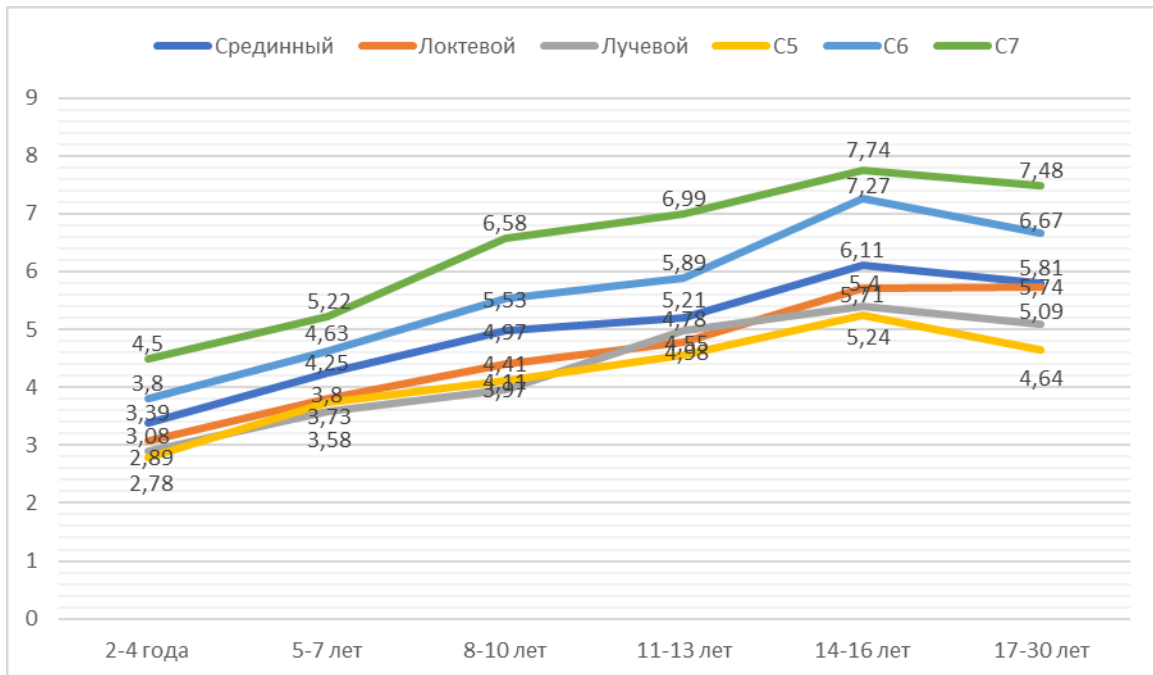
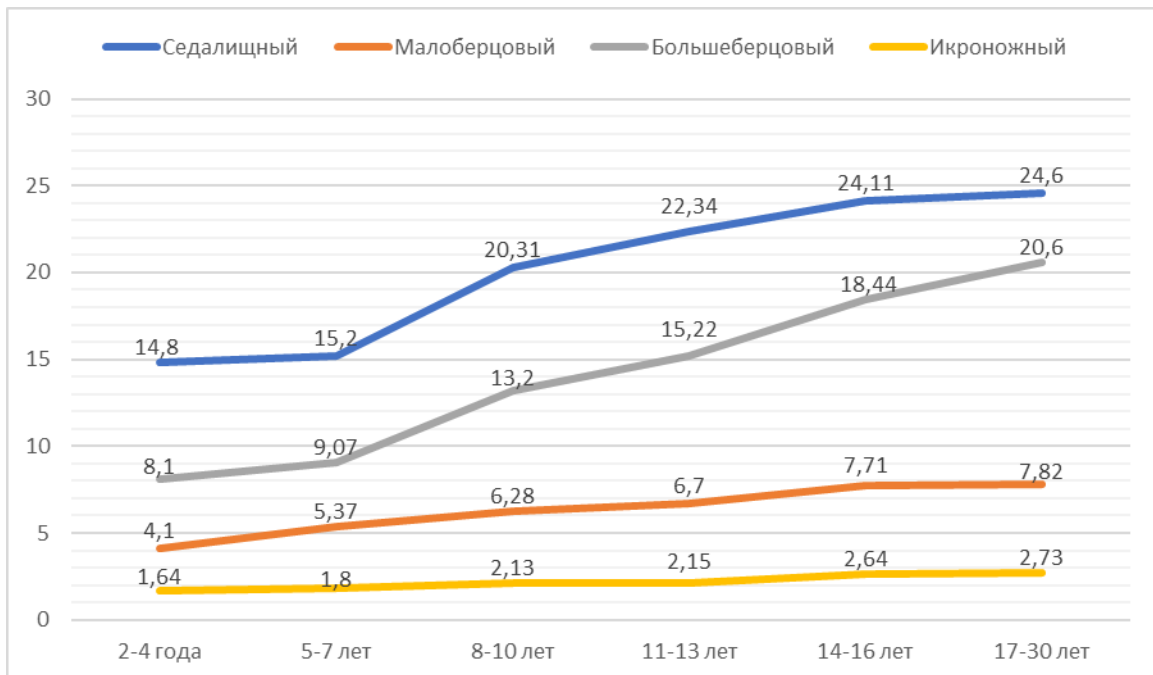


Рисунок 10. Зависимость величины ППС нервов ног от возраста (правая сторона)



Таким образом, определена возрастная динамика изменения ПН: достоверное прямо пропорциональное увеличение ППС нервов ($r=0,721$; $p=0,021$) в возрасте до 13-14 лет. В более позднем возрасте динамика количественных показателей незначительная.

3.3 Корреляция между основными антропометрическими данными и величиной ППС у здоровых испытуемых.

Была исследована корреляция антропометрических показателей – возраст, рост и вес. С учетом выявленных особенностей роста периферических нервов, расчет корреляции проведен отдельно для взрослых (старше 18 лет) и детей.

Расчет коэффициента корреляции Пирсона величины ППС с анализируемыми антропометрическими показателями в когорте взрослых испытуемых представлена в табл. 11.

Таблица 11. Корреляция ППС с основными антропометрическими показателями у 80 здоровых взрослых (старше 18 лет) добровольцев (коэффициент Пирсона)

Уровень измерения	Правая сторона				Левая сторона			
	Вес	Рост	Возраст	ИМТ*	Вес	Рост	Возраст	ИМТ
	Срединный нерв							
Запястье (MN1)	0,28	0,24	0,07	0,32	0,26	0,25	0,02	0,28
Круглый пронатор (MN2)	0,52	0,43	0,06	0,41	0,48	0,36	0,14	0,33
Средняя треть плеча (MN3)	0,36	0,40	-0,02	0,32	0,49	0,39	0,02	0,28
	Локтевой нерв							
Запястье (UN1)	0,24	0,28	-0,08	0,19	0,31	0,31	-0,01	0,21
Локтевой сгибатель запястья (UN2)	0,44	0,37	0,02	0,33	0,39	0,35	-0,01	0,30
Средняя треть плеча (UN3)	0,39	0,43	-0,12	0,23	0,36	0,31	0,05	0,24
	Лучевой нерв							
Спиральный канал (R1)	0,41	0,35	-0,02	0,24	0,26	0,27	-0,15	0,27
	Спинномозговые нервы							
C5	0,05	0,08	-0,07	0,09	-0,01	0,08	0,14	0,06
C6	0,07	0,01	0,24	0,11	-0,03	0,01	0,10	0,09
C7	0,05	0,03	0,03	0,12	0,03	0,01	0,07	0,05
	Седалищный нерв							

Нижняя треть бедра (Ish)	0,47	0,16	0,37	0,31	0,52	0,21	0,36	0,44
	Малоберцовый нерв							
Головка малоберцовой кости (PN)	0,13	0,05	0,04	0,21	0,16	0,07	0,09	0,14
	Большеберцовый нерв							
Подколенная ямка (TN)	0,31	0,08	0,17	0,27	0,15	-0,27	0,26	0,13
	Икроножный нерв							
Нижняя треть голени (SN)	0,28	0,12	0,22	0,23	0,46	0,13	0,24	0,21

*ИМТ – индекс массы тела.

В результате анализа не выявлено корреляции выбранных антропометрических характеристик и величинами ППС нервов, в зависимости от уровня измерений. Корреляция ИнтраВ и ИнтерВ с основными антропометрическими показателями представлена в табл. 12.

Таблица 12. Коэффициент Корреляции Пирсона ИнтраВ и ИнтерВ с антропометрическими показателями у взрослых испытуемых (старше 18 лет)

	Вес	Рост	Возраст	ИМТ*
ИнтерВ n. Medianus	-0,11	0,21	0,07	0,12
ИнтерВ n. Ulnaris	-0,08	0,22	0,08	0,11
ИнтраВ	-0,16	0,10	-0,02	0,32

*ИМТ – индекс массы тела

Таким образом, показатели ИнтраВ ПН не изменялись с возрастом, массой тела и изменением роста, а также индекса массы тела.

Для исследования зависимости величины измерений с антропометрическими показателями у детей использовался метод однофакторного дисперсионного анализа, где в качестве независимого

ортогонального фактора использовались переменные возраст, рост и вес, а в качестве зависимой переменной результат измерений величины ППС на разных уровнях у детей (табл. 13).

Таблица 13. Результаты дисперсионного анализа для возраста, роста, веса и ИМТ у детей (Коэффициент корреляции Фишера(F) и уровень достоверности (p))

Антропометрические данные	Однофакторный дисперсионный анализ	
	F*	p**
Возраст	1,45	0,01
Рост	1,43	0,07
Вес	1,60	0,03

*F- коэффициент корреляции Фишера, **p – уровень достоверности.

Методом дисперсионного анализа при уровне значимости 0,05 удалось показать связь между всеми результатами проведенных измерений и возрастом (что также было продемонстрировано ранее), а также весом и отсутствие достоверных различий с ростом ребенка. С учетом полученных достоверных данных зависимости от веса в таблице 14 приведены значения ППС с учетом веса и возраста испытуемых.

В таблице 14 приведены результаты измерения ППС в зависимости от массы тела детей в разных возрастных группах.

Таблица 14. Зависимость массы тела и ППС

Параметр	18-24 кг (n=12)	25-30 кг (n=7)	31-36 кг (n=5)	37-42 кг (n=7)	43-55 кг (n=4)	>56 кг (n=35)
Средний вес (кг)	18,1±3,48	27,5±2,19	34,3±1,20	40,5±1,13	48,4±3,4	64,9±3,51
Средний возраст (лет)	4,21±1,31	6,83±1,46	8,03±1,73	11,9±2,19	12,2±2,1	21,2±7,02
Срединный*	3,74±1,05	4,38±1,08	4,8±0,47	5,23±1,10	6,0±2,11	5,90±2,16
Локтевой*	3,46±0,96	4,05±0,86	3,96±0,89	4,90±0,90	4,67±1,33	5,14±2,60
Лучевой	3,14±0,98	3,82±0,74	3,72±0,72	4,00±0,59	6,11±2,57	5,08±2,92
С6	4,09±1,17	5,15±1,10	5,34±1,40	6,64±2,23	5,33±0,83	5,36±2,41
Малоберцовый	4,27±2,08	6,4±3,65	6,26±1,35	5,86±2,89	7,9±2,65	8,14±1,38
Большеберцовый	8,41±2,39	9,71±2,82	12,46±1,69	12,3±3,82	13,4±6,27	12,7±8,3
Седалищный	14,67±2,69	17,72±4,06	18,04±3,18	19,06±6,39	23,9±3,21	21,6±4,03
Икроножный	1,69±0,49	2,06±0,88	1,62±0,34	1,99±0,46	2,5±1,35	3,18±1,18

* - Использовалось среднее значение ППС нервов, измеренных на 3-х уровнях.

Таким образом, ППС периферических нервов прямо-пропорционально с массой тела ребенка до 56 кг, и возрастом до 14 лет. Достоверной зависимости от роста получено не было.

Достоверных корреляций с основными антропометрическими данными ИнтраВ и ИнтерВ получено не было.

Таким образом, ПН имеют равномерное увеличение ППС по мере роста ребенка до 14 летнего возраста и не изменяются в дальнейшем. Также отмечена зависимость от массы ребенка, причем зависимость достоверная до 56 кг. Полученные значения отражают естественный увеличение объема ПН с увеличением массы и ростом ребенка.

3.4. Изменение периферических нервов при болезни мотонейрона

Ультразвуковое исследование ПН по заданному протоколу проведено 17 пациентам с болезнью двигательного нейрона (БДН) и 6 пациентам с спинальной мышечной атрофией (СМА). Диагноз БДН был установлен согласно критериям El Escorial, пациенты с СМА были генотипированы в 4 случаях (бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди), в 2-х случаях диагноз был установлен на основании параметров ЭМГ и характерной клинической картины, без генетического типирования. Фенотипические проявления БДН были классифицированы - классический вариант (n=15), прогрессирующий бульбарный паралич (n=2). Во всех случаях вовлечение центрального двигательного мотонейрона было подтверждено клинически. Длительность заболевания составляла от 1 года до 2 лет с момента появления первых симптомов. Клиническая характеристика представлена в таблице 15.

Таблица 15. Клинические проявления в группе болезни мотонейрона

Клинические признаки	Классический вариант (n=15)	Прогрессирующий бульбарный паралич (n=2)	Спинальная амиотрофия (n=5)
Атрофия	93,3%(n=14)	100%(n=2)	100%(n=5)

коротких мышц кисти			
Атрофия плечевого пояса	80%(n=12)	100%(n=2)	40%(n=2)
Атрофия бедра	66,6%(n=10)	100%(n=2)	20%(n=1)
Атрофия голени	33,3%(n=5)	50%(n=1)	60%(n=3)
Фасцикуляции	100%(n=15)	100%(n=2)	66,6%(n=4)
Слабость мышц рук (суммарно средний балл)	3,5±0,8	3,5/2,5	4,2±1,0
Слабость мышц ног (суммарно средний балл)	4,1±0,5	3,5/3	4,2±1,0

Целью данного набора было определить уровни достоверных различий ППС ПН между пациентами с болезнью мотонейрона и группой контроля здоровых испытуемых на разных уровнях как возможный маркер наиболее чувствительных точек, отражающих Валлеровскую дегенерацию нерва. Результаты измерений представлены в таблице 16.

Таблица 16. Результаты измерения ППС в группе здоровых испытуемых и при болезни мотонейрона

Уровни измерения	Когорта здоровых взрослых	Болезнь Мотонейрона	
		БДН	СМА
MN1	6,7±1,8	6,3±1,8	5,8±1,3
MN2	6,7±1,9	5,7±0,9	5,6±1,1
MN3	7,9±1,9	5,2±0,2*	5,9±1,8
UN1	4,3±1,4	3,5±0,7	4,1±1,2
UN2	6,2±1,7	3,8±1,1**	3,9±1,0*
UN3	6,9±2,1	4,1±0,9*	4,7±1,3

C5	5,0±1,6	4,2±0,9	5,2±1,1
C6	7,5±2,0	6,7±1,3	6,9±1,9
C7	9,4±2,6	7,3±1,7	8,2±1,4
Ish	43,3±14,1	32,5±9,2	40,3±9,3
PN	8,1±2,5	7,2±1,4	7,2±1,3
TN	23,3±5,7	21,2±5,7	22,3±3,7

*($p < 0,05$) – сравнение по t-критерию Стьюдента с группой контроля

** ($p < 0,01$) – сравнение по t-критерию Стьюдента с группой контроля

Таким образом, при сравнении количественных показателей выявлены достоверные различия ППС для локтевого нерва на уровне плеча и верхней трети предплечья, а также срединного нерва на уровне плеча. По остальным параметрам достоверных различий обнаружено не было. Полученные данные с различиями в локтевом нерве могут быть связаны с разной долей моторных и сенсорных нейронов в структуре нерва, а также разный анатомический ход срединного и локтевого нервов. Таким образом, согласно полученным данным по точкам UN2, UN3, MN3 целесообразно проводить сравнение количественных показателей при подозрении на аксональные формы полинейропатий.

Заключение: таким образом, проведенный анализ ППС нервов рук и ног, а также спинномозговых нервов у здоровых добровольцев в разные возрастные периоды не обнаружил значимых различий от результатов других авторов (см приложение 1). Нервы имеют равномерное увеличение ППС по мере роста ребенка до 14 летнего возраста и не изменяются в дальнейшем. Не обнаружено достоверной корреляции между основными антропометрическими параметрами (рост, вес, ИМТ), а также возраста и пола с величиной ППС ПН и плечевого сплетения. Получены достоверные различия в ППС у пациентов с БДН на уровне локтевого и срединного нервов в проксимальном отделе.

ГЛАВА 4 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИЗИММУННЫХ НЕЙРОПАТИЙ

В данной главе приводятся результаты клинико-инструментального обследования исследуемых нозологических форм с ДН.

4.1 Общая характеристика пациентов с ДН

В исследовательскую группу включено 133 человека (106 взрослых и 27 детей) с верифицированными формами ДН, согласно общепринятым международным критериям EFNS/ENS, а также современным представлениям о ДН в мировой литературе. Среди наблюдаемых групп нами не зарегистрировано случаев ММН у детей, только один случай девочки 8 лет был представлен достоверным блоком проведения без снижения СРВ, с положительным ответом на ВВИГ, однако в процессе наблюдения электрофизиологическая картина изменилась и была представлена диффузной демиелинизацией по всем нервам и характерным сонографическим паттерном перестройки нервов, что дало основание пересмотреть диагноз в сторону ХВДП. По характеру течения выделены острые, подострые и хронические формы. Классический вариант острого течения был представлен прогрессированием симптомов до 4 недель с последующим периодом реконвалесценции, без эпизодов рецидива моторного дефицита [89]. Критерии для подострого течения были представлены прогрессированием симптомов от 4 до 8 недель без эпизодов рецидива в этот период [198]. Хроническое течение представлено неуклонно-прогрессирующим вариантом течения с прогрессированием симптомов более 8 недель или ремиттирующим течением с эпизодами рецидива заболевания [130]. В таблице приведено распределение форм по характеру течения (таб. 17).

Таблица 17. Формы ДН в зависимости от варианта течения.

Вариант течения			
Острое	Подострое	Хроническое	
		Прогрессирующее	Ремиттирующее
Взрослые пациенты (n=106)			

ОВДП (n=12) ХВДП с острым началом (n=2) НА (n=10) ФКПН (n=12) ОМАН (n=5) ОМСАН (n=4) Анти-МАГ асс ПНП (n=2)	ОМАН (n=4) ОМСАН (n=2)	ММН (n=25) MADSAM (n=2) ХВДП (n=10)	ХВДП (n=11) НА (n=5)
n=47	n=6	n=37	n=16
Дети (n=27)			
ОВДП (9) ОМСАН (n=1) НА (n=3) ФКПН (n=1) ОМАН (3)	ОМАН (n=3) ОМСАН (n=2)	ХВДП (n=2)	ХВДП (n=3)
n=17	n=5	n=2	n=3

Таким образом, у взрослых пациентов с ДН 44,3% и 34,9% приходится на острые и хронические прогрессирующие формы соответственно. У детей чуть более половины (51,8%) приходится на острые формы и треть на подострые (29,6%). Достоверных различий в частоте форм у взрослых и детей получено не было. Частота разных вариантов течения в зависимости от форм ПНП представлен в таблице 18.

Таблица 18. Частота форм в зависимости от варианта течения.

Формы	Острые	Подострые	Хронические	
			Прогрессирующие	Ремиттирующие
% (n)				
Взрослые пациенты (n=106)				
Генер. (100%(n=36))	41,6(15)	-	28,5(10)	31,5(11)
Мультифок. (n=27)	-	-	100(27)	-
Фокальные (n=28)	85,1 (23)	-	-	17,8 (5)
Без изменений (n=15)	60(9)	40(6)	-	-

	Дети (n=27)			
Генер. (n=14)	64,2(9)	-	-	34,8(5)
Фокальные (n=4)	100(4)	-	-	-
Без изменений (n=9)	100(9)	-	-	-

Таким образом, генерализованные изменения ПН в 41,6% имели острое развитие симптоматики, в остальных случаях хроническое и подострое течение, пациенты с клиникой ДН, без изменения ППС только в 60% представлены с острым вариантом течения и подострое развитие в 40%. Фокальные изменения нервов во всех случаях были представлены с острым развитием болевого синдрома, среди которых в 17,8% зарегистрированы новые эпизоды с вовлечением уже других участков нервов, тем не менее, повторные атаки, в условиях общего патогенетического механизма, рассматривались в рамках рецидивирующего течения. У детей в 81,5% случаев для ДН было характерно острое развитие симптомов, остальные 18,5% приходится на ремитирующее течение, характерное для ХВДП. Анамнестические данные пациентов с ДН в зависимости от варианта течения представлены в таблице 19.

Таблица 19. Анамнестические данные в зависимости от варианта течения ПНП.

Формы	Острые	Подострые	Хронические	
			Прогрессирующие	Ремиттирующие
Взрослые (n=106) M(SD)				
Возраст начала (лет)	39,5 (9,4)	36,3 (14,5)	45,2 (7,5)	37,1 (5,3)
Возраст на момент осмотра (лет)	39,6 (9,5)	36,8 (9,6)	49,3 (6,5)	38,0 (5,3)
Период наблюдения (мес)	1,1 (0,2)	6,2 (2,2)	6,3 (4,1)	1,9 (0,6)
Пол (м/ж) %	47/53	49/51	47/53	51/49
Дети (n=27) M(SD)				
Возраст начала	7,2 (4,1)	4	12,4 (4,3)	9,2 (3,1)
Возраст на момент осмотра	7,2 (4,1)	5	13,1 (4,4)	9,3 (3,2)

Период наблюдения (мес)	1,5 (0,6)	12	13,1	3,9 (0,1)
Пол (м/ж)	57/43	М	55/45	60/40

Таким образом, пациенты с СГБ, а также ХВДП представлены широким спектром возрастных форм, как у взрослых, так и у детей, без четкой разницы в частоте мужчин и женщин при каждой из рассматриваемых форм. Формы ДН ММН и MADSAM представлены преимущественно лицами зрелого возраста с медленно прогрессирующим характером течения заболевания, острых форм в ходе наблюдения не зарегистрировано. Случаи ХВДП были представлены ремиттирующим, прогрессирующим вариантом течения и ХВДП с острым началом (таблица 20). Формы ОМАН и ОМСАН представлены подострыми и острыми формами у лиц молодого возраста, также, как и у детей.

Таблице № 20. Общая характеристика течения больных с ХВДП

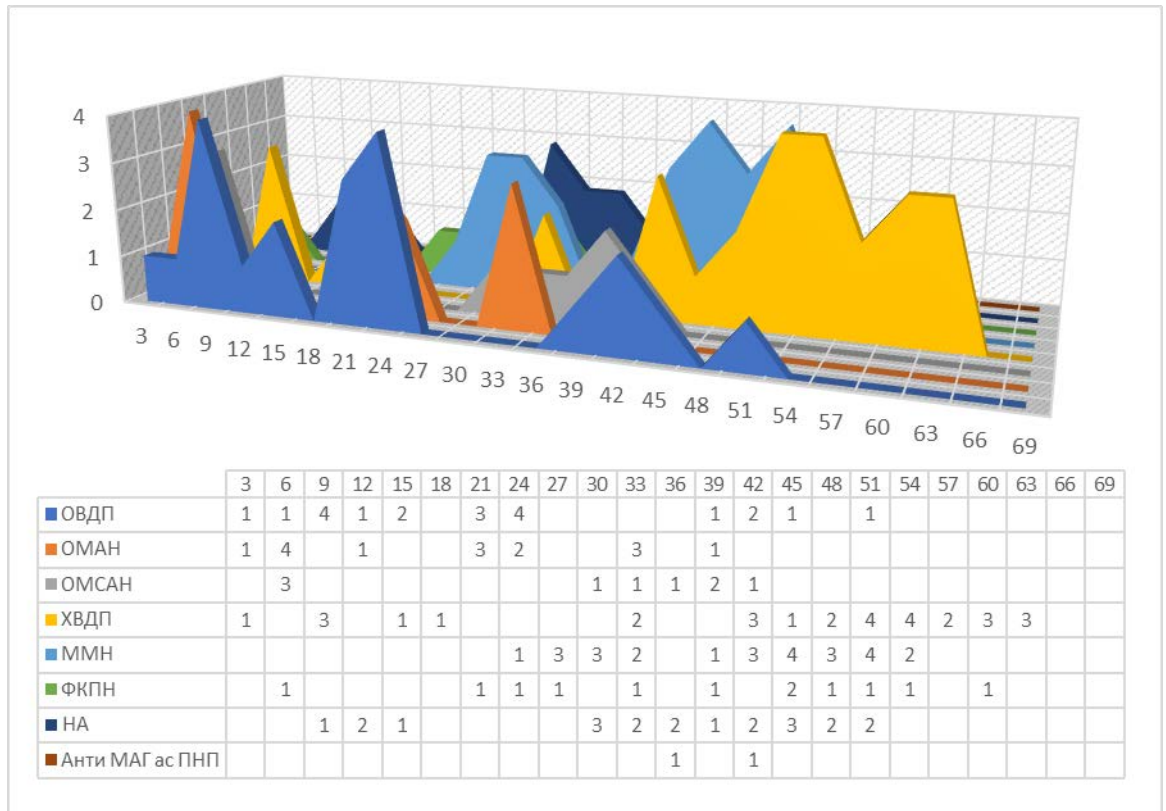
Группа	Течение	Возраст манифестации (лет)	Средняя длительность болезни (лет)
ХВДП	Ремиттирующее - 23,5%	47,5 ±15,2	4,1±4,4
	Прогрессирующее - 41,8%	47,2±15,1	5,7±3,2
	С острым началом – 34,7%	36,5	1 и 1,5

Пациенты с ремиттирующим и прогрессирующим течением заболевания были сопоставимы по возрасту и имели сходную длительность течения заболевания. Длительность течения острых форм, которая условно определялась временем прогрессированием моторного дефицита, была примерно одинаковая у пациентов с формами СГБ, ФКПН, НА и ХВДП с острым началом. Прогрессирование неврологического дефицита при этих формах проходил в период до 4 недель с последующим периодом

реконвалесценции, который различался в зависимости от выраженности неврологического дефицита в период обострения. Отличительным характером течения были представлены случаи НА и ФКПН, которые манифестировали с острого болевого синдрома во всех представленных случаях и развитием моторного дефицита, который в случае с ФКПН развивался одновременно с болевым синдромом, а при НА отсрочено через 2-10 дней. Нейропатическая боль, наблюдаемая в конечностях или во всем теле в острый период, также представлена у пациентов с ОМСАН, в 33,3%(n=4) у пациентов с ОВДП и в 26,3%(n=6) случаев с ХВДП, имела большую продолжительность по времени, в сравнении с фокальными нейропатиями (см главу 4.3.). Необходимо отличать развитие нейропатического болевого синдрома во всем теле, возникшей вследствие нейропатии тонких волокон, от корешкового синдрома при натяжении, особенно явно заметный в первые 2 недели СГБ от момента начала заболевания. У детей начало с нейропатической боли было представлено в 55%(n=5) при ОВДП, во всех случаях ОМСАН, в 40%(n=3) случаев ХВДП. Длительность боли обычно составляла от 2 до 5 дней, преимущественно в ногах и ягодицах (в одном случае во всем теле, усиливающаяся при легком прикосновении), интенсивнее в ночной период, развивалась одновременно с моторным и сенсорным дефицитом.

Проведен анализ наиболее типичного времени дебюта для разных форм ДН. На рисунке 11 представлены возрастные пики дебюта рассматриваемых форм ДН.

Рисунок 11. Возраст дебюта рассматриваемых форм ДН.



Таким образом, у пациентов с ХВДП зафиксировано два пика заболеваемости в 9 лет и 54 года, пациенты с ОВДП три пика в 7 лет, 25 лет и 42 года, пациенты с ММН два пика в 27 и 48 лет, пациенты с ОМАН два пика – в 4 года и в 35 лет. Описанные особенности отражают исключительно особенность выборки. Случаи НА и ФКПН имеют равномерное распределение без четко определяемых пиков, с некоторым преобладанием у лиц молодого возраста, что возможно, будет выглядеть иначе на выборке с большим числом наблюдений.

Пациенты с рассматриваемыми формами ДН представлены разными возрастными группами с преобладанием у лиц молодого и трудоспособного возраста. По характеру течения больные были классифицированы на острые, подострые и хронические формы (с прогрессирующим и ремиттирующим течением). Мультифокальные изменения периферических нервов характеризовались преимущественно хроническим прогрессирующим течением. Пациенты с ХВДП с острым началом могут быть представлены в

будущем ремиттирующим вариантом течения, что затрудняет дифференциальную диагностику с СГБ. Наличие интенсивной острой нейропатической боли как первого признака болезни, позволяет с большой долей вероятности предполагать фокальные формы нейропатий (НА, ФКПН), однако отдельные наблюдения ХВДП с острым началом, ОВДП и случаи ОМСАН, особенно у детей, могут также манифестировать с симметричной боли, преимущественно в ногах.

4.2 Клиническая характеристика пациентов с дизиммунными полинейропатиями

Клиническая картина у пациентов с ДН оценивалась по топографии распространения гипотрофий, степени их выраженности, моторного дефицита, оцениваемого по шкале MRC и изменения рефлекторной и чувствительной сферы по результатам шкалы НДС. При мультифокальных и генерализованных формах, с учетом асимметричного поражения, проведена оценка, с одной стороны, где моторный дефицит был более выражен.

4.2.1 Топография распределения гипотрофий у пациентов с ДН

Выраженность гипотрофий оценивалась по 2-х бальной субъективной шкале – 0 баллов – нет гипотрофии, 1 балл – незначительная степень выраженности, едва уловимая при внешнем клиническом осмотре, 2 балла – выраженная гипотрофия. Осмотр проводился при первом обращении пациента в клинику с фотофиксацией внешнего вида пораженных конечностей. Все пациенты с СГБ осмотрены до начала патогенетической терапии, пациенты с ХВДП в 36%(n=9) получали ранее курс глюкокортикоидной терапии и в 16% (n=4) терапию ВВИГ. Остальные 48%(n=12) были наивными. У пациентов с ММН только 42% (n=9) ранее получали курс ВВИГ, остальные 57% (n=12) были наивными. Пациенты с MADSAM ранее патогенетическую терапию не получали. Топография распространения гипотрофий: их выраженность и частота оценена в группах с генерализованными и мультифокальными изменениями (таб. 21), отдельно для пациентов с фокальными нейропатиями.

Таблица 21. Топография распространения гипотрофий у пациентов с ДН (синяя заливка – генерализованные формы, желтая – мультифокальные).

Клинические признаки	Острые				Хронические		
	ОВДП	ОМАН	ОМСАН	Анти МАГ асс	ХВДП	ММН	MADSA М
	(0 баллов – нет гипотрофии, 1 балл – незначительная степень выраженности, едва уловимая при внешнем клиническом осмотре, 2 балла – выраженная гипотрофия)						
Abductor pollicis Brevis	0,16 (22)	0,11 (11)	1/1/1	1/2	0,76 (76)	0	0
Adductor pollicis brevis	0,58 (25)	1,0 (55)	1/1/2	1/2	1,04 (96)	1,22 (95)	2/1
Adductor digity minimi	0,16 (22)	0,88 (66)	1/1/0	1/1	0,96 (68)	1,22 (90,4)	2/1
Pronator teres	0	0,11 (11)	0	1/0	1,12 (76)	0,47 (38)	0
Flexor carpi Ulnaris	0,58 (58,3)	0,44 (44)	0	1/1	1,28 (95)	0,85 (80,9)	0
Flexor digitorum	0,83 (58,3)	0,11 (11)	0	1/1	0,68 (56)	0,90 (85)	0
Biceps brachii	0,25 (25)	0,11 (11)	0	0/0	0,32 (32)	0,57 (57)	1/0
Deltoideus	0	0	0	0/0	0,16 (16)	0,33 (42,8)	1/1
Triceps Brachii	0	0	0	1/0	0	0,19 (14,2)	0
Extensor digitorum	0,16 (22,2)	0	0	1/1	0,52 (48)	1,23 (80,9)	2/1
Infraspinatus	0	0,22 (22)	0	0	0,72 (56)	0,57 (61,9)	1/0
Pectoralis	0	0	0	1/0	0	0	0

major							
Trapezius	0	0	0	0	0	0,38 (23,8)	0
Суммарный балл (руки)	0,23	0,22	0,25	0,65	0,58	0,61	0,5
Rectus Femoris	1,25 (83)	1,20 (77)	0	0	1,28 (84%)	0	0
Biceps Femoris	0,66 (50)	0,88 (66,6)	0	0	0,76 (56%)	0	0
Tibialis anterior	0,58 (41,6)	0,44 (44%)	1/2/1	1/2	1,24 (80%)	0,14 (33,3 %)	1/0
Gastrocnemius	0,91 (83,3%)	0,22 (22%)	1/1/1	1/1	0,14 (32%)	0,14 (33,3 %)	0
Extensor digitorum brevis	1,16 (100%)	1,22 (88%)	1/1/2	1/1	1,32 (100%)	0,23 (28,5)	1/0
Суммарный балл (Ноги)	1	0,79	0,73	0,7	0,94	0,37	0,2
Суммарный балл	0,46	0,50	0,49	0,67	0,76	0,49	0,35

Таким образом, наибольший суммарный балл был обнаружен в группе ХВДП, что, вероятно, связано с длительностью течения заболевания, меньший у пациентов с MADSAM, однако к этой группе следует относиться с осторожностью в связи с малым числом наблюдений. Обращает внимание примерно сопоставимый общий балл у пациентов с ОМАН, ОМСАН и ММН, которые, однако, имеют незначительные различия по симметрии распространения гипотрофий. Для СГБ, а также ХВДП характерно проксимально/дистальное распространение гипотрофий, преимущественно в проксимальной группе ног, при этом аксональные формы СГБ имели несколько больший суммарный балл, чем демиелинизирующие формы.

Следует отметить, что в исследование включены пациенты с легкой и средней степенью тяжести СГБ и не было тяжелых форм. При ММН гипотрофии носили распространенный асимметричный характер с значительным преобладанием в руках, преимущественно в дистальной группе. У пациентов с ФКПН мы наблюдали выраженные гипотрофии, ограниченные зоной моторной иннервацией одного нерва. Гипотрофии при НА имели строго асимметричный характер, определяемые в соответствующей анатомической зоне (глава 4.5).

Распространение гипотрофий рассматривались как симметричные в случае, если разница в суммарном балле для руки или ноги с противоположной конечностью не превышала одного балла, в остальных случаях изменения рассматривались как симметричные (таб. 22).

Таблица 22. Частота симметричных и асимметричных форм ДН (синяя заливка – генерализованные изменения, желтая – мультифокальная)

Формы	Распространение гипотрофий % (n)	
	Симметрично	Асимметрично
ОВДП (n=12)	83,3 (10)	16,7 (2)
ОМАН (n=9)	77,7 (9)	22,3 (2)
ОМСАН (n= 6)	100 (6)	-
ХВДП (n=23)	100 (6)	-
Анти-МАГ асс ПНП	100 (2)	-
ММН (n=25)	16 (4)	84 (21)
MASDAM (n=2)	-	100 (2)

Таким образом, распространение гипотрофий у пациентов с генерализованными нейропатиями в 92%(n=46) представлены симметрично, с мультифокальными формами в 84%(n=21) асимметричный характер распределения гипотрофий. Все формы фокальных нейропатий были представлены строго асимметрично.

Таким образом, для пациентов с ДН генерализованными изменениями характерно преимущественно симметричное (92%) распространение

гипотрофий с преимущественным вовлечением дистальной мускулатуры с большей выраженностью в ногах (76%), при мультифокальных формах характерно асимметричное распределение гипотрофий (84%) с равномерной частотой вовлечения как проксимальной, так и дистальной мускулатуры. У пациентов с фокальными изменениями нервов гипотрофии ограничены зоной вовлеченного нерва. Трудности в диагнозе возникают при асимметричных формах синдрома Гийена-Барре (8%), а также отдельные наблюдения ММН, когда гипотрофии ограничены общим разгибателем пальцев, что трудно дифференцировать с повреждением заднего межкостного нерва (ЗМН), который также протекает без чувствительных нарушений.

4.2.2. Изменение мышечной силы у пациентов с ДН

Изменение мышечной силы оценена для случаев с генерализованными и мультифокальными нейропатиями. В связи с ограничением зоны моторного дефицита при фокальных нейропатиях – снижение мышечной силы для этой группы оценивалась отдельно. Для всех форм оценка по шкале MRC проведена в период обострения при максимальной выраженности моторного дефицита, до этапа реконвалесценции и патогенетической терапии. В таблице 23 приведены средний балл шкалы MRC для пациентов с мультифокальными и генерализованными нейропатиями.

Таблица 23. Средний балл шкалы MRC для пациентов с фокальными и генерализованными нейропатиями.

Характеристика	ХВДП	ММН	MADSAM	ОВДП	ОМАН	ОМСАН
Число больных	23	25	2	12	9	6
Число больных с распределением мышечной слабости в руках и ногах % (n)						
Общее число пациентов с проксимальной слабостью рук и ног	36,4(8)	68(17)	100(2)	41,6(5)	77,7(7)	83,3(5)
Число пациентов только с проксимальной слабостью рук	21,7(5)	12(3)	-	33,3(4)	22,2(2)	16,6(1)
Число пациентов только с проксимальной слабостью ног	36,4(8)	20(5)	-	33,3(4)	-	-

Общее число пациентов с дистальной слабостью рук и ног	95,4(21)	88(22)	50(1)	83,3(10)	44,4(8)	100(6)
Число пациентов только с дистальной слабостью рук	-	8(2)	-	8,3(1)	11,1(1)	-
Число пациентов только с дистальной слабостью ног	8,6(2)	4(1)	50(1)	8,3(1)	-	-
Средний балл мышечной слабости						
Разгибание в локте	4,91	4,36	4/5	4,76	3,98	4,84
Сгибание в локте	4,86	4,60	5/5	4,71	4,21	4,91
Сгибание пальцев	4,32	4,56	4/4	3,44	3,55	3,46
Сгибание запястья	4,59	4,60	3 / 4	3,02	3,14	3
Разгибание запястья	4,59	3,76	3/1	3,00	3,85	3
Разгибание пальцев	4,45	3,52	3/1	3,22	3,22	3,46
Отведение большого пальца кисти	4,27	3,63	3/ 2	3,21	4,02	3,92
Противопоставление большого пальца кисти	4,32	3,6	4/3	3,11	3,76	4,5
Разведение пальцев	4,32	3,76	3/3	3,00	3,12	4,76
Приведение большого пальца	4,27	3,52	2/3	3,00	3,23	4,92
Сгибание бедра	4,55	3,60	5/4	4,84	4,33	4,76
Сгибание колена	4,41	3,84	5/5	4,92	4,47	4,11
Разгибание колена	4,36	4,84	5/5	4,92	4,55	3
Подошвенное сгибание стопы	3,45	4,72	5/5	3	3,24	3
Сгибание пальцев стопы	3,55	4,68	5/5	3	4,21	3
Тыльное сгибание стопы	2,96	3,72	5/5	3,46	3,52	3
Разгибание пальцев	3,18	4	5/5	3	3,25	3
Средний балл:	3,91±1,20	4,07±0,49	4,21±0,21	3,62±0,62	3,89±0,15	3,78±0,89

Таким образом, пациенты с острыми формами имели большее снижение мышечной силы как в проксимальной, так и в дистальных отделах конечностей без достоверных различий в величине среднего балла. Для пациентов с ММН и ХВДП достоверных различий в выраженности мышечной слабости представлено не было. У 86,5 % больных ХВДП наблюдалась слабость в дистальных мышцах ног, при этом у тех же пациентов дистальные мышцы рук страдали реже более, чем в 2 раза – 39,1% случаев; проксимальные мышцы ног также вовлекались у большего числа

пациентов по сравнению с проксимальными отделами рук – 34,7% и 8,6% пациентов соответственно без достоверных различий.

В группе ММН снижение силы отмечалось чаще в дистальных мышцах (в 88% случаев), тогда как проксимальные отделы страдали, но значительно реже (52% случаев). При сравнении с группой пациентов с ХВДП ноги у больных с ММН поражались реже (тест Манна-Уитни - $U = 9,5$; $p < 0,05$), причем проксимальная группа мышц только в 8%, а дистальные мышцы ног – в 40 % случаев. У пациентов с ОВДП в 83,3% случаев вовлекались дистальные мышцы рук и ног и только в 41,6% проксимальные сегменты. Среди пациентов с аксональными формами было типично дистальное распределение слабости в руках и ногах (44,8% для ОМАН и 100% для ОМСАН). Снижение суммарного балла было примерно сопоставимо у пациентов с демиелинизирующими и аксональными формами СГБ и было несколько больше, чем при ММН. Подобные закономерности можно объяснить особенностью выборки и распределения слабости, с преобладанием пациентов СГБ с генерализованной диффузной, а при ММН асимметричной слабостью, преимущественно в руках. Зависимость выраженности неврологического дефицита в зависимости от характера течения представлена в таблице 24. Выборка соответствует критериям для нормального распределения по результатам теста Колмогорова-Смирнова.

Таблица 24. Выраженность неврологического дефицита у пациентов с демиелинизирующими и аксональными формами ДН (средний балл по MRC) в том числе в зависимости от варианта течения болезни.

Вариант течения		Средний балл по шкале MRC			
		Проксимальная группа		Дистальная группа	
		Руки	Ноги	Руки	Ноги
Демиелинизирующие формы					
ХВДП	Прогрессирующее	4,31±0,32	4,13±0,93	4,39±0,59	3,28±1,34 ¹

	течение				
	Ремиттирующее течение	4,48±0,31	4,21±1,00	4,41±0,51	3,27±1,49 ²
ММН	Прогрессирующее течение	4,13±0,68	4,78±0,86	3,76±1,24	4,33±1,45
ОВДП		4,12±0,34	4,39±0,11	3,28±0,32	3,57±0,75
Аксональные формы					
ОМАН		4,09±0,31	4,4±0,21	3,08±0,21	3,25±0,21 ³
ОМСАН		4,23±0,24	4,21±0,52	3,13±0,11	3,13±0,42 ⁴

¹- $p=0,0234$, $t=1,23$ – сравнение баллов MRC дистальной мускулатуры в сравнении с проксимальной при ремиттирующем течении

²- $p=0,0187$, $t=1,02$ – сравнение баллов MRC дистальной мускулатуры в сравнении с проксимальной при прогрессирующем течении

³- $p=0,0089$, $t=1,04$ – сравнение баллов MRC дистальной мускулатуры в сравнении с проксимальной при ОМАН

⁴- $p=0,0034$, $t=1,05$ - сравнение баллов MRC дистальной мускулатуры в сравнении с проксимальной при ОМСАН

Таким образом, отмечается тенденция большей выраженности неврологического дефицита у пациентов с аксональными формами, чем с демиелинизирующими. Отмечается достоверно большее снижение мышечной силы в дистальной группе мышц ног у пациентов с ХВДП и аксональными формами СГБ ($t=1,02$; $p<0,05$), при этом достоверных различий между снижением мышечной силы в дистальной мускулатуре между пациентами с ремиттирующим и прогрессирующим течением не зарегистрировано. Достоверно не различались группы с разными формами аксональных ДН между собой.

Нами проведен корреляционный анализ выраженности неврологического дефицита с длительностью течения основных форм ДН (таб 25).

Таблица 25. Корреляции выраженности неврологического дефицита с длительностью течения для ДН.

Нейропатия		Мышечная сила (MRC) баллы			
		Проксимальная группа		Дистальная группа	
		Руки	Ноги	Руки	Ноги
Коэффициент Spearman (ДН)					
ХВДП	Прогрессирующее течение	0,30	-0,09	0,05	-0,46
	Ремитирующее течение	0,22	0,12	0,28	0,34
ММН		0,23	-0,37	-0,24	-0,56
ОВДП		-0,08	0,35	0,20	0,28
ОМАН		0,24	0,27	0,09	0,28
ОМСАН		0,21	0,25	0,12	0,39

Таким образом, достоверной корреляции выраженности неврологического дефицита с длительностью течения ДН обнаружено не было. Наиболее сильная обратная связь была получена в группе с ММН, ХВДП и мышечной силой в дистальной группе ног, что свидетельствует о прямо пропорциональной связи между прогрессированием болезни и развивающейся слабости в мышцах ног.

4.2.3. Оценка рефлекторной и чувствительной сферы.

Оценка рефлекторной и чувствительной сферы проводилась с применением шкалы НДС (приложение). Для пациентов с ММН, ОМАН не характерно наличие чувствительных нарушений, в связи с чем оценка нарушения чувствительности всех модальностей, а также сохранности коленных и ахилловых рефлексов в этой группе не проводилась. Тестирование проведено только в группах ХВДП, ОВДП, ОМСАН. Результаты тестирования по шкале НДС больных ХВДП и ММСН представлены в таблице 26.

Таблица 26. Значения шкалы НДС и коэффициента Spearman для ХВДП, ОВДП, ОМСАН.

Признак	ХВДП	ОВДП	ОМСАН
Средний балл	26,1±2,07	29±1,58	25,2±0,13
Максимальное значение	28	28	24
Минимальное значение	24	26	21
r Спирмена возраста и шкалы НДС	0,24	0,33	0,37
r Спирмена длительности болезни и шкалы НДС	0,32	0,24	0,11

Таким образом, не получено достоверных различий в выраженности среднего балла по шкале НДС у пациентов с ХВДП, ОВДП и ОМСАН. Однако в случаях ХВДП характерен больший разброс значений шкалы (разница между максимальным и минимальным значением), чем при ОВДП, что связано с разным вариантом течения болезни: ремитирующим или прогрессирующим, вследствие чего происходит накопление сенсорного дефицита по мере прогрессирования заболевания после каждого обострения.

4.2.4 Особенности клинической картины пациентов с НА.

В ходе исследования осмотрено 15 человек с клинико-анамнестическими признаками НА. Все случаи объединяло острое развитие нейропатического болевого синдрома с последующим развитием периферического пареза одной из конечности разной степени выраженности. Развитие моторного дефицита в 60%(n=9) происходило отсрочено и с медленным прогрессированием в течение 7 дней и в 40%(n=6) через 1-2 недели после болевой атаки. В ходе нашего исследования пациентов с клинической картиной НА не обнаружено случаев ФКПН. Обращает на себя внимание временную задержку развития моторного дефицита в отличии ФКПН, где моторный дефицит развивается одновременно с болью. Все наблюдаемые случаи НА имели классический вариант течения в виде острого болевого синдрома с последующим моторным дефицитом, развивающимся

на 2-7 сутки и субатрофией мышц в соответствующей зоне иннервации в резидуальный период. В 33,3%(n=5) болевые атаки рецидивировали, причем в 4-х случаях анатомическая зона последующего обострения совпадала с первоначальной (в 3-х случаях с вовлечением плечевого сплетения, в 1 случае пояснично-крестцового) и только в одном случае удалось наблюдать повторный эпизод в другом отделе периферической нервной системы. Все пациенты были осмотрены однократно в резидуальный период не позднее чем 1 год от момента развития боли. С учетом обсуждаемой в литературе генетической теории, обследование на поиск дупликации и делеции в гене Septin9 было проведено только в одном случае не выявившее изменений, в остальных случаях не было семейного анамнеза, что послужило основанием отнести все наблюдаемые случаи к идиопатической НА. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 27.

Таблица 27. Клиническая характеристика болевого синдрома в период обострения у пациентов с НА

Уровень	Число случаев (n)	Длительность болевого синдрома (дни)	Интенсивность ВАШ последнего эпизода (баллы)	Количество обострений		
				1	2	3 и более
Плечевое сплетение	10	9,2±3,2 (5÷12)	7,2±1,75 (5÷9)	7	2	1
Шейное сплетение	1	4	9	1	-	-
Пояснично-крестцовое сплетение	3	6,33 (4, 7, 8)	8,33 (8, 9, 9)	2	1	-
Сочетание Плечевого и поясничного сплетения	1	5	9	-	-	1

Таким образом, у наблюдаемых случаев длительность болевого синдрома не имела существенных различий в зависимости от анатомической области. Также не было обнаружено зависимости боли и длительности течения периода обострения. Иррадиация болевого синдрома у пациентов с вовлечением плечевого сплетения была однотипна, во всех случаях включала плечевой пояс, дельтовидную, плечевую, ромбовидную области. В 26,6%(n=4) вовлечена область тыльной поверхности предплечья и кисть. У пациента с вовлечением шейного сплетения боль иррадиировала в области затылка, заднебоковой поверхности шеи, верхнюю челюсть и надключичную область с наличием синдрома Горнера. У пациентов с вовлечением пояснично-крестцового сплетения боль распространялась в область ягодиц, передней и задней поверхности бедра. В двух случаях боль также иррадиировала по задней поверхности голени до уровня стопы.

Моторный дефицит оценивался по результатам визуальной оценки выраженности атрофий соответствующих групп мышц, а также по результатам оценки мышечной силы по шкале MRC. Вовлечение мышц, а также результаты оценки по шкале MRC представлены в таблице 28.

Таблица 28. Частота атрофий в мышцах у пациентов с НА и соответствующая оценка их по шкале MRC

Мышца	%	N	MRC
Плечевое сплетение			
Infraspinatus	60	9	2
Serratus ant	73,3	11	1
Supraspinatus	53,3	8	3
Biceps drachii	13,3	2	4
Rhomboideus	33,3	5	4
Pronator teres	6,6	1	4
Brachioradialis	13,3	2	4

Wrist extensors (разгибатели запястья)	20	3	4
Deltoideus	13,3	2	3
Triceps drachii	13,3	2	3,5
Wrist flexors (сгибатели запястья)	6,6	1	4
Пояснично-крестцовое сплетение			
Obliquus abdominis	13,3	2	3
Psoas	6,6	1	4
Gluteus	20	3	4
Rectus Femoris	33,3	5	4

Таким образом, наибольшая потеря мышечной силы была отмечена в передней зубчатой, подостной, надостной и дельтовидной мышцах, а также в косых мышцах передней брюшной стенки. Синдром крыловидной лопатки выявлен в 73,3%(n=11) в основном за счет слабости передней зубчатой и трапецевидной мышц. В качестве примера приведены фотографии пациентов с НА с атрофиями в наиболее типичных мышечных группах (рис 12).

Рисунок 12. Фотографии атрофий мышц конечностей у пациентов с НА



А) Односторонняя субатрофия надостной и подостной мышц (Пациентка К. 36 лет, длительность заболевания 4 мес)



Б) Односторонняя субатрофия передней зубчатой мышцы, ромбовидных мышц и синдром крыловидной лопатки (Пациентка С. 31 года, длительность заболевания 2 мес)



В) Атрофия двуглавой мышцы плеча и мышц плечевого пояса (Пациент В. 53 лет, длительность заболевания 5 мес)



Г) Атрофия косых мышц передней брюшной стенки и ягодичной мышцы (Пациент С. 37 года, длительность заболевания 6 мес)

В ходе наблюдения за пациентами с НА проведена оценка резидуальных неврологических проявлений через 1 год от момента обострения (таб 29).

Таблица 29. Клинические признаки в резидуальный период НА.

Клинические признаки	Число пациентов (%)
Атрофии, ограничение движения в конечности	15 (100)
Чувствительные нарушения (дизэстезии, парестезии, гипостезии)	8 (53,3)
Боль (не нейропатическая, мышечно-суставная)	7 (46,6)
Вегетативные нарушения (изолированный синдром Горнера)	1 (6,6)

Таким образом, во всех наблюдаемых случаях были обнаружены атрофии и ограничения в мышцах конечностей, в половине случаев чувствительные нарушения и мышечно-суставная боль, реже вегетативные нарушения. Остаточный неврологический дефицит у этих пациентов не прогрессировал с течением времени, причем все пациенты отметили увеличение мышечной силы в вовлеченных мышечных группах с течением времени, что связано, вероятно, с включением вспомогательной мускулатуры.

Таким образом, клиническая картина пациентов с НА включала развитие острого болевого синдрома с последующим отсроченным развитием атрофий в соответствующей анатомической зоне. Преимущественная локализация поражения – плечевое и пояснично-крестцовое сплетение, реже в области шейного сплетения. В ходе наших наблюдений не отмечено случаев изолированного вовлечения отдельных нервов.

4.2.5 Особенность клинической картины пациентов с ФКПН.

Всего исследовано 12 взрослых и описан 1 случай ФКПН у ребенка пяти лет (седалищный нерв). Возможность развития ФКПН у ребенка в нервах ног была впервые зарегистрирована в ходе нашего исследования и ранее в мировой литературе не описана. Всех взрослых пациентов объединяло острое развитие нейропатической боли с одновременным развитием плегии в зоне иннервации соответствующего нерва. Во всех

представленных наблюдениях ФКПН выявлена в проксимальных отделах нервов рук и только с одной стороны (табл. 30).

Таблица 30. Основные характеристики пациентов с ФКПН рук

№	Возраст, Лет	Пол	Нерв	Локализация ФКПН	Время от начала болезни
1	32	Ж	Лучевой	область локтевого сгиба	1 мес
			Задний межкостный	Верхняя треть предплечья	
2	67	М	Мышечно- кожный	Верхняя треть плеча по внутренней поверхности	3 года
			Передний межкостный	Средняя треть предплечья	
			Поверхностн ый лучевой	Нижняя треть предплечья по латеральной поверхности	
3	46	Ж	Передний межкостный	Средняя треть предплечья	6 мес
4	38	Ж	Локтевой	Нижняя треть плеча (перед входом в кубитальный канал)	1 год
5	54	Ж	Лучевой	область локтевого сгиба	3 года
6	47	Ж	Лучевой	область локтевого сгиба	3 мес
7	38	М	Лучевой	локтевой сгиб	>4 лет
			Локтевой	нижняя треть плеча (перед входом в кубитальный канал)	
8	34	Ж	Задний межкостный	Область локтевого сгиба	6 мес
9	53	М	Малоберцов	Головка кости малоберцовой	9 мес

			ый		
10	43	Ж	Передний межкостный нерв	Область средней трети предплечья	2 года
11	35	М	Лучевой нерв	Спиральный канал	1,5 года
12	35	М	Срединный нерв	Карпальный канал	4 года

Таким образом, выявлено 16 нервов с верифицированной ФКПН. В девяти случаях ФКПН обнаружена в одном нерве, в 2-х случаях изменения отмечены в двух нервах и у одного больного в 3-х нервах. Малое число пациентов не позволяет судить о связи между числом ФКПН и продолжительностью болезни. Среди всех вовлеченных в патологический процесс нервов в 62,5% (10 нервов) страдал лучевой нерв и его ветви; в 12,5% случаев (2 нерва) вовлекался локтевой нерв и в 6,25% - один мышечно-кожный нерв, один малоберцовый и срединный нервы. В качестве примера приводится фотография поражения заднего межкостного нерва (рис 13).

Рисунок 13. Фотография вовлечения заднего межкостного нерва у пациента с ФКПН (Л. 32 лет, длительность заболевания 8 мес)

В покое



При попытке разгибания кисти в лучезапястном суставе	
Клиническая картина при повреждении заднего межкостного нерва	

Моторно-сенсорный дефицит у ребенка с ФКПН малоберцовой порции седалищного нерва сопровождалась болевым синдромом с усилением при натяжении нерва, гипотрофией передней, задней и боковой группы мышц голени, а также задней группы мышц бедра, чувствительными нарушениями по передней поверхности бедра. Обращала внимание локальная боль при глубокой пальпации в области ягодичной складки, где в последующем выявлена торсия малоберцовой порции седалищного нерва.

Таким образом, в представленных случаях клиническая картина пациентов с ФКПН складывалась из острой нейропатической боли с одновременным развитием пlegии в зоне моторной иннервации соответствующего нерва.

4.2.6. Особенности течения ДН у детей.

Проведено обследование 27 детей - ОВДП (n=9), ОМАН (n=6), ОМСАН (n=3), ХВДП (n=5), НА (n=4).

Среди обследованных 18 детей с синдромом Гийена-Барре во всех случаях характерно острое развитие преимущественно проксимальной слабости в ногах и стремительным нарастанием выраженности неврологического дефицита. В группе с ХВДП в двух случаях развитие симптомов было острым, характеризовалось проксимальной слабостью и не отличалось от СГБ. В остальных случаях симптоматика нарастала подостро. Все рассматриваемые случаи ХВДП у детей имели ремиттирующее течение. У детей начало с нейропатической боли во всем теле, предшествовавшей

развитию слабости, было представлено в 55%(n=5) при ОВДП, во всех случаях ОМСАН, в 40%(n=3) случаев ХВДП. Дети в группе с НА в начале имели острое развитие локального выраженного нейропатического болевого синдрома с последующим развитием гипотрофий в соответствующей анатомической зоне.

Распределение гипотрофий у детей при исследованных формах нейропатий не отличались от взрослых пациентов. Основные клинические характеристики у детей представлены в таблице 31.

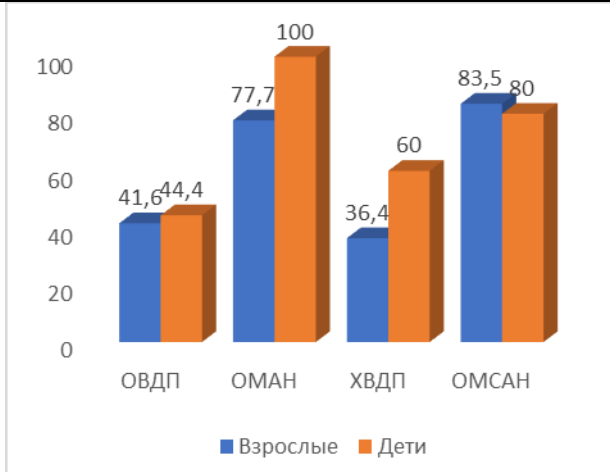
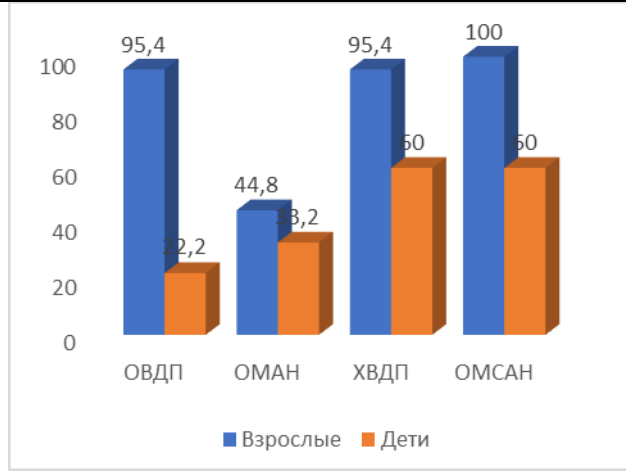
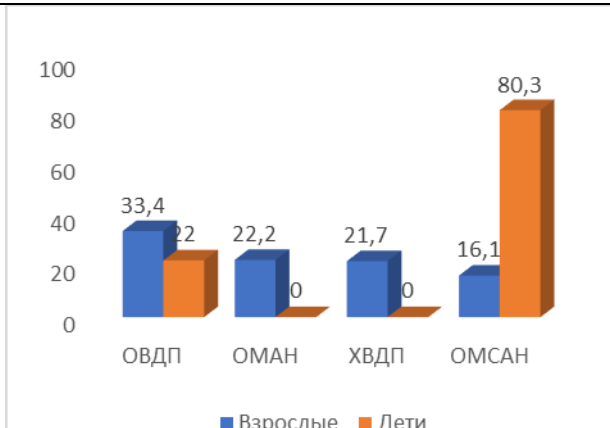
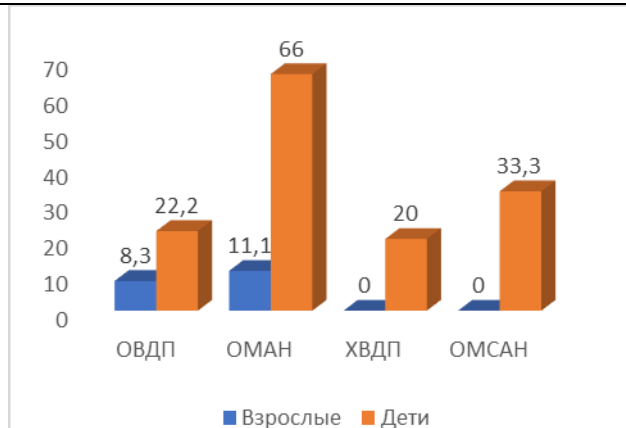
Таблица 31. Результаты распределения гипотрофий при ДН у детей

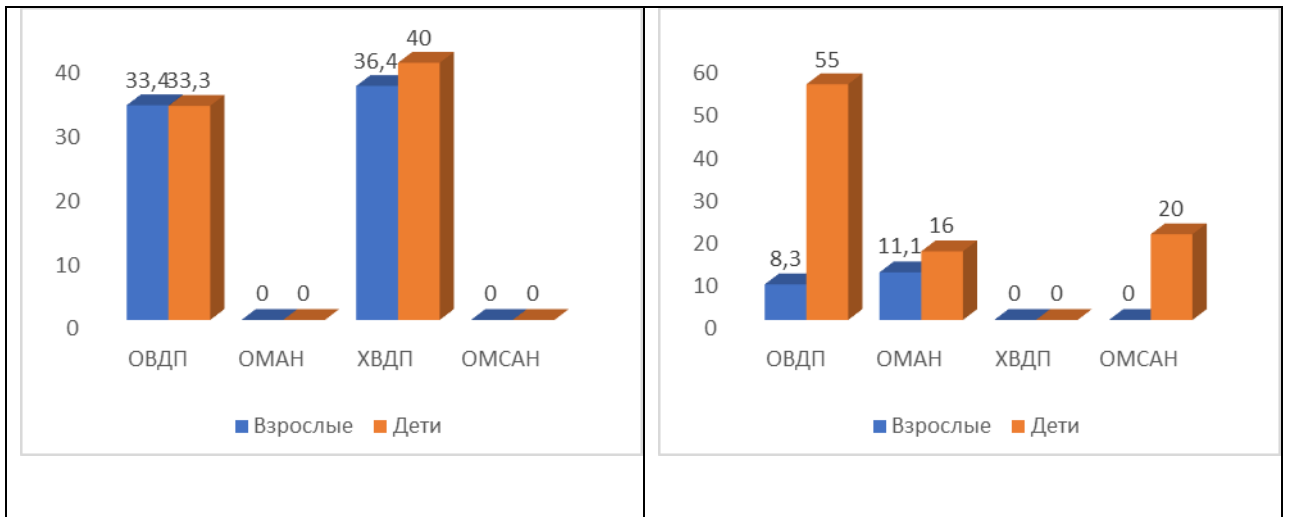
	ОВДП	ОМАН	ОМСАН	ХВДП
Распределение гипотрофий (средний балл) *				
Суммарный балл (руки)	0,21	0,44	0,36	0,32
Суммарный балл (Ноги)	0,35	0,52	0,42	0,67
Суммарный балл	0,28	0,48	0,39	0,49
Число пациентов с слабостью %(n)				
Общее число пациентов с проксимальной слабостью рук и ног	44,4(4)	100(6)	100(3)	60(3)
Число пациентов только с проксимальной слабостью рук	22,2(2)	-	-	-
Число пациентов только с проксимальной слабостью ног	33,3(3)	-	-	40(2)
Общее число пациентов с дистальной слабостью рук и ног	22,2(2)	33,3(2)	66,6(2)	60(3)
Число пациентов только с дистальной слабостью рук	22,2(2)	66,6(4)	33,3(1)	20(1)
Число пациентов только с дистальной слабостью ног	55,5(5)	16,6(1)	-	20(1)
Средний балл по MRC	4,05±1,02	4,2±0,49	4,21±0,21	3,62±0,62

*- 0 баллов – нет гипотрофии, 1 балл – легко выраженные. Еле различимые гипотрофии; 2 балла – выраженные гипотрофии

Таким образом, у обследованных детей с ДН уровень неврологического дефицита примерно совпадал по тяжести с взрослой когортой больных. Важно отметить вовлечение проксимальной мускулатуры ног при всех рассматриваемых формах у детей (табл.32)

Таблица 32. Частота распространения проксимальной и дистальной слабости у детей с ДН в сравнении с когортой взрослых пациентов.

Проксимальная слабость рук и ног	Дистальная слабость рук и ног																														
 <table border="1"> <caption>Проксимальная слабость рук и ног</caption> <thead> <tr> <th>Категория</th> <th>Взрослые (%)</th> <th>Дети (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ОВДП</td> <td>41,6</td> <td>44,4</td> </tr> <tr> <td>ОМАН</td> <td>77,7</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>ХВДП</td> <td>36,4</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>ОМСАН</td> <td>83,5</td> <td>80</td> </tr> </tbody> </table>	Категория	Взрослые (%)	Дети (%)	ОВДП	41,6	44,4	ОМАН	77,7	100	ХВДП	36,4	60	ОМСАН	83,5	80	 <table border="1"> <caption>Дистальная слабость рук и ног</caption> <thead> <tr> <th>Категория</th> <th>Взрослые (%)</th> <th>Дети (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ОВДП</td> <td>95,4</td> <td>22,2</td> </tr> <tr> <td>ОМАН</td> <td>44,8</td> <td>33,2</td> </tr> <tr> <td>ХВДП</td> <td>95,4</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>ОМСАН</td> <td>100</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table>	Категория	Взрослые (%)	Дети (%)	ОВДП	95,4	22,2	ОМАН	44,8	33,2	ХВДП	95,4	50	ОМСАН	100	50
Категория	Взрослые (%)	Дети (%)																													
ОВДП	41,6	44,4																													
ОМАН	77,7	100																													
ХВДП	36,4	60																													
ОМСАН	83,5	80																													
Категория	Взрослые (%)	Дети (%)																													
ОВДП	95,4	22,2																													
ОМАН	44,8	33,2																													
ХВДП	95,4	50																													
ОМСАН	100	50																													
Только проксимальная слабость рук	Только дистальная слабость рук																														
 <table border="1"> <caption>Только проксимальная слабость рук</caption> <thead> <tr> <th>Категория</th> <th>Взрослые (%)</th> <th>Дети (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ОВДП</td> <td>33,4</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>ОМАН</td> <td>22,2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ХВДП</td> <td>21,7</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ОМСАН</td> <td>16,1</td> <td>80,3</td> </tr> </tbody> </table>	Категория	Взрослые (%)	Дети (%)	ОВДП	33,4	22	ОМАН	22,2	0	ХВДП	21,7	0	ОМСАН	16,1	80,3	 <table border="1"> <caption>Только дистальная слабость рук</caption> <thead> <tr> <th>Категория</th> <th>Взрослые (%)</th> <th>Дети (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ОВДП</td> <td>8,3</td> <td>22,2</td> </tr> <tr> <td>ОМАН</td> <td>11,1</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>ХВДП</td> <td>0</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>ОМСАН</td> <td>0</td> <td>33,3</td> </tr> </tbody> </table>	Категория	Взрослые (%)	Дети (%)	ОВДП	8,3	22,2	ОМАН	11,1	66	ХВДП	0	20	ОМСАН	0	33,3
Категория	Взрослые (%)	Дети (%)																													
ОВДП	33,4	22																													
ОМАН	22,2	0																													
ХВДП	21,7	0																													
ОМСАН	16,1	80,3																													
Категория	Взрослые (%)	Дети (%)																													
ОВДП	8,3	22,2																													
ОМАН	11,1	66																													
ХВДП	0	20																													
ОМСАН	0	33,3																													
Только проксимальная слабость ног	Только дистальная слабость ног																														



Таким образом, исходя из полученных данных у детей с ДН характерно преимущественно проксимальное распространение слабости с вовлечением рук и ног в сравнении с когортой взрослых пациентов у которых преобладает дистальное распределение слабости. Частота распространения дистальной слабости была примерно сопоставима у взрослых и детей. Для аксональных форм у детей и взрослых характерно проксимально/дистальное распределение слабости в руках и ногах. Важно подчеркнуть, что клиническая оценка, также, как и у взрослых, проводилась при первичном обследовании при ретроспективном анализе медицинской документации.

Оценка чувствительной сферы проведена не у всех включенных в исследование детей в связи с субъективностью оценки чувствительности у маленьких детей.

Таким образом, особенностью клинической картины рассматриваемых форм ДН у детей было преимущественно проксимальное распространение мышечной слабости и гипотрофий, наличие ремиттирующего течения в случае ХВДП.

4.2.7. Резидуальные изменения СГБ у взрослых и детей.

В данном разделе мы рассмотрели резидуальные изменения у взрослых и детей спустя год после перенесенного СГБ. В литературе представлены противоречивые данные по частоте и выраженности резидуальных моторных и сенсорных симптомов, что связано с разными методами их оценки. Неврологический дефицит оценивался через 1 год после перенесенного

эпизода по специально разработанной шкале Hughes et al. [122] и модифицированной шкале Ранкина [222] (см приложение). 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 33.

Таблица 33 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]
-------------	-------------	-------------	-------------

Таким образом, все пациенты с СГБ имели положительную динамику неврологического дефицита при оценке в контрольной точке в 1 год, из которых 74%(n=20) к году наблюдения сообщили о полном восстановлении до состояния предшествовавшей болезни, остальные 26%(n=7) сообщили об остаточном неврологическом дефиците. У детей 22% (n=4) имели остаточный моторный и сенсорный дефицит, выявляемый при клиническом осмотре, из которых все осмотренные дети были с ОМАН и ОМСАН средней степени тяжести. При ОВДП все наблюдаемые нами случаи имели полное восстановление моторного дефицита. 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.

4.3. Оценка ЭМГ исследования у пациентов с дизиммунными нейропатиями

4.3.1. Общая характеристика ЭМГ исследования у пациентов с дизиммунными полинейропатиями

ЭМГ-исследование проводилось для объективизации поражения двигательных и чувствительных волокон ПН. Оценивалась скорость распространения возбуждения (СРВ), дистальная латентность (ДЛ), амплитуда моторного ответа (М-ответа), блоки проведения.

Суммарные результаты ЭМГ исследования в исследуемых группах представлена в таблице 34.

Таблица 34 ЭМГ показатели у пациентов в исследуемых группах с ДН

Параметр ЭМГ	ММН	ХВДП	ОВДП	ОМАН	ОМСАН
	M± SD				
Средняя A* M-ответа n.medianus	4,4±1,9	3,8±1,9	2,45±1,96	2,55±1,80	2,16/3,2/ 3,5
A* M-ответа	5,2±2,2	2,3±2,6	1,42±0,13	4,63±0,46	5,13/4,2/

n.tibialis					3,7
ДЛ n.medianus	3,41±0,88	5,2±3,3	4,8±3,1	2,7±2,1	1,7
ДЛ n.tibialis	3,2±1,1	8,3±2,4	6,5±3,2	3,1±3,2	3,1
СРВ n.medianus	51,2±1,1	32,8±4,3	23,2±9,04	53,4±1,19	51,1
СРВ n.tibialis	46,4±2,7	25,9±5,9	23,7±6,94	46,1±4,4	49,1
отсутствие М-ответа n.tibialis	-	45,5% (n=10)	38,8% (n=7)	33,3% (n=2)	-
отсутствие сенсорного ответа (n.suralis)	-	72,7% (n=16)	100% (n=18)	-	100%(3)

*А - М-ответа - амплитуда моторного ответа

SD – стандартное отклонение

В группе пациентов с ХВДП и ОВДП выявлено снижение СРВ по моторным волокнам, что связано с процессом демиелинизации аксонов. У пациентов с ММН параметры СРВ не отличались от нормальных значений при соблюдении методики регистрации. У пациентов с аксональными формами СГБ выявлено уменьшение амплитуды моторного ответа, при нормальных значениях СРВ. У пациентов с ОМСАН – выявлено отсутствие вызванного сенсорного ответа во всех наблюдаемых случаях. Электрофизиологические признаки аксонального поражения подтверждались регистрацией спонтанной активности по результатам игольчатой миографии, а также перестройкой двигательных единиц в сторону увеличения амплитуды и длительности (реиннервация). Наличие спонтанной активности свидетельствуют о денервации мышечных волокон, может встречаться также при болезни мотонейрона, что делает затруднительным дифференцировку чисто моторных форм ПНП. Демиелинизирующие признаки по результатам стимуляционной ЭМГ отличаются стойкостью изменений при нагревании конечности. Однако не во всех случаях доказанных ДН удалось получить электрофизиологическое подтверждение болезни. Критерии EFNS включают клинические анамнестические, электрофизиологические, нейровизуализационные и лабораторные критерии, при этом в подтвержденных случаях ХВДП в 50% критерии не соответствовали демиелинизации EFNS. Результаты электрофизиологической оценки у пациентов с демиелинизирующими формами ДН приведены в таблице 35.

Таблица 35. Частота соответствия ЭМГ изменений при демиелинизирующих формах ДН

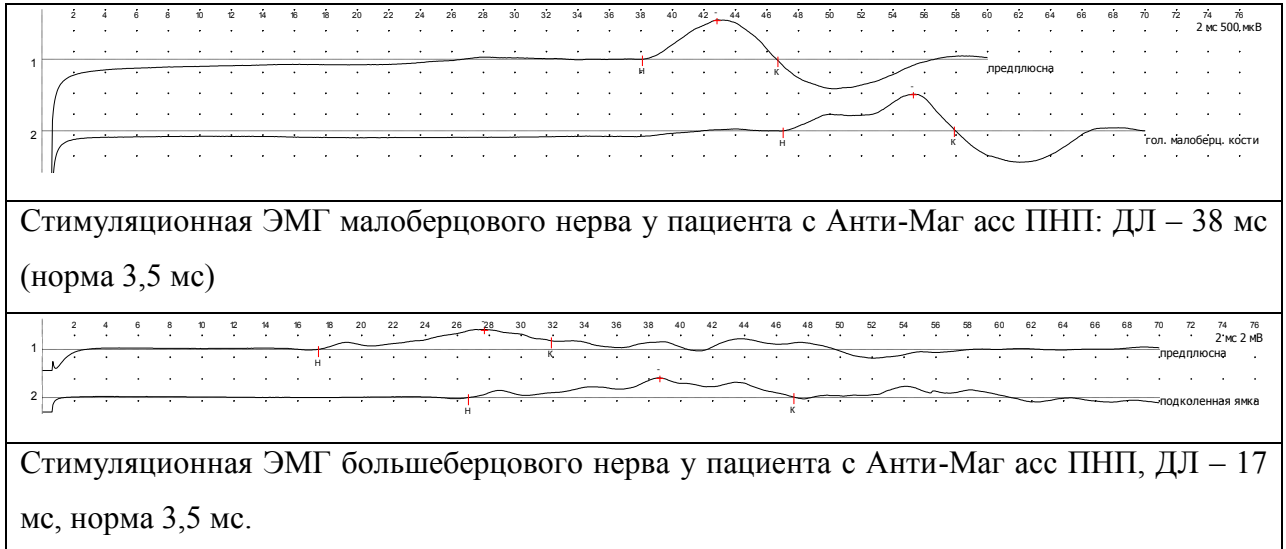
	Демиелинизация		Нет демиелинизации
	Положительные критерии EFNS для демиелинизации	Отрицательные критерии EFNS демиелинизации	
	Взрослые (n=37)		
ОВДП (n=12)	50%(n=6)	33,3%(n=4)	16,6%(n=2)
ХВДП (n=23)	47,8%(n=11)	34,7%(n=8)	17,3%(n=4)
Анти МАГ-асс ПНП (n=2)	-	100%(n=2)	-
	Дети (n=14)		
ОВДП (n=9)	33,3%(n=3)	11,1%(n=1)	55,5(n=5)
ХВДП (n=5)	40%(n=2)	-	60%(n=3)

Таким образом, только в половине случаев взрослых пациентов с ДН результаты ЭМГ исследования соответствовали международным критериям демиелинизирующей нейропатии, в остальных случаях отмечалось или не соответствие критериям или полное её отсутствие. У детей соответствие критериям было представлено ещё меньше (33%-40%). Это позволяет сделать вывод, что стимуляционная ЭМГ имеет ограниченную чувствительность к демиелинизирующим формам ДН. При аксональных формах регистрация спонтанной активности, по данным игольчатой ЭМГ в соответствующий период времени от начала болезни, имело 100% чувствительность к болезни и наблюдалась во всех проведенных исследованиях. Тем не менее, результаты стимуляционной миографии при однократном проведении пациентам с аксональными формами СГБ оказались гораздо менее чувствительными (43% при ОМАН). При динамическом исследовании удавалось зарегистрировать падение амплитуды вызванного моторного ответа в серии исследований с интервалом 3-4 недели.

Отдельно следует рассмотреть электрофизиологические изменения у пациентов с Анти-Маг асс ПНП. Отличительной особенностью данных

случаев было выраженное увеличение терминальной латентности в 5-7 раз от границы нормы, что не было отмечено при всех остальных исследуемых формах ПНП (рис 14). Во всех наблюдениях параметры СРВ уменьшались менее чем на 30% от границы нормы.

Рисунок 14. Пример вызванного моторного ответа при Анти-МАГ асс ПНП.



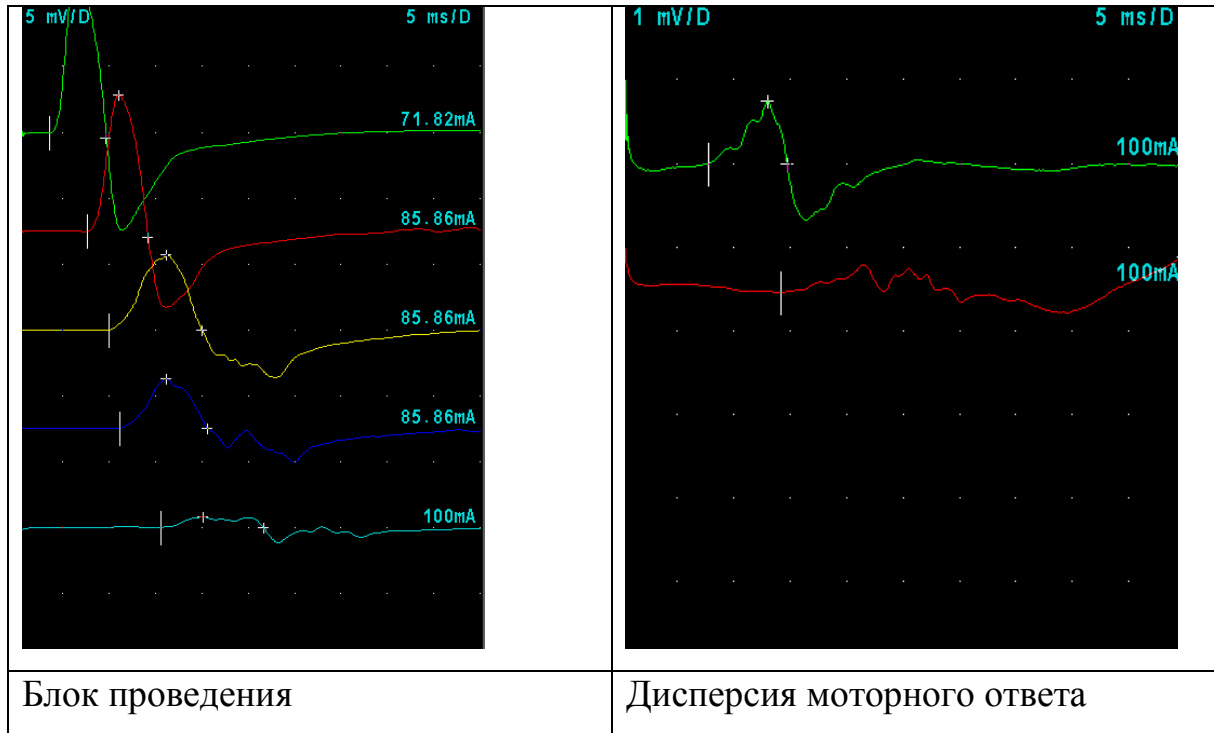
Таким образом, общепринятые критерии стимуляционной ЭМГ имеют не высокую чувствительность (40%-50%) при демиелинизирующих формах ДН. Регистрация спонтанной активности при соответствующей клинической картине аксональных форм ДН будет являться поддерживающим критерием, но не специфичным для ПНП. Методы электрофизиологии не дают возможность провести дифференциальный диагноз аксональных моторных форм с заболеванием мотонейрона, а также не выявляют специфичных признаков какой-либо из форм ДН. Исключение составляет Анти-МАГ ассоциированная нейропатия, где удалось обнаружить значительное увеличение терминальной латентности, однако полученные данные требуют пересмотра на большем количестве материала и исследовании на разных сроках заболевания.

4.3.2. Блоки проведения в группе пациентов с ММН.

В группе пациентов с ММН были выявлены мультифокальные блоки проведения (БП) вне зон типичной компрессии нервов (рис 15). Под БП понимается снижение амплитуды проксимального ответа более 50% без

изменения его длительности, в условиях амплитуды вызванного ответа более 1 мВ. БП необходимо отличать от дисперсии моторного ответа, отличием которой будет являться увеличение длительности проксимального моторного ответа при уменьшении его амплитуды (рис 15)

Рисунок 15. БП выше локтя у пациента с ММН.



Всего выявлено – 60 БП, среди которых достоверные блоки составили 75% (n=45), вероятные - 25% (n=15). При этом в нервах рук выявлено 90% (n=54) блоков, среди которых достоверных - 68% (n=41), вероятных - 22% (n=13). В нервах ног выявлено всего 10% (n=6) блоков проведения, среди которых 6% (n=4) были достоверными и 4% (n=2)- вероятными. При сравнении сторон поражения справа выявлено 56% (n=34) блоков, слева 44%(n=26). Локализация и частота блоков проведения представлена в таблице 36.

Таблица 36. Частота и локализация БП у пациентов с ММН.

Уровень блока проведения	Достоверный		Вероятный	
	Справа	Слева	Справа	Слева
Нерв (n)				
Точка Эрба	Срединный (4) Локтевой (3) Лучевой (6)	Срединный (4) Лучевой (1) Локтевой (6)	Срединный (4)	Срединный (1) Локтевой (1) Лучевой (1)

	Мышечно-кожный (1)	Мышечно-кожный (1)	Локтевой (2)	Мышечно-кожный нерв (1)
Плечо	Срединный (3) Локтевой (4)	Срединный (2) Локтевой (3)		Локтевой (2)
Предплечье	Срединный (2)	Срединный (2)	Срединный (1)	-
Ноги	Малоберцовый (2)	Малоберцовый (2)	Малоберцовый (1) Большеберцовый (1)	-
Общее количество блоков	Срединный (9) Локтевой (7) Лучевой (6) Мышечно-кожный (1) Малоберцовый (2)	Срединный (8) Локтевой (9) Лучевой (1) Мышечно-кожный (1) Малоберцовый (2)	Срединный (5) Локтевой (2) Малоберцовый (1) Большеберцовый (1)	Срединный (1) Локтевой (3) Лучевой (1) Мышечно-кожный (1)
Итого	25	20	9	6

В ходе нашего исследования возникли затруднения при регистрации и интерпретации БП в условиях анастомозов на конечности и при стимуляции в точке эрба, когда при супрамаксимальной стимуляции одновременно верхнего, среднего и нижнего ствола плечевого сплетения регистрировался суммарный искаженный моторный ответ с мышц сгибателей и разгибателей предплечья, при уменьшении силы тока вызванный моторный ответ не регистрировался, что вызвало затруднение при интерпретации данных. Как видно из таблицы 37 блоки проведения у пациентов с ММН имеют разную локализацию.

Таблица 37. Частота выявления БП в зависимости от их локализации

Характеристика	Количество БП %(n)				
	1 блок	2 блока	3 блока	4 блока	Итого
Количество лиц	4	11	7	3	25
Общее число блоков	5*	22	21	12	60
	Уровень БП				

Точка Эрба	80(4)	50,0(11)	61,9(13)	58,3(7)	58,3(35)
Плечо	20(1)	22,7(5)	19,04(4)	33,3(4)	23,3(14)
Предплечье	-	18,1(4)	4,7(1)	-	8,3(5)
Ноги	-	9,0(2)	14,2(3)	8,3(1)	10 (6)
Распределение БП					
Достоверных	80(4)	68,1(15)	85,8(18)	83,3 (10)	78,3(47)
Вероятных	20(1)	31,8(7)	14,2(3)	16,6(2)	21,6 (13)

* - в одном случае наблюдался один достоверный и один вероятный БП. Пациент с 1 вероятным БП не соответствует критериям для ММН.

Итого - более 50% БП встречаются в проксимальных отделах (т Эрба).

Проведен поиск взаимосвязи выраженности моторного дефицита и числом БП у пациентов с ММН (табл. 38).

Таблица 38. Зависимость двигательного дефицита от количества БП.

Уровень слабости	1 блок	2 блока	3 блока	4 блока	r- Spearman*
Проксимальная слабость рук	4,48±0,55	4,48±0,52	4,71±0,43	4	0,061
Дистальная слабость рук	3,82±0,81	3,93±0,88	3,89±0,70	4,43	0,053
Проксимальная слабость ног	4,95±0,22	4,92±0,28	4,85±0,37	5	0,065
Дистальная слабость ног	4,39±0,22	4,39±1,1	4,31±0,71	5	-0,550

Проведенный корреляционный анализ показал отсутствие достоверной связи между числом БП и выраженностью неврологического дефицита в проксимальной и дистальной мускулатуре у пациентов с ММН. Также нами не получено корреляции между местом локализации БП и выраженностью двигательного дефицита.

4.3.3. Электрофизиологическая характеристика пациентов с фокальными нейропатиями

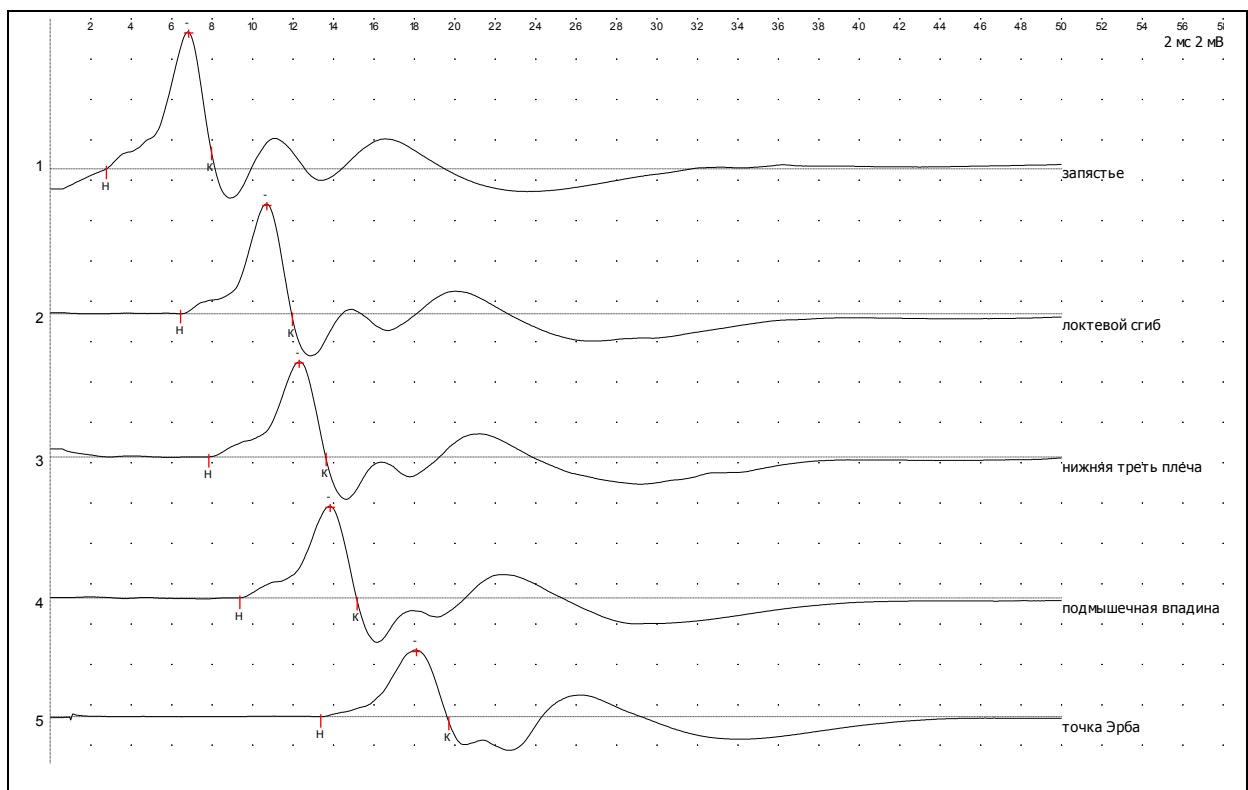
При фокальных нейропатиях проведено электрофизиологическое исследование по установленному алгоритму с акцентом на зоне фокальных изменений нервов. Электрофизиологические изменения включали картину денервации в мышцах, иннервируемых вовлеченным нервом. При

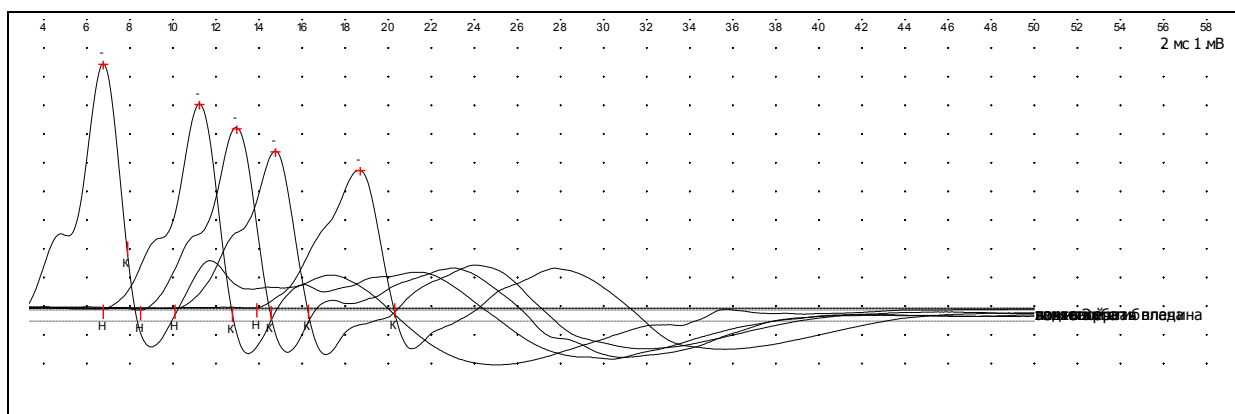
тестировании не вовлеченных клинически нервах изменений электрофизиологических параметров отличное от нормы обнаружено не было.

В группе пациентов с ФКПН изменения носили однотипный характер, включающий снижение амплитуды моторного и сенсорного ответа (за исключением переднего и заднего межкостного нервов), с регистрацией признаков денервации в мышцах, иннервируемых соответствующим нервом. В зависимости от сроков проведения исследования изменения имели разную степень выраженности.

У пациентов с НА стандартное электрофизиологическое исследование не выявляло изменения параметров моторного и сенсорного ответа. В четырех случаях вовлечения плечевого сплетения нами было отмечено увеличение длительности моторного ответа при стимуляции в проксимальных точках по отношению к дистальным без изменения латентности и амплитуды (рис 16).

Рисунок 16. Вызванный моторный ответ у пациента с НА.





Исследование СРВ локтевого нерва у пациентов с вовлечением плечевого сплетения при НА. Пациент К. 36 лет, давность заболевания 6 мес

Данный феномен рассматривается как один из электрофизиологических признаков демиелинизации и не является специфичным для НА. В основу электрофизиологической диагностики пациентов с НА положены результаты игольчатой ЭМГ с верификацией признаков денервации в клинически вовлеченных мышцах. В ходе нашего обследования мы не обнаружили признаков денервации в вовлеченных мышцах как в остром, так и в резидуальном периоде.

Таким образом, электрофизиологические изменения у пациентов с фокальными ДН носят неспецифический характер. Важными маркерами, поддерживающими диагноз, будут являться признаки денервации по данным игольчатой ЭМГ, локализованные в зоне иннервации вовлеченного нерва.

4.4. Ультразвуковая оценка изменений периферических нервов при дизимунных нейропатиях.

4.4.1. Количественные характеристики пациентов с генерализованными изменениями периферических нервов у взрослых.

Результаты измерения ППС периферических нервов рук, ног и спинномозговых нервов по выбранному протоколу у пациентов с ММН, ХВДП, ОВДП, ОМАН, ОМСАН по сравнению с контролем, а также абсолютные значения p по критерию Стьюдента для выборки с нормальным распределением признака при сравнении ППС периферических нервов исследуемых групп с контрольной группой представлены в таблице 39.

Таблица 39. Суммарные данные ППС измеренные по принятому протоколу у пациентов с ДН.

Уровень измерения		ММН (n=25)	ХВДП (n=23)	Синдром Гийена-Барре			Контрольная группа (n=81)	Группа сравнения (n=19)
				ОВДП (n=6)	ОМАН (n=13)	ОМСАН (n=3)		
				M± SD [Mo; Me]; (p)				
MN1	D	9,5±3,2 [6,9; 8,7] (0,423711)	13,5±4,5 [12,5; 11,5] (0,084432)	7,8±4,1 [6,4; 7,5] (0,186)	8,2±3,8 [8,2; 8,8] (0,084432)	5,7±0,4 [4,5; 7,0] (0,455677)	6,7±1,8 [6,5; 7,1]	5,9±0,8 [5,5; 6,4]
	S	9,4±2,7 [8,2; 8,8] (0,000232)	12,1±3,6 [12,7; 11,9] (0,015430)	8,2±1,1 [7,3; 9,4] (0,13421)	8,9±2,7 [8,9; 8,7] (0,065542) (0,03221)*	4,2±0,6 [4,0; 5,7] (0,23455)	6,3±1,6 [6,0; 6,7]	5,7±1,1 [5,0; 6,2]
MN2	D	9,1±2,7 [6,7; 8,5] (0,024745)	14,2±4,7 [14,2; 13,9] (0,000930)	13,4±10,9 [9,4; 9,8] (0,02006)	9,8±3,8 [9,2; 9,1] (0,03221)	7,3±0,9 [6,5; 6,7] (0,43321)	6,7±1,9 [6,5; 6,7]	5,4±0,9 [5,2; 6,0]
	S	9,8±3,3 [6,2; 9,7] (0,004221)	14,6±4,6 [12,5; 14,5] (0,000210)	9,2±2,8 [23,4; 21,5] (0,20309)	9,4±2,9 [9,2; 9,5] (0,06678) (0,0324)*	6,3±0,8 [5,9; 6,5] (0,42658)	6,7±1,8 [6,7; 6,5]	5,2±1,1 [6,7; 6,5]
MN3	D	17,3±6,4 [20,2; 15,9] (0,000002)	20,0±8,9 [20,7; 22,5] (0,009887)	14,7±14,2 [22,4; 21,5] (0,054090)	10,8±4,9 [8,3; 12,8] (0,062113)	9,9±1,9 [7,9; 7,7] (0,544432)	7,9±1,9 [7,9; 7,7]	6,6±0,8 [5,9; 6,7]
	S	16,5±6,2 [13,6; 16,9] (0,000003)	17,1±7,1 [17,4; 17,5] (0,003329)	15,7±7,2 [28,4; 26,5] (0,04013)	11,4±4,7 [11,2; 11,5] (0,34221) (0,02445)*	8,8±2,1 [7,7; 9,7] (0,32211)	7,8±2,1 [7,9; 7,7]	5,4±0,9 [4,9; 5,7]
UN1	D	6,0±2,0 [4,5; 5,6] (0,002200)	9,0±3,0 [9,3; 10,5] (0,000098)	4,1±1,2 [3,9; 5,6] (0,43207)	5,1±1,2 [5,1; 4,9] (0,124443)	7,3±1,4 [5,9; 8,7] (0,9257)	4,3±1,4 [4,9; 4,7]	4,1±0,7 [3,9; 4,6]
	S	6,0±1,7 [3,1; 5,8] (0,010883)	9,0±3,6 [9,9; 10,3] (0,000554)	6,7±2,3 [15,3; 19,7] (0,095430)	5,3±1,4 [5,5; 5,8] (0,277754)	5,5±1,3 [4,9; 6,7] (0,32112)	4,5±1,3 [4,5; 4,7]	3,9±0,4 [3,5; 3,9]
UN2	D	8,5±3,9 [5,8; 7,6] (0,230139)	11,9±3,7 [12,5; 11,3] (0,003221)	7,4±3,3 [6,4; 7,5] (0,20544)	8,4±3,4 [8,6; 8,7] (0,088594)	7,2±1,6 [4,1; 7,7] (0,32245)	6,2±1,6 [6,1; 6,7]	4,8±0,8 [4,1; 5,3]
	S	9,3±5,2 [8,1; 8,0] (0,000013)	12,3±4,6 [12,0; 10,5] (0,000443)	7,4±4,6 [5,4; 8,5] (0,98732)	9,1±3,4 [9,1; 9,8] (0,077944) (0,04211)*	5,1±1,2 [4,2; 6,7] (0,43321)	6,1±1,8 [6,1; 6,7]	5,1±1,8 [6,1; 6,7]
UN3	D	13,3±5,8 [8,4; 11,8] (0,001374)	16,7±6,3 [16,1; 16,5] (0,000654)	11,7±4,3 [9,4; 12,5] (0,00311)	8,7±7,3 [7,3; 11,9] (0,1222)	7,8±1,4 [6,2; 7,7] (0,4221)	6,9±2,1 [6,9; 6,7]	5,3±1,4 [4,9; 6,2]
	S	13,3±4,1 [12,4; 13,2] (0,000010)	16,1±7,0 [16,3; 17,0] (0,000554)	12,8±3,6 [11,3; 15,2] (0,0788)	8,1±4,9 [7,9; 11,6] (0,132112) (0,03652)	6,3±2,1 [4,9; 6,7] (0,29887)	6,9±2,1 [6,9; 6,7]	5,4±1,1 [4,9; 5,7]
C5	D	8,7±4,4 [7,9; 8,9] (0,001374)	11,8±7,9 [11,8; 10,6] (0,000048)	7,3±2,8 [6,2; 10,2] (0,230211)	6,7±4,3 [5,3; 8,8] (0,225566)	5,9±1,5 [4,9; 4,7]	4,9±1,5 [4,9; 4,7]	4,1±0,5 [3,9; 4,5]
	S	9,5±6,8 [6; 7,5] (0,010883)	11,3±8,0 [12,5; 10,7] (0,005430)	7,4±0,6 [6,8; 8,5] (0,23465)	5,2±1,4 [4,4; 6,5] (0,131122)	3,5±1,0 [2,9; 4,7]	4,9±1,2 [4,9; 4,7]	3,9±0,2 [3,5; 3,7]
C6	D	15,9±10,8 [13,8; 13,3] (0,000318)	18,2±8,5 [18,4; 10,1] (0,005540)	11,0±3,4 [9,4; 12,5] (0,22043)	7,5±1,7 [6,5; 8,9] (0,12332)	7,5±2,0 [7,1; 7,7]	7,5±2,0 [7,1; 7,7]	6,3±1,2 [5,9; 7,1]
	S	14,7±8,2 [13,2; 14] (0,000001)	17,4±8,4 [17,1; 16,5] (0,000211)	13,8±4,8 [12,6; 15,5] (0,04043)	6,2±5,6 [5,5; 9,9] (0,340667)	7,7±2,5 [6,9; 7,7]	7,7±2,5 [7,1; 7,7]	5,7±1,5 [4,9; 7,7]

C7	D	17,1±6,3 [14,5; 16,6] (0,003221)	19,9±8,8 [19,0; 19,5] (0,004110)	11,9±2,9 [9,3; 13,9] (0,083452)	8,3±1,2 [7,1; 10,0] (0,0772)	9,3±2,6 [9,9; 8,7]	9,3±2,6 [9,9; 8,7]	8,3±1,6 [7,9; 8,7]
	S	16,9±7,4 [16,6; 9,8] (0,000506)	19,7±8,2 [18,5; 18,5] (0,003210)	9,3±5,1 [7,1; 11,5] (0,870142)	8,6±2,7 [7,5; 8,3] (0,03932)	9,5±3,3 [9,9; 9,7]	9,5±3,3 [9,9; 9,7]	8,4±1,2 [7,9; 8,7]
Ish	D	48,7±7,5 [49,2; 48,1] (0,423711)	62,8±7,4 [69,5; 66,8] (0,005430)	35,9±5,4 [32,2; 38,5] (0,072113)	41,6±16,8 [40,1; 45,8] (0,233995)	40,3±4,1 [38,3; 44,7] (0,87765)	41,3±14,1 [41,3; 44,7]	34,2±10,7 [36,3; 44,7]
	S	50,1±7,4 [53,2; 50] (0,323893)	69,3±6,3 [67,9; 65,2] (0,000332)	31,5±20,7 [62,4; 60,5] (0,73221)	42,8±13,8 [41,7; 48,7] (0,663321)	40,1±3,1 [37,9; 43,1] (0,65544)	42,5±13,1 [42,4; 44,1]	37,5±8,3 [35,6; 44,1]
PN	D	7,3±1,9 [7,2; 7,8] (0,689157)	16,7±7,0 [18,3; 16,2] (0,000328)	13,8±4,4 [12,4; 15,5] (0,08776)	8,6±1,5 [7,2; 9,5] (0,677543)	7,9±2,4 [7,2; 10,1] (0,22317)	8,5±2,4 [8,2; 8,1]	8,1±2,4 [7,8; 8,1]
	S	8,4±1,3 [7,8; 8,3] (0,322001)	24,8±7,9 [24,5; 27,5] (0,005430)	13,9±8,4 [11,2; 14,4] (0,088990)	9,7±5,1 [7,5; 12,5] (0,994432)	9,4±2,7 [8,5; 10,4] (0,21013)	8,4±0,7 [8,1; 9,4]	8,4±0,7 [8,1; 9,4]
TN	D	21,0±2,2 [22,1; 20,1] (0,432057)	39,2±7,0 [39,2; 38,5] (0,000443)	23,9±24,9 [21,2; 25,3] (0,902113)	22,9±6,5 [20,3; 28,1] (0,554332)	21,2±5,6 [20,2; 22,4] (0,33216)	23,2±5,6 [23,2; 22,4]	23,2±5,6 [23,2; 22,4]
	S	22,5±7,3 [20,1; 18,5] (0,289931)	32,8±5,9 [33,2; 32,9] (0,000322)	23,8±5,9 [21,2; 27,1] (0,436889)	27,1±7,3 [25,4; 27,0] (0,77654)	23,7±5,6 [22,1; 23,5] (0,23133)	23,7±5,6 [23,1; 23,5]	23,7±5,6 [23,1; 23,5]
SN	D	4,0±0,9 [4,2; 3,9] (0,855432)	8,6±3,4 [8,8; 8,9] (0,000221)	6,9±2,1 [5,4; 7,5] (0,01988)	4,8±0,3 [4,2; 4,9] (0,88221)	8,1±3,9 [6,9; 9,7] (0,032211) (0,00123)*	3,1±0,9 [3,9; 3,7]	3,1±0,9 [3,9; 3,7]
	S	4,0±0,9 [3,7; 4] (0,455672)	7,5±3,2 [7,8; 8,0] (0,000955)	5,9±2,2 [6,4; 5,5] (0,03227)	4,1±0,9 [4,2; 4,8] (0,66544)	7,3±3,2 [3,0; 3,7] (0,04112) (0,02174)*	3,0±0,9 [3,0; 3,7]	3,0±0,9 [3,0; 3,7]

*- сравнение пациентов аксональных форм с группой сравнения (БДН)

При рассмотрении результатов анализа нервов рук в зависимости от уровня измерения при ММН в ряде случаев не выявлено достоверного отличия ППС от нормы в дистальных отрезках нерва, в то время как во всех случаях на проксимальных участках отмечается достоверное увеличение ППС нервов. Аналогичный анализ нервов ног показал, что при ММН нервные стволы ног не вовлекаются (p для всех нервов ног $>0,05$). При ХВДП изменения нервов носит диффузный характер – независимо от уровня измерения в руках и ногах ППС увеличивается по сравнению с нормой ($p <0,05$, t -критерий Стьюдента). Таким образом, различие между обсуждаемыми формами ДН по данным УЗИ заключается в том, что при ХВДП изменение нервов всегда носит диффузный характер в отличие от ММН, при которой изменения всегда встречаются в проксимальных отделах нервов рук. В группе пациентов с ОВДП изменение ППС носили

преимущественно проксимальный характер распределения и были значительно менее выражены, чем при ММН, достоверные различия были обнаружены в ППС икроножных нервов ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента), срединных и локтевых нервов в проксимальном отделе ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента), а также спинномозгового нерва С6 У пациентов группы ОМАН – достоверных различий в изменении количественных характеристик в сравнении с группой контроля 1 обнаружено не было. При сравнении пациентов с ОМАН с группой сравнения (БДН) обнаружены достоверные различия в величине ППС на всех уровнях измерения срединного нерва, локтевого нерва на уровне плеча и локтевого сгибателя запястья. При этом в ходе исследования мы не обнаружили схожего уменьшения величины ППС между ОМАН и БДН. В группе ОМСАН обнаружено достоверное увеличение ППС икроножных нервов ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента) в сравнении группой контроля и группой сравнения, при этом достоверных различий ППС остальных нервов обнаружено не было.

Для определения частоты встречаемости значений ППС выше установленной границы нормы в связи с большой дисперсией значений ППС при ДН для каждого уровня измерения условно разделены на три категории (1-3) в зависимости от степени увеличения ППС по сравнению с нормой: 1 - в пределах нормальных значений; 2 - выше установленной границы нормы, но ниже удвоенной границы нормы; и 3 - выше удвоенной границы нормы (табл. 40). Данное разделение было выполнено с целью демонстрации разброса распределения изменений ППС при рассматриваемых формах нейропатий, так как удвоенное увеличение площади фиксируется взглядом исследователя даже при скрининговом исследовании. Подобное разделение было применено при валидации шкал в исследовании Bohem et al [36].

Таблица 40. Частота встречаемости в % (n) увеличения ППС на разных уровнях измерения у пациентов с ДН.

Уровень Измерения	ХВДП (n=23)			ММН (n=25)			ОВДП (n=9)			ОМАН + ОМСАН (n=6 + 3)		
	Категория											
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
MN1	8,6 (2)	69,6 (16)	21,7 (5)	53 (13)	48 (12)	-	100 (9)		-	100 (9)	-	-
MN2	4,3 (1)	82 (19)	13 (3)	44 (11)	56 (14)	-	88,8 (8)	99 (1)	-	100 (9)	-	-
MN3	4,3 (1)	52,1(1 2)	43,4 (10)	8 (2)	60 (15)	28 (7)	66,6 (6)	22,2 (2)	11,1 (1)	88,8 (8)	(1)	-
UN1	4,3 (1)	65 (15)	30,4 (7)	92 (23)	8 (2)	-	100 (9)	-	-	100 (9)	-	-
UN2	17,4 (4)	69,5 (16)	13 (3)	52 (13)	40 (10)	8 (2)	100 (9)	-	-	100 (9)	-	-
UN3	26,1 (6)	47,8 (11)	26,1 (6)	36 (9)	52 (13)	12 (3)	55,6 (5)	44,4 (4)	-	77,7 (9)	(2)	-
C5	17,4 (4)	52,2 (12)	30,4 (7)	40 (10)	52 (13)	8 (2)	77,7 (7)	22,2 (2)	-	100 (9)	-	-
C6	4,3 (1)	47,8 (11)	47,8 (11)	24 (6)	56 (14)	20 (5)	44,4 (4)	33,3 (3)	22,2 (2)	88,8 (1)	-	(1)
C7	-	69,5 (16)	30,4 (7)	8 (2)	64 (16)	28 (7)	66,6 (6)	33,3 (3)	-	100 (9)	-	-
Ish	21,7 (5)	65,2 (15)	13 (3)	60 (15)	40 (10)	-	100 (9)	-	-	100 (9)	-	-
PN	8,7 (2)	56,5 (13)	34,8 (8)	84 (21)	16 (4)	-	88,8 (1)	11,1 (1)	-	100 (9)	-	-
TN	13,0 (3)	65,2 (15)	8,7 (5)	88 (22)	12 (3)	-	100 (9)	-	-	100 (9)	-	-
SN	13,0 (3)	65,2 (15)	8,7 (5)	100 (25)	-	-	55,6 (5)	44,4 (4)	-	-	-	100 (9)

Как показано в таблицах, у пациентов ММН и ОВДП в дистальных отделах рук (уровни MN1 и UN1) ППС от 53 до 92% не отличается от нормальных значений, при этом отмечалось значительное увеличением ППС в проксимальных отделах (в 64 - 80% случаев), в то время как при ХВДП значения ППС были увеличены диффузно и на дистальных и на проксимальных участках нервов рук. У пациентов с ОМАН и ОМСАН ППС не отличалась от группы контроля здоровых испытуемых, были обнаружены единичные пациенты с увеличенными участками нервов более чем в 2 раза.

Подобные исключения могут быть объяснены проведением исследования на разных сроках развития заболевания и увеличение ППС в проксимальных отделах могут быть обнаружены в ранний период острых аксональных форм СГБ.

Применяемый протокол измерения ПН рук на трех уровнях позволяет оценить значения интраневральной (ИнтраВ) и интерневральной (ИнтерВ) вариабельности для срединного и локтевого нервов (табл. 41). Для оценки достоверности между группами был применен t-критерий Стьюдента, так как выборка имела положительные критерии для выборки с нормальным распределением признака.

Таблица 41. ИнтраВ и ИнтерВ срединного и локтевого нервов по сравнению с контрольной группой.

Группа	ИнтраВ (мм ²)				ИнтерВ (мм ²)
	Срединный нерв		Локтевой нерв		
	Dex	Sin	Dex	Sin	
ММН	2,3±1,22 <i>(p=0,0843)</i>	1,9±0,63 <i>(p=0,3400)</i>	2,5±1,29 <i>(p=0,0550)</i>	2,5±0,99* <i>(p=0,00501)</i>	2,4±1,06** <i>(p=0,0421)</i>
ХВДП	1,73±0,35 <i>(p=0,831170)</i>	1,72±0,54 <i>(p=0,7420)</i>	2,05±0,80 <i>(p=0,64431)</i>	2,13±0,93 <i>(p=0,1015)</i>	1,87±0,64 <i>(p=0,2469)</i>
ОВДП	1,90±0,57 <i>(p=0,32950)</i>	2,35±0,33 <i>(p=0,0780)</i>	2,27±0,16 <i>(p=0,0932)</i>	2,17±0,35 <i>(p=0,2103)</i>	1,58±0,36 <i>(p=0,3211)</i>
ОМАН+	1,79±0,99 <i>(p=0,7423)</i>	1,41±0,29 <i>(p=0,9654)</i>	1,83±0,64 <i>(p=0,65232)</i>	1,55±0,62 <i>(p=0,9822)</i>	2,03±0,86 <i>(p=0,3221)</i>
ОМСАН					
Контроль	1,18±0,10	1,23±0,15	1,61±0,26	1,52±0,33	1,36±0,23

* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента для выборки с нормальным распределением признака)

Анализ значений ИнтраВ и ИнтерВ у пациентов с рассматриваемой патологией не выявил достоверных изменений в срединном и локтевом нервах при оценке правой и левой стороны. Исключение составили пациенты с ДН типа ММН, у которых для локтевого нерва отмечено достоверное

увеличение ИнтраВ с одной стороны (причем во всех случаях только слева) и ИнтерВ. Несмотря на отсутствие достоверных изменений обсуждаемых параметров во всех случаях, необходимо отметить прослеживаемую тенденцию больших величин для пациентов с ОВДП и ХВДП в сравнении с группой контроля без достоверных различий. Отсутствие достоверных различий в показателях ИнтраВ и ИнтерВ может быть связано с выраженной дисперсией ППС для нервов рук на разных уровнях измерения, что может быть проверено при мультицентровом исследовании на большем числе случаев.


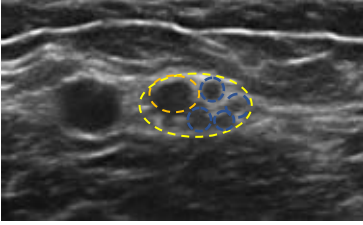
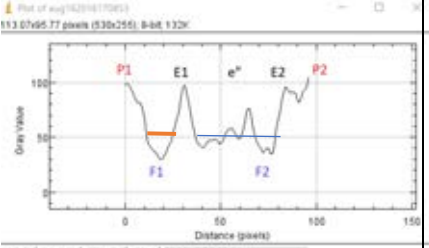

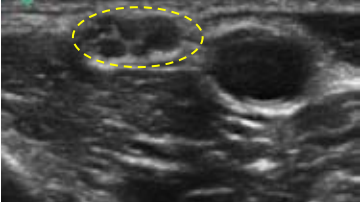
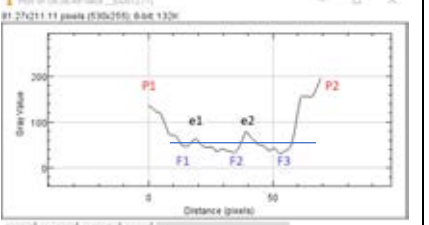

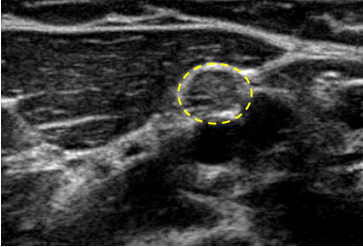
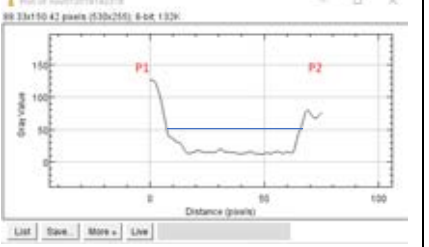
4.4.2. Качественные изменения ПН рук и ног у пациентов с ДН.

При проведении УЗИ периферических нервов проводится комплексная оценка как количественных, так и качественных изменений периферических нервов. Как уже говорилось выше, количественные характеристики оцениваются на стандартизованных анатомических уровнях ПН.

Качественный анализ проводился в точках с увеличенной ППС основных длинных нервов рук. В связи с невозможностью дифференцировки стволов плечевого сплетения и спинномозговых нервов – качественный анализ этих структур не проводился. Основные типы приведены в таблице 41.

Таблица 42. Основные типы изменения сонографической структуры нерва.

Тип изменения структуры нерва	Пример УЗ-изображения	Результат Plot Profile
 <p>Сохранная дифференцировка на фасцикулы.</p>		

 <p>Сохранная дифференцировка на фасцикулы с увеличенным 1-2 на фоне остальных сохранных (Тип 2а)</p>		
 <p>Диффузное увеличение всех фасцикул в нерве с различной границей между ними (Тип 2б)</p>		
 <p>Дифференцировка на фасцикулы отсутствует (Тип 1)</p>		
<p>Plot Profile – P1 – верхняя граница нерва; P2 – нижняя граница нерва; F1, 2, 3 – эхогенность фасцикул; E1, E2, e – эхогенность межфасцикулярного пространства. Линия определяет границу эхогенности в 50 Ед.</p>		

Проведена оценка частоты типов для участков измененных нервов при ММН, ХВДП, ОВДП на примере срединного нерва (таб. 43). Типология нервов была характерна для длинных нервов и не различалась для срединного и локтевого нервов.

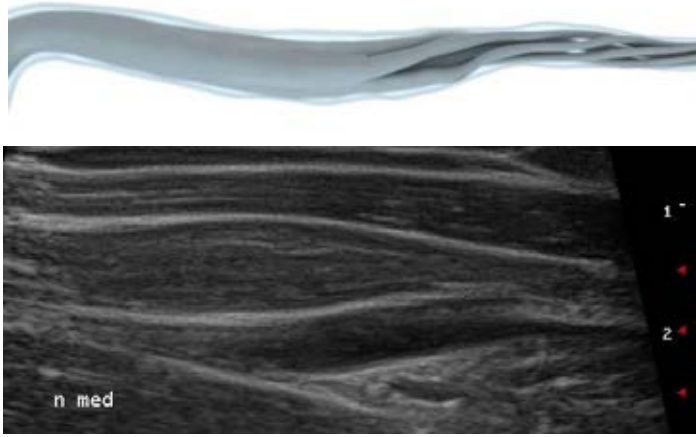
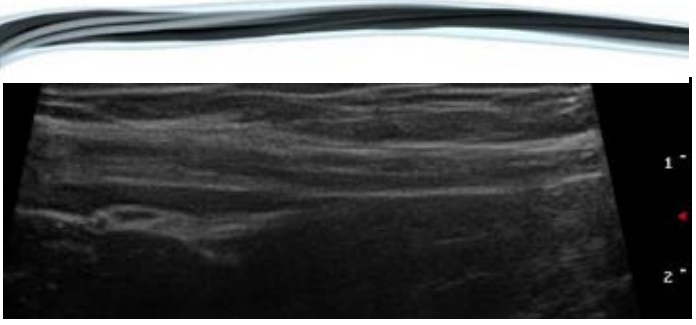

Таблица 43. Частота распространения основных типов изменения структуры периферических нервов на примере срединного нерва.

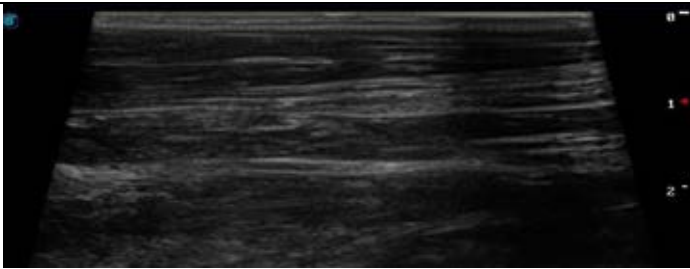
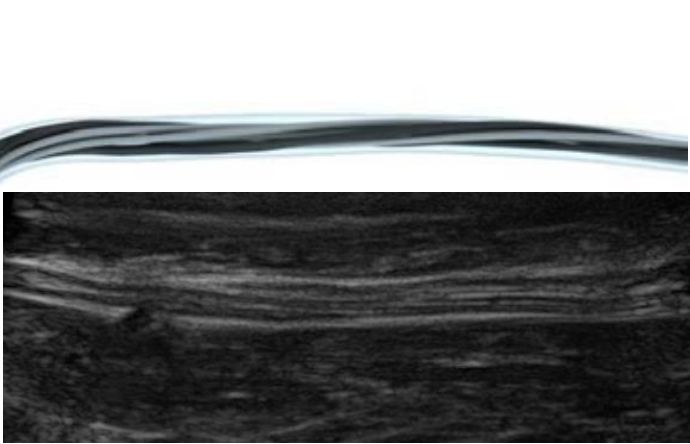
Уровень	Частота встречаемости типов	Частота																									
MN1	<table border="1"> <caption>Data for MN1 Chart</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Norma</th> <th>Тип 1</th> <th>Тип2а</th> <th>Тип2б</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ММН</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ХВДП</td> <td>25</td> <td>5</td> <td>50</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>ОВДП</td> <td>100</td> <td>0,8</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ОМАН</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Category	Norma	Тип 1	Тип2а	Тип2б	ММН	100	0	0	0	ХВДП	25	5	50	20	ОВДП	100	0,8	3	0	ОМАН	100	0	0	0	
Category	Norma	Тип 1	Тип2а	Тип2б																							
ММН	100	0	0	0																							
ХВДП	25	5	50	20																							
ОВДП	100	0,8	3	0																							
ОМАН	100	0	0	0																							
MN2	<table border="1"> <caption>Data for MN2 Chart</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Norma</th> <th>Тип 1</th> <th>Тип2а</th> <th>Тип2б</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ММН</td> <td>80</td> <td>0</td> <td>20</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ХВДП</td> <td>21</td> <td>15</td> <td>30,4</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>ОВДП</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ОМАН</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Category	Norma	Тип 1	Тип2а	Тип2б	ММН	80	0	20	0	ХВДП	21	15	30,4	34	ОВДП	100	0	0	0	ОМАН	100	0	0	0	
Category	Norma	Тип 1	Тип2а	Тип2б																							
ММН	80	0	20	0																							
ХВДП	21	15	30,4	34																							
ОВДП	100	0	0	0																							
ОМАН	100	0	0	0																							
MN3	<table border="1"> <caption>Data for MN3 Chart</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Norma</th> <th>Тип 1</th> <th>Тип2а</th> <th>Тип2б</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ММН</td> <td>0</td> <td>60</td> <td>20</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>ХВДП</td> <td>0</td> <td>13</td> <td>56</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>ОВДП</td> <td>16</td> <td>0</td> <td>66</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>ОМАН</td> <td>67</td> <td>0</td> <td>33</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Category	Norma	Тип 1	Тип2а	Тип2б	ММН	0	60	20	20	ХВДП	0	13	56	31	ОВДП	16	0	66	16	ОМАН	67	0	33	0	
Category	Norma	Тип 1	Тип2а	Тип2б																							
ММН	0	60	20	20																							
ХВДП	0	13	56	31																							
ОВДП	16	0	66	16																							
ОМАН	67	0	33	0																							
<p> Норма; Тип 1; Тип 2А; Тип 2Б </p>																											

Таким образом, у пациентов с ММН преимущественно проксимальное распространение увеличения ППС с большей частотой 1 типа (60%) в проксимальном отделе, для пациентов с ХВДП характерно генерализованные изменения периферических нервов с большей частотой 2 типа (от 64% до 82%) (результаты не достоверны). У пациентов с ОВДП преобладали преимущественно проксимальное распространение изменения ППС с доминированием 2А типа (66%). У пациентов с ОМАН не обнаружено значимого изменения величины ППС, однако в 33% также было изменение экзогенности отдельных фасцикул, что позволяло отнести их к 2А типу.

Совокупность количественных и качественных характеристик позволило выделить характерные паттерны изменения периферических нервов при соответствующей патологии (таб. 44).

Таблица 44. Паттерны качественных изменений ПН при ДН.

ММН (без терапии)		Преимущественно проксимальное увеличение ППС с потерей дифференцировки на фасцикулы
ММН (терапия ВВИГ)		Увеличение отдельных фасцикул, преимущественно в проксимальном отделе нерва
ХВДП		Генерализованное увеличение ППС проксимальных и дистальных отделов

		нервов с увеличением преимущественно отдельных фасцикул (64-82%)
ОВДП		Проксимальное увеличение ППС за счет отдельных фасцикул с изменением их эхогенности

Таким образом, изменение качественной структуры периферических нервов также имеет дополнительную диагностическую ценность между отдельными формами патологии. Для увеличения воспроизводимости качественных характеристик ПН среди разных специалистов нами был реализован программный алгоритм, позволяющий объединять соответствующие типы на разных участках нервов в паттерн. Объединение происходит автоматически на основании определяемых пользователем типов изменения нервов.

Особый диагностический интерес приобретает динамика качественных типов на фоне проводимой патогенетической терапии и естественного течения болезни. Наибольшие изменения качественных характеристик происходит при ММН, при этом у пациентов с ХВДП на фоне терапии качественные характеристики изменяются мало.

Таким образом, наряду с количественными характеристиками особое значение приобретают качественные характеристики ПН, которые имеют разную частоту распространения при ММН и ХВДП. При СГБ они имели меньшую диагностическую ценность.

4.4.3 Ультразвуковая характеристика изменений ПН при невралгической амиотрофии (НА)

Сонографическая оценка проведена в период резидуальных изменений не позднее чем 1 год от момента развития болевого синдрома. Оценка проводилась по принятому протоколу с двух сторон. Изменения носили фокальный характер и совпадали с клинически идентифицируемым уровнем поражения нервов. Все сонографические характеристики включали фокальные изменения ППС нервов и были обнаружены в 80%(n=12). Все изменения сопровождались изменениями величины ППС. Характеристика сонографических изменений ПН была представлена в таблице 45.

Таблица 45. Количественные сонографические параметры у пациентов с НА

Номер случая	Локализация	Количество обострений	Уровень	ППС (мм ²)	% отклонения
1	ПС	1	C5	15,4	120%
			C6	13,5	93%
2	ПС	2	C5	14,2	103%
			C6	13,4	47%
			C7	16,3	86%
3	ШС	1	Шейное сплетение	4,8	47%*
4	ПС	1	C5	13,8	97%
5	ПС	1	C6	14,6	62%
6	ПС	1	C6	21,3	137%
7	ПС	1	C5	15,4	120%
			C6	18,2	102%
			C7	13,2	47%
			C5	16,2	131%
			C6	17,2	92%
			C7	18,3	103%

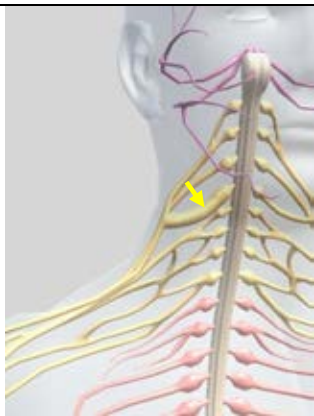
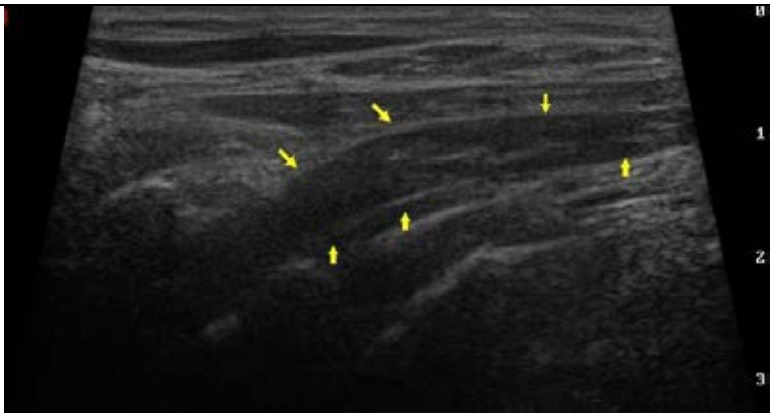
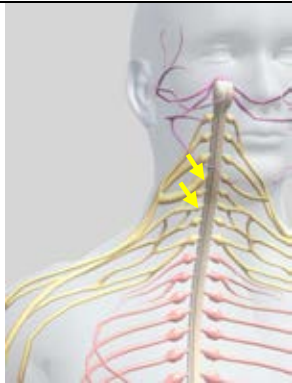
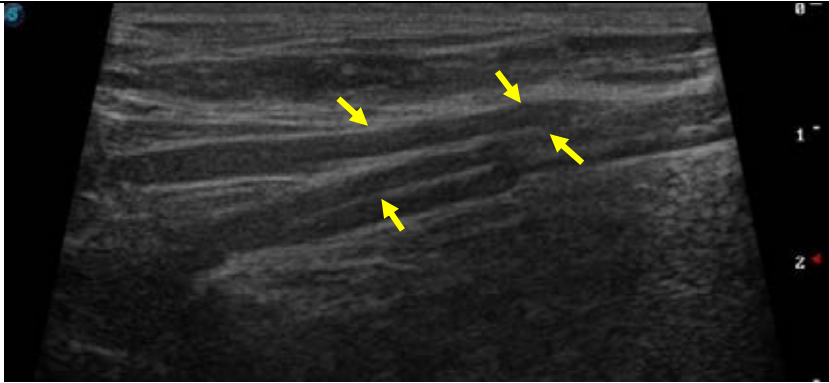
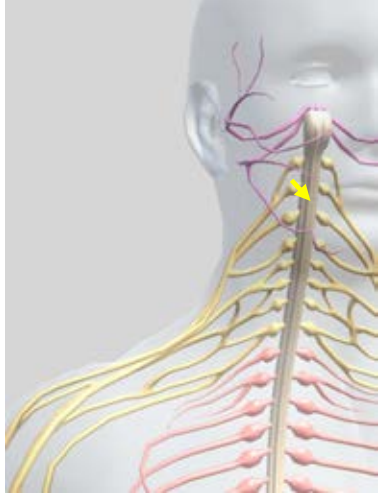

8	ПС + ПК	4	MN3	15,3	53%
			UN3	14,2	42,2%
			UN2	17,4	43%
9	ПС	2	C5	12,6	80%
			C6	13,4	49%
			C7	15,9	77%
10	ПС	3	C6	18,4	104%
			C7	19,2	113%
11	ПС	1	C5	18,9	170%
12	ПС	1	C6	16,7	86

*- сравнение с противоположной стороной

Визуализация измененных спинномозговых нервов плечевого сплетения не представляла технических затруднений. Пример УЗ-изображений представлен на рисунке 17.

Рисунок 17. Фокальное изменение ППС спинномозговых нервов у пациентов с НА



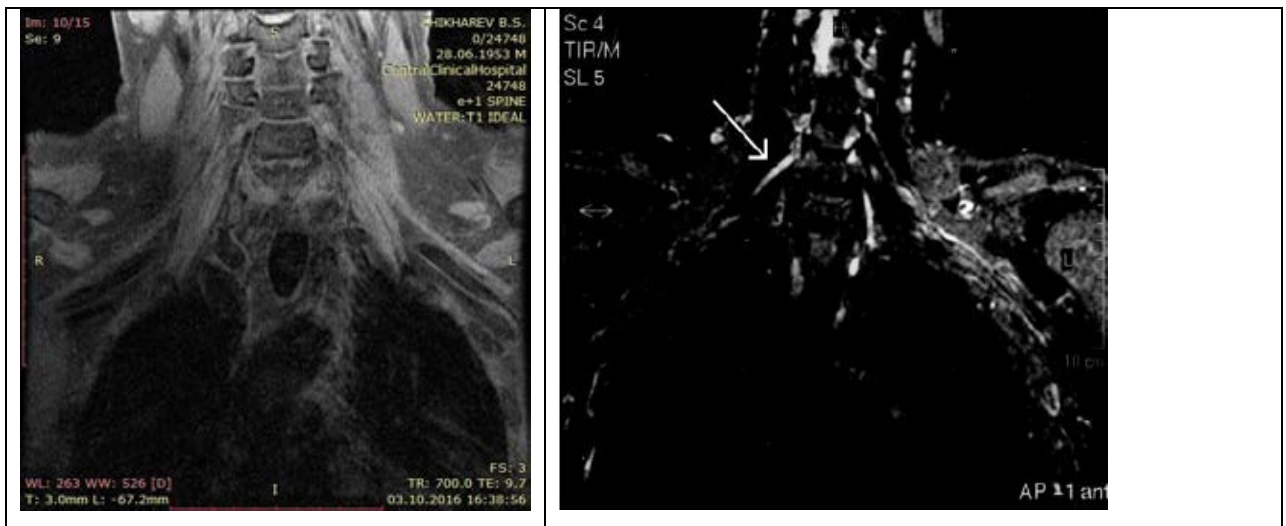
	
<p>2. Локальное утолщение С6 спинномозгового нерва (ППС – 21,3 мм²) - случай № 6. Пациент Л. 37 лет, давность заболевания 15 лет</p>	
	
<p>3. Локальное утолщение С5 и С6 спинномозговых нервов (ППС – С5-14,2 мм², С6 – 13,4 мм²). Пациент 32 года, давность 2 мес</p>	
	
<p>4. Изменение структуры шейного сплетения – случай № 3. К. 35 лет, давность заболевания 3 мес.</p>	

Изменения ПН у пациентов с эпизодами НА с вовлечением пояснично-крестцового сплетения обнаружено не было. Исследовать фокально

спинномозговые нервы пояснично-крестцового сплетения технически затруднительно. Исходя из результатов таблицы 45 распространенность сонографических изменений имеет прямую корреляцию с числом обострений (у пациентов с однократным эпизодом число фокальных участков в среднем 1,38; в случае множественных обострений число фокальных участков в среднем – 3,25). Нам не удалось проследить зависимость между ППС и выраженностью болевого эпизода (ввиду субъективности оценки по ВАШ), давности от момента окончания болевого синдрома.

МРТ плечевого сплетения проведено в 4-х случаях пациентов с поражением плечевого сплетения и в 1 случае у пациента с перенесенным эпизодом, вовлекающим пояснично-крестцовое сплетение. В остальных случаях, с учетом отсутствия ухудшения клинической картины, основания для проведения МРТ не было. Изменение плечевого сплетения было обнаружено только в 1 случае в виде накопления контраста в верхнем, среднем и нижнем стволе плечевого сплетения справа (рис. 18), при этом на T2 изображении без контрастного усиления было обнаружено только утолщение только C7 и среднего ствола плечевого сплетения. В остальных случаях периферические нервы не были изменены по результатам МРТ исследования.

Рисунок 18. Изменение МРТ у пациента с НА (Пациент 32 года, давность 2 мес)



Накопление контраста верхним, средним и нижним стволом плечевого сплетения. Изменение на T2 изображении C7 спинномозгового нерва и среднего ствола плечевого сплетения (случай 8).

Таким образом, метод УЗИ оказался значительно более чувствителен к изменению ПН при НА в отличие от МРТ.

При проведении стимуляционной ЭМГ изменения затрагивали только моторный ответ в 20%(n=3) случаев, причем все изменения выявлены у пациентов с вовлечением плечевого сплетения (ПС). Сенсорный ПД не был изменен во всех наблюдаемых случаях. БП в проксимальном сегменте выявлен в 2-х случаях при стимуляции локтевого нерва, снижение амплитуды локтевого нерва в одном наблюдении. По результатам игольчатой ЭМГ выявлены денервационно-реиннервационные изменения с регистрацией спонтанной активности в мышцах, иннервируемых из плечевого или пояснично-крестцового сплетения. В единичном случае вовлечения шейного сплетения игольчатая ЭМГ не проводилась.

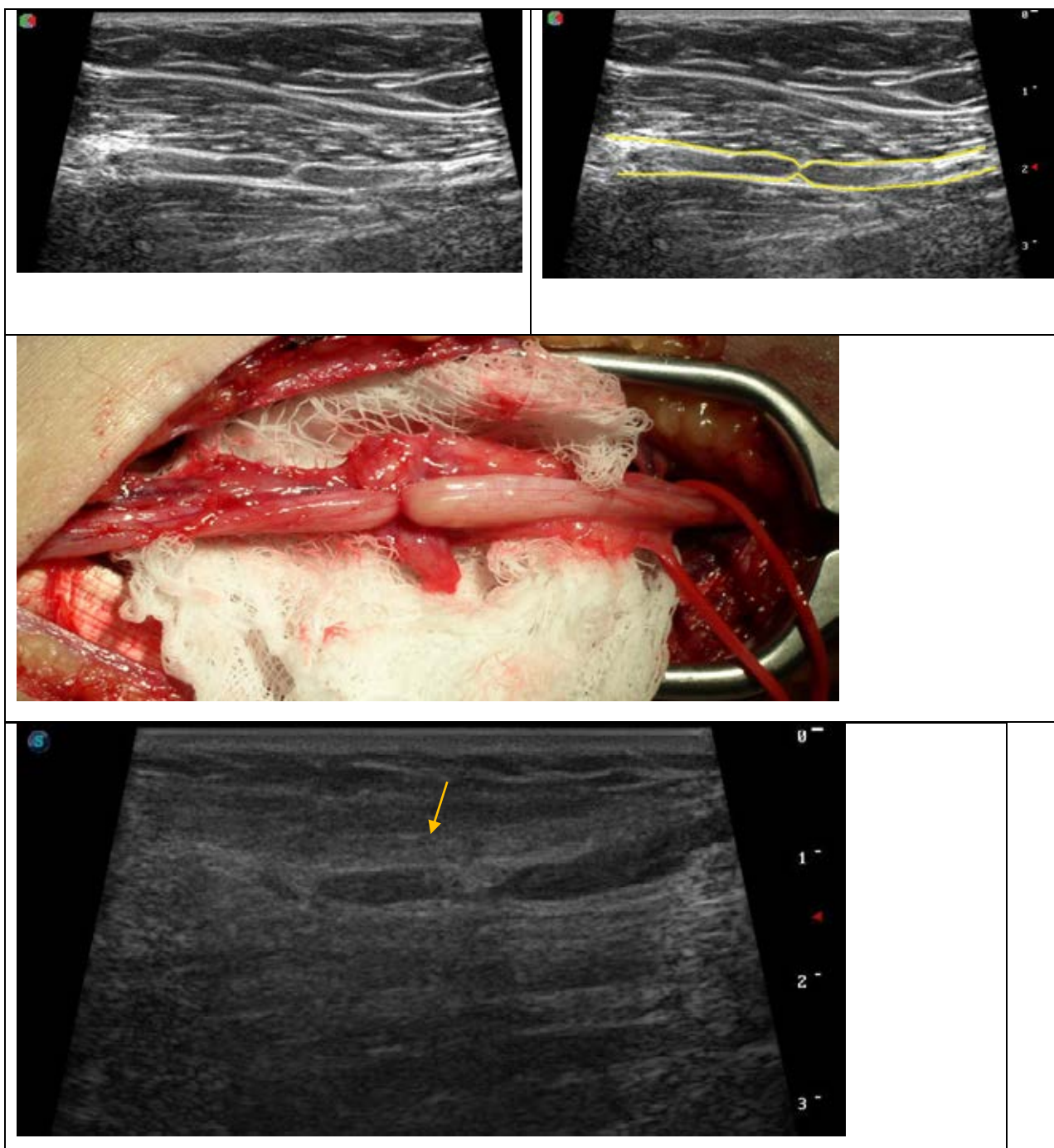
Таким образом, пациенты с НА имели характерную клиническую картину, включающую остро развивающийся болевой синдром с последующим отсроченным развитием атрофий мышц в соответствующей анатомической области. Наиболее типичной локализацией сонографических изменений было плечевое сплетение, включающее изменение ППС как отдельных спинномозговых нервов, так и проксимальных отделов длинных нервов, причем число обострений имело прямую корреляцию с распространенностью изменений ППС. МРТ исследование оказалось менее чувствительным для плечевого сплетения чем УЗИ и включало утолщение отдельных стволов плечевого сплетения и накопление контраста плечевым сплетением.

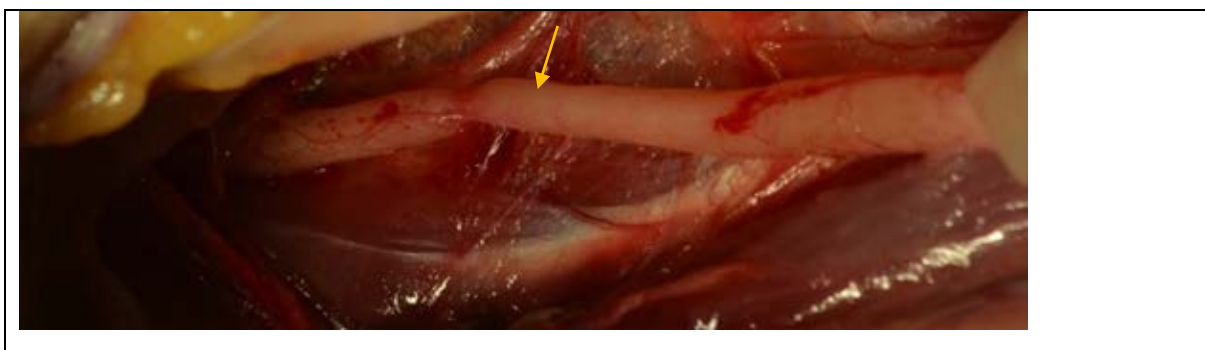
4.4.4 Ультразвуковая картина ФКПН.

Оценка ультразвуковой картины при ФКПН проводилось при поперечном и продольном сканировании, а также с применением режима эластографии. В 9-ти случаях (по данным УЗИ) ФКПН представляла собой локальное сужение нерва, и по своей форме при продольном сканировании напоминала «песочные часы». (рис. 19-20). Во всех описываемых случаях

протяженность участка сужения периферического нерва не превышала 1,7 мм. В двух случаях по результатам УЗИ выявлено локальное веретеновидное утолщение нерва, которое при интраоперационном исследовании было идентифицировано как торсия нерва (рис 21-22), в одном случае ФКПН был представлен как участок локального сужения одного из фасцикул общего малоберцового нерва (рис 23).

Рисунок 19. ФКПН лучевого нерва в области локтевого сгиба (К. 32 года, давность заболевания 2 мес).





У одной пациентки (случай №1) изменение нерва представлено множественной ФКПН (рис. 20).

Рисунок 20. Множественная ФКПН лучевого нерва в области локтевого сгиба (К. 32 года давность заболевания 4 мес)

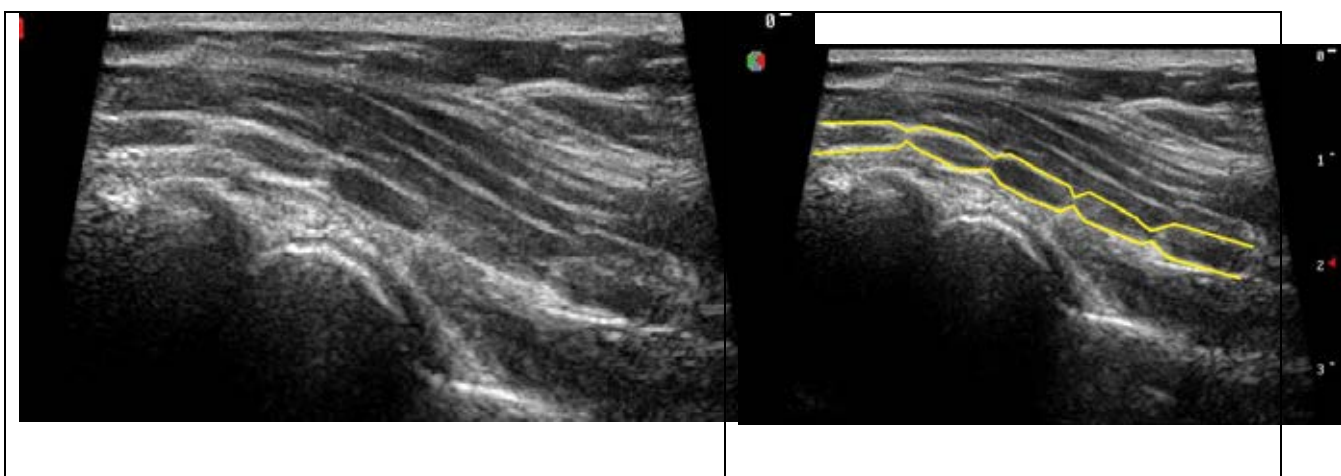


Рисунок 21. Фокальное изменение лучевого нерва на уровне локтевого сгиба по результатам УЗИ и интраоперационная фотография торсии нерва (пациент С. 34 года, давность заболевания 3 мес)

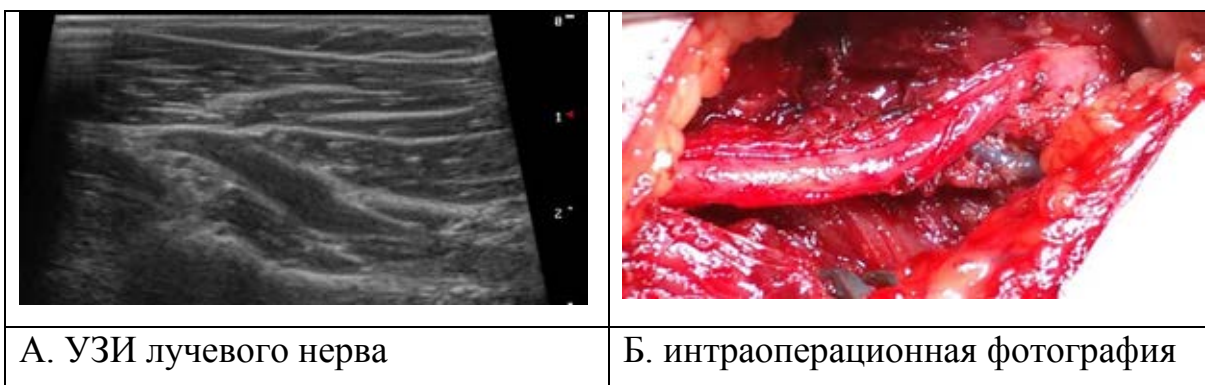
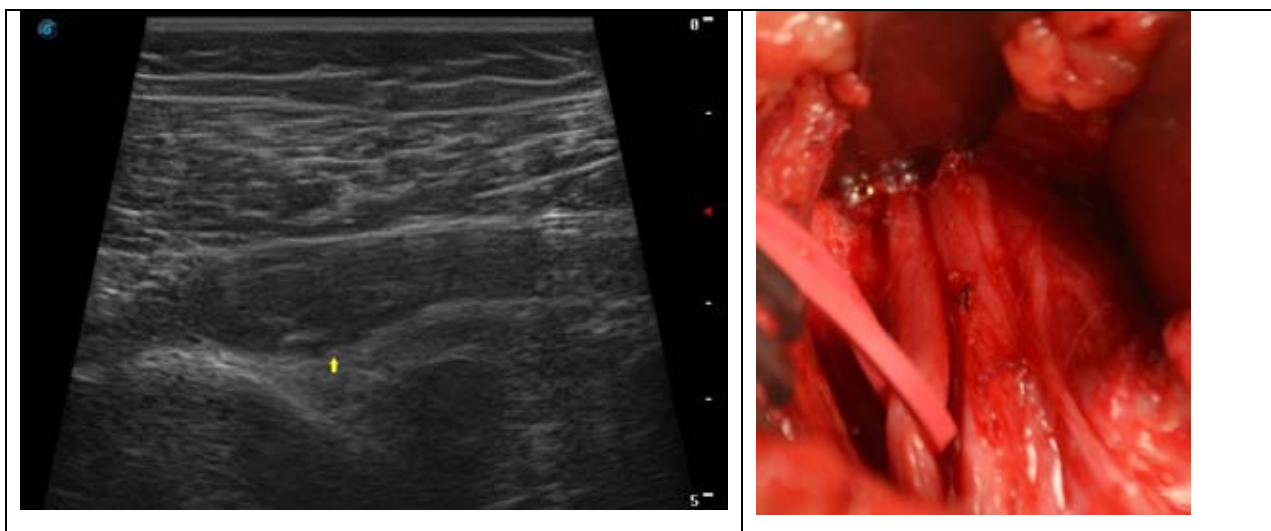
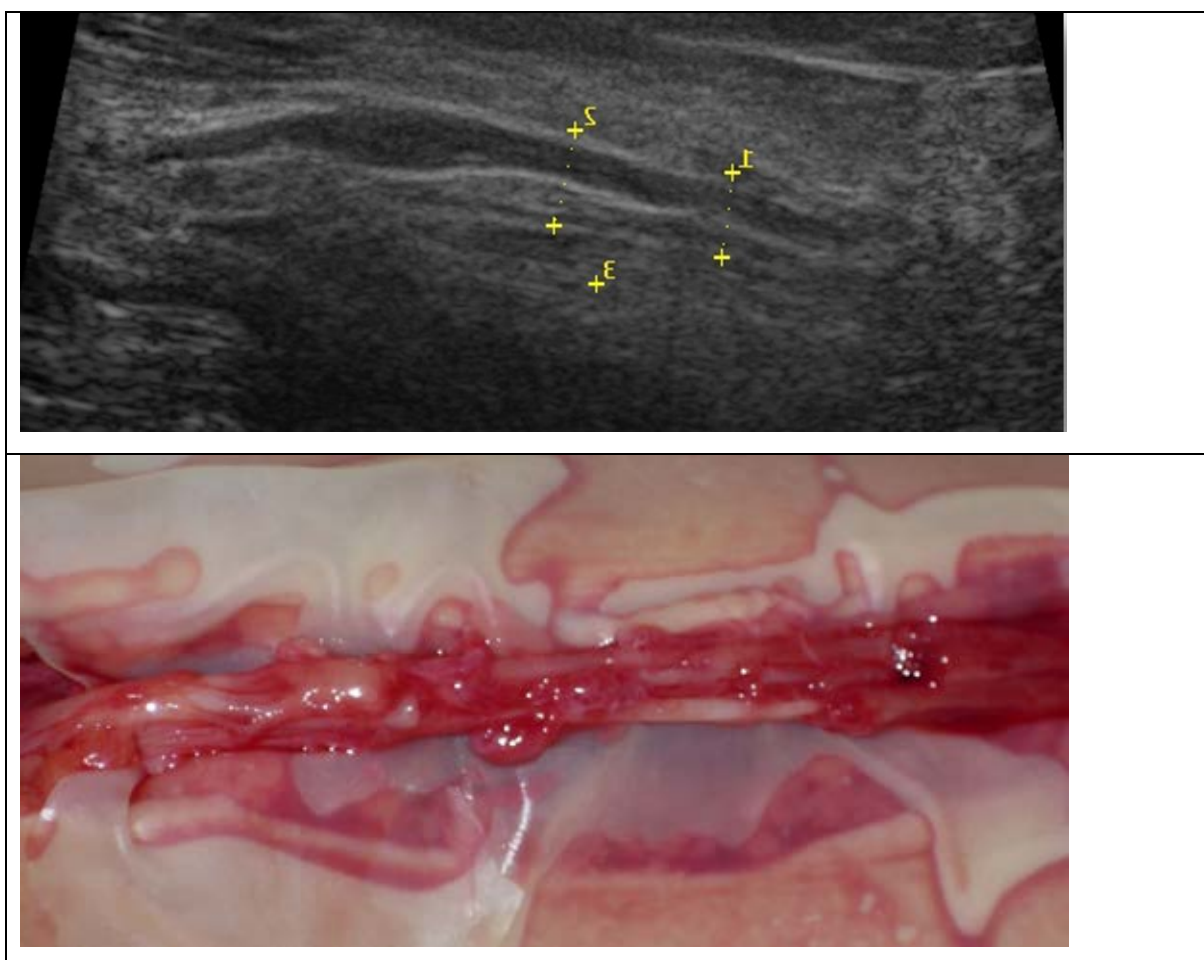


Рисунок 22. Торсия малоберцовой порции седалищного нерва на уровне ягодичной складки (Ребенок 6 лет, давность заболевания 7 мес)



Торсия малоберцовой порции седалищного нерва у ребенка 6 лет

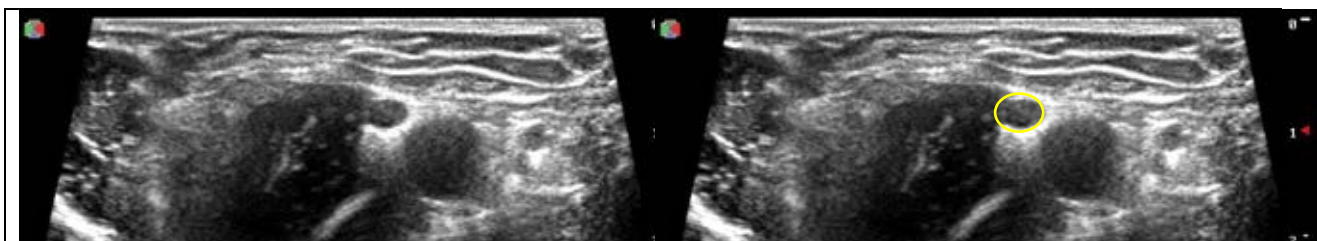
Рисунок 23. Констрикция внутри фасцикула ствола общего малоберцового нерва (М., 52 года, давность заболевания 1 мес)



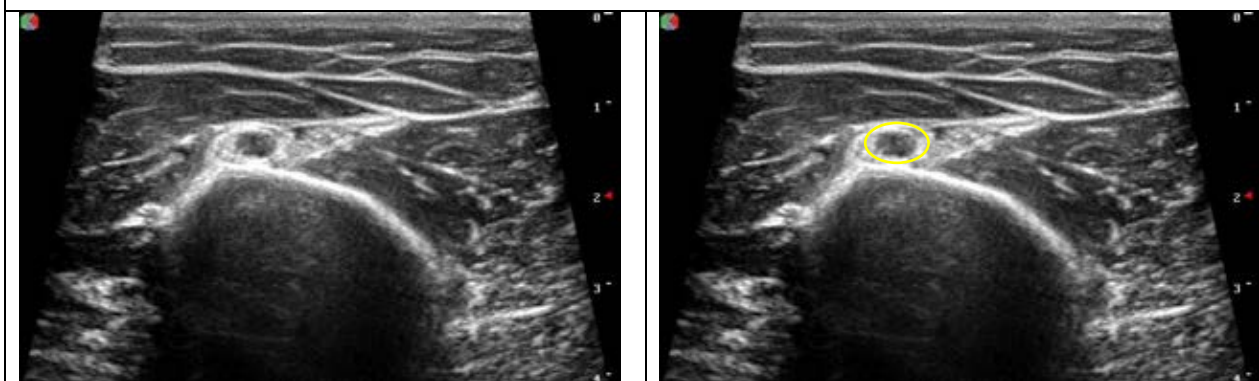
Изменение ППС проксимального сегмента нерва перед сужением было обнаружено в 2-х наблюдениях для мышечно-кожного и лучевого нервов (рис 24). В остальных наблюдениях ППС не была изменена на всем протяжении нерва. Интраоперационно нерв выглядел увеличенным,

белесоватого цвета, без гиперемии периневрия, без дополнительных образований, с локальным сужением по типу «песочных часов» в верхней трети плеча. Изменение эхогенности было обнаружено в 2-х исследуемых нами нервах (мышечно-кожный и лучевой).

Рисунок 24. Поперечное сканирование мышечно-кожного и лучевого нерва в верхней трети плеча на уровне перед сужением.

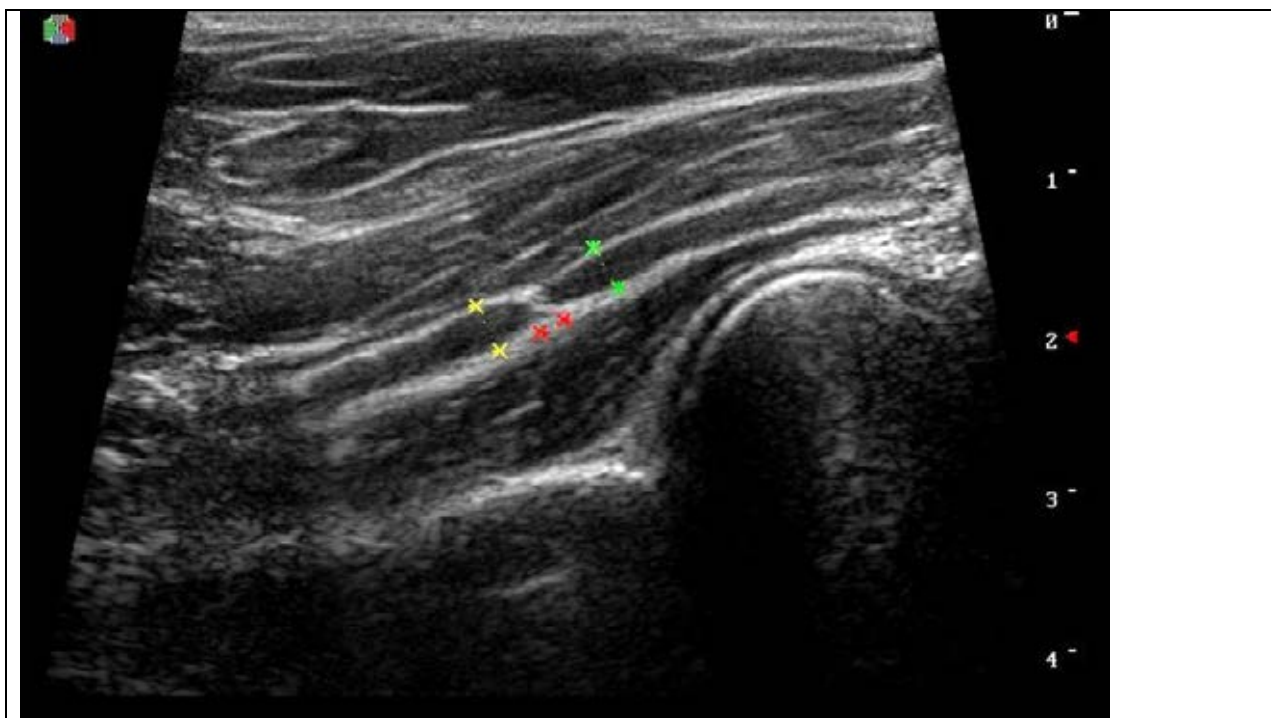


Поперечное сканирование мышечно-кожного нерва в верхней трети плеча, ППС – 7,2 мм² (внутренняя структура не имеет дифференцировки на фасцикулы, обращает на себя внимание снижение эхогенности).



Поперечное сканирование лучевого нерва на уровне спирального канала, ППС – 7,9 мм² (внутренняя структура не имеет дифференцировки на фасцикулы)

Рисунок 25. Пример ФКПН лучевого нерва (случай №7) на уровне локтевого сгиба



Сегменты: проксимальный - зеленый маркер; дистальный - желтый маркер.
ФКПН – 1,1 мм, красный маркер.

Во всех 3-х случаях, в которых ФКПН выявлена интраоперационно, нерв был белесоватого цвета и имел глубокое локальное сужение, напоминающее перетяжку по типу «песочных часов» (рис. 17). В одном случае нерв выглядел отечным, причем больше в проксимальном отделе. В случае обнаружения торсии нерв имел характерное закручивание, которое было определено по характерному косому ходу периневральных артерий (рис 21-23). В одном из случаев с вовлечением малоберцового нерва фокальная констрикция была определена внутри отдельного фасцикула (рис. 23).

Основные сонографические характеристики локального сужения нерва по типу «песочных часов» представлены в таблице 46.

Таблица 46. УЗ характеристики ФКПН в 13 нервах у 8 пациентов *

Нерв	ППС (мм ²) вне ФКПН			КД в области		Эхогенность прокс	Размер ФКПН (мм)
	Прокс	Дист	Контрл	ФКПН	вне констрикции		
Лучевой	5,7	5,2	5,0	5,9	1,4	снижена	1,1
Задний	2,5	2,33	2,41	НД	НД	не изменена	1,6

межкостный							
Лучевой	6,3	5,7	4,9	4,6	1,6	не изменена	1,0
Передний межкостный	1,85	1,86	1,83	3,8	1,6	не изменена	1,4
Лучевой	6,4	7,9	4,8	4,1	1,5	не изменена	1,7
Передний межкостный	2,1	1,9	1,5	НД	НД	не изменена	1,5
Локтевой	5,4	5,2	5,6	НД	НД	не изменена	1,4
Лучевой	4,8	4,5	5,2	НД	НД	не изменена	1,7
Задний межкостный	3,2	2,6	2,8	6,5	1,6	не изменена	1,5
Передний межкостный	4,3	3,3	3,0	НД	НД	не изменена	1,4
Малоберцовый	6,5	5,3	6	НД	НД	не изменена	1,5
Лучевой	4,3	4,4	5	НД	НД	не изменена	1,6
Срединный	6,5	5,7	4	НД	НД	не изменена	1,8

КД – коэффициент деформации, в качестве контроля использовалось значение КД не измененного периферического нерва – 1,5; НД – нет данных; прокс – проксимальный участок нерва; дист – дистальный участок нерва; контрл – контралатеральный участок нерва на том же уровне;

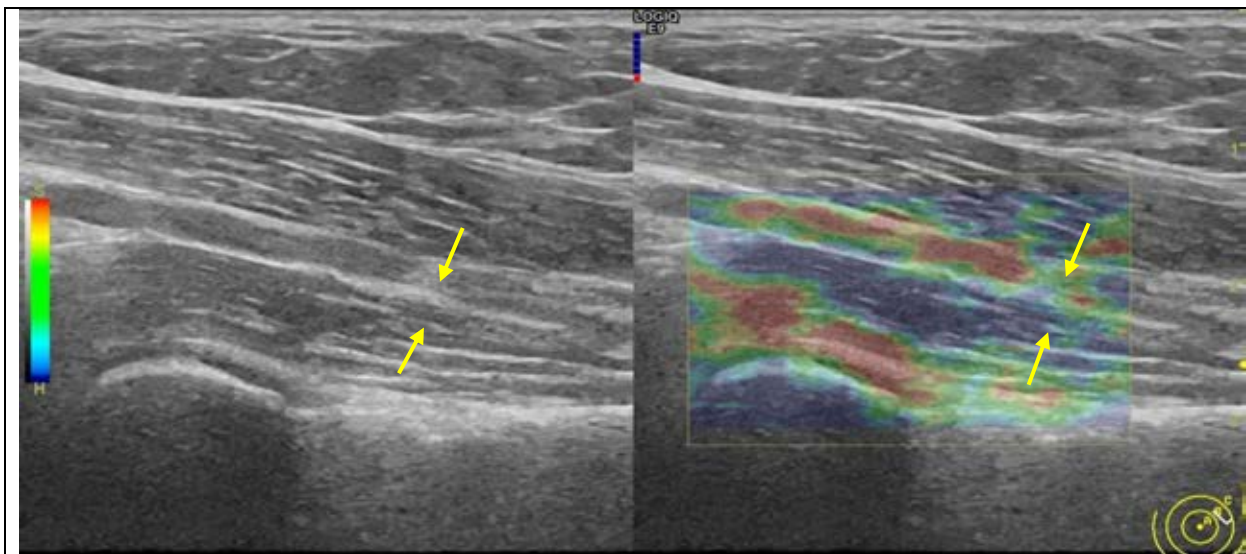
* нервы с ФКПН, обнаруженной интраоперационно, в таблицу не включены

Во всех рассматриваемых случаях, как указывалось выше, размер обнаруженной ФКПН не превышал 1,0-1,7 мм, за исключением случаев, расцененных как торсия нерва; измерение проксимального и дистального участков нерва, прилегающих к месту констрикции, не выявило отклонений по сравнению с нервом на том же уровне с противоположной стороны. Исключение составляет лучевой нерв, в котором выявлено увеличение ППС как проксимального (на 30%), так и дистального (65%) участков нерва. Вопрос о причине изменения нерва вокруг констрикции требует дальнейшего исследования на большем статистическом материале, но даже при

обсуждении представленных случаев необходимо обратить внимание, так как в одном из интраоперационных случаев это изменение имело большую выраженность (рис. 19).

В 4-х наблюдениях при проведении эластографии отмечено увеличение жесткости нерва в местах сужения при неизменной эластичности близлежащих участков (рис. 26). КД места констрикции составил 3.8-5.9.

Рисунок 26. Эластография участка сужения локтевого нерва



А – участок нерва с ФКПН (стрелка) при УЗИ в стандартном В-режиме

Б - тот же участок нерва в режиме эластографии. Более плотные ткани окрашены оттенками синего цвета, участки с промежуточными значения эластичности окрашены оттенками зеленого цвета; красным цветом окрашены легкосжимаемые ткани, в данном случае, нерв. В месте констрикции нет окрашивания.

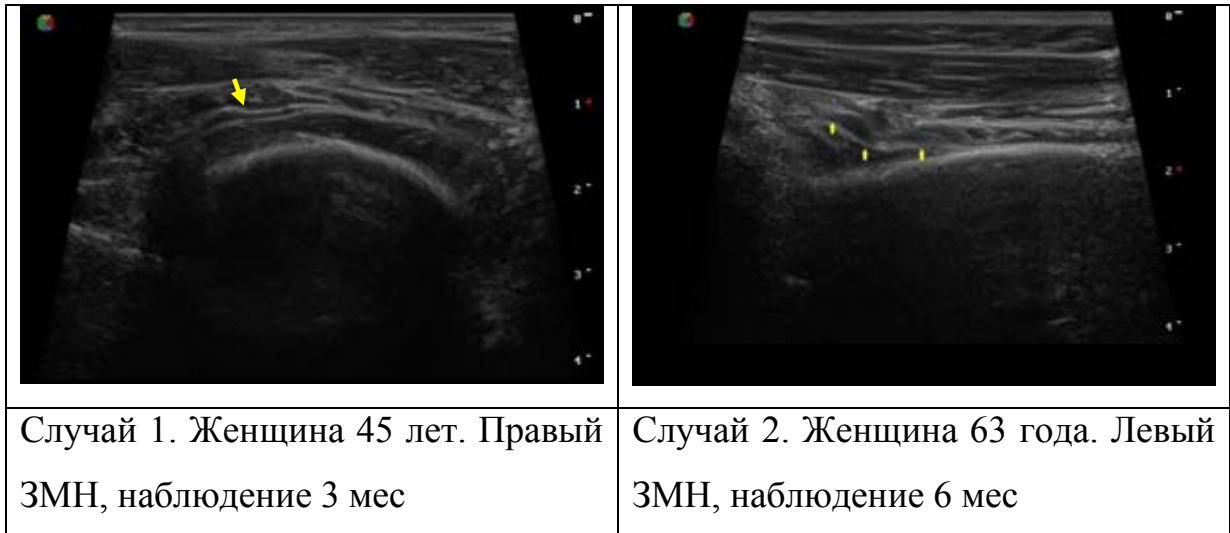
Таким образом, в ходе проведенного исследования удалось показать разную сонографическую картину при фокальных нейропатиях. Типичным паттерном изменение было визуализация локального сужения просвета нерва не более 0,3 мм, которое имело более жесткую структуру в сравнении с соседними участками нервов при проведении эластографии. Сонографические изменения которые соответствовали интраоперационным находкам торсии нерва имели неспецифическую картину локального утолщения нерва с нарушением внутренней упорядоченной структуры. В нервах ног были изменения характерные для локального утолщения/сужения

отдельных фасцикул крупного нервного ствола, что не было обнаружено в нервах рук. Подобные изменения в совокупности с клиническими данными позволяют подозревать наличие ФКПН.

4.4.5 Дифференциальный диагноз пациентов с ФКПН

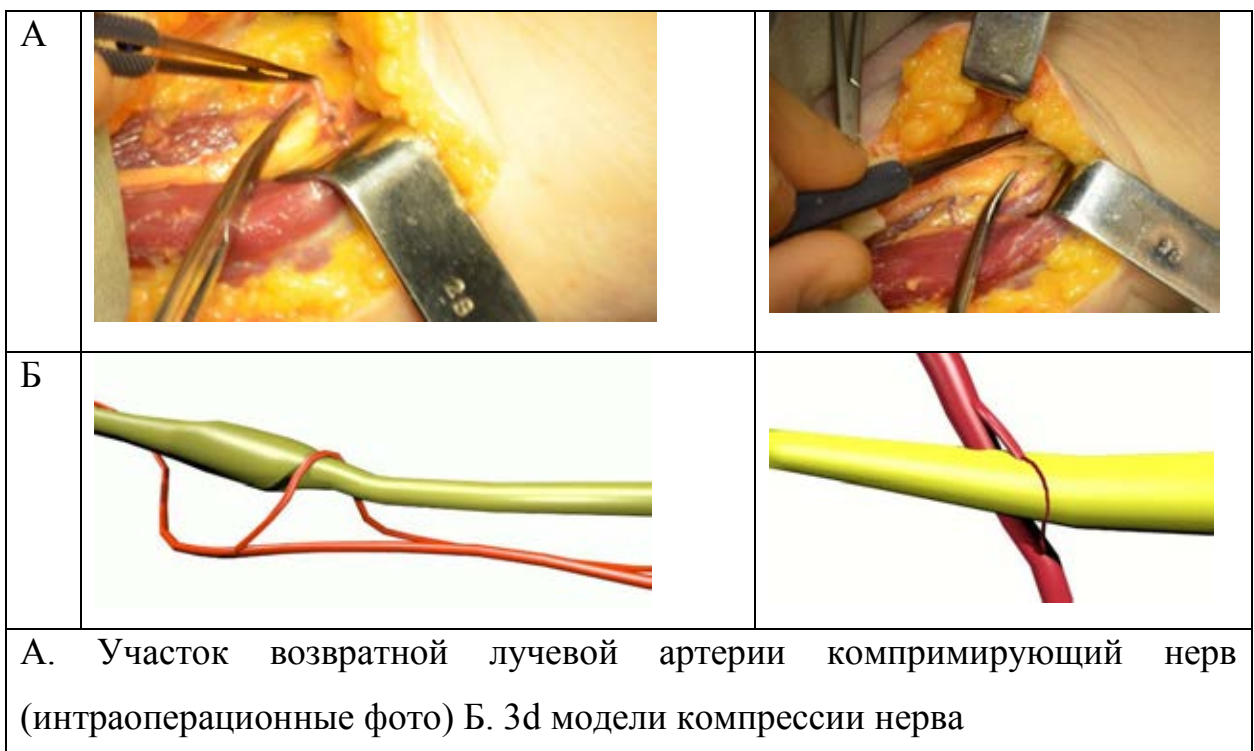
Острая болевая нейропатия нервов может быть обусловлена типичной компрессионной нейропатией. Особую настороженность приобретает острая компрессия, сопровождающаяся нейропатической болью на уровне аркады Фрозе. Мы обратили внимание на два случая компрессионной нейропатии заднего межкостного нерва на уровне 2 см проксимальнее супинатора и аркады Фрозе возвратными лучевыми артериями. В то время как нейропатия срединного и локтевого нервов с компрессией в анатомически узких местах характеризовались хроническим рецидивирующим течением с не выраженным болевым синдромом и чувствительными и двигательными нарушениями, дифференциальная диагностика которых не вызывала затруднения, нейропатия лучевого нерва на уровне супинатора характеризовалась острым развитием клиники боли с одновременным развитием глубокого пареза в общем разгибателе пальцев, что было схоже с картиной ФКПН. В обоих случаях болевой синдром носил интенсивный характер (7-8 баллов по ВАШ) с одновременным развитием глубокого пареза в общем разгибателе пальцев (M1), разгибателе указательного пальца (M1), длинном разгибателе большого пальца кисти (M1). Отличительными клиническими особенностями данного состояния было уменьшение выраженности болевого синдрома без его полной регрессии, а также персистирующий положительный симптом Гофмана Тиннеля с участка супинатора, проявляющийся также при супинации конечности. Сонографическая картина в обоих случаях характеризовалась участком локального нарушения структуры нерва в виде участка расширения-сужения, которое имело характеристики схожие с ФКПН. Отличительной особенностью был именно участок набухания нерва с сужением его в дистальной части (рис. 27).

Рисунок 27. УЗ-картина компрессионной нейропатии ЗМН на уровне супинатора возвратными лучевыми артериями.



Во всех этих случаях при интраоперационном исследовании выявлен участок изменения структуры нерва в виде его локального расширения с последующим сужением, а также участок возвратной лучевой артерии охватывающий ЗМН в петлю на участке локтевого сгиба в проекции супинаторного канала (рис 28).

Рисунок 28. Интраоперационная фотография компрессии заднего межкостного нерва с формированием сосудистой «удавки» вокруг нерва.



После облитерации и резекции возвратной лучевой артерии в представленном наблюдении у пациентки восстановилась функция разгибателя пальцев до М4 и значительное уменьшение выраженности болевого синдрома.

Типичная компрессия нерва на уровне супинатора и аркады Фрозе имела хронический медленно-прогрессирующий моторный дефицит мышц иннервируемых ЗМН, локальная боль при компрессии в области супинатора без признаков иррадиации. Сонографическая картина характеризовалась участком локального расширения нерва на уровне края супинатора и не соответствовала критериям для ФКПН. Таким образом, показана возможность дифференцировать хроническую компрессию ЗМН на уровне супинатора по результатам клинической оценки и сонографических характеристик. То же самое относится и к компрессионным нейропатиям срединного и локтевого нервов.

4.5 Результаты МРТ плечевого сплетения у пациентов с ДН.

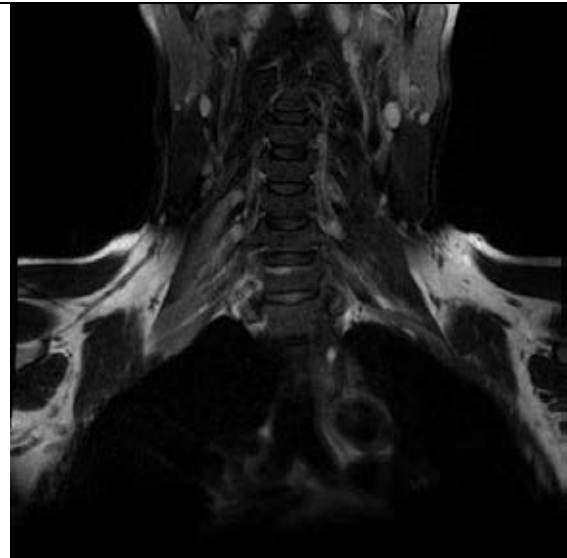
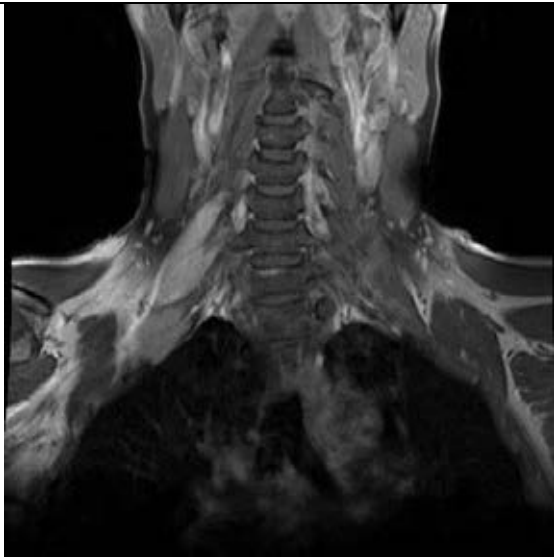
Всего проанализировано результаты 20 исследований МРТ у верифицированных больных - ММН (n=7), ХВДП (n=9), ОВДП (n=4). Во всех случаях обнаружены признаки отека стволов плечевого сплетения разной степени выраженности с накоплением контрастного вещества. В качестве примера приведены МР-изображения пациентов разных форм ДН (рис 29).

Рисунок 29. МР-изображение плечевого сплетения с контрастным усилением

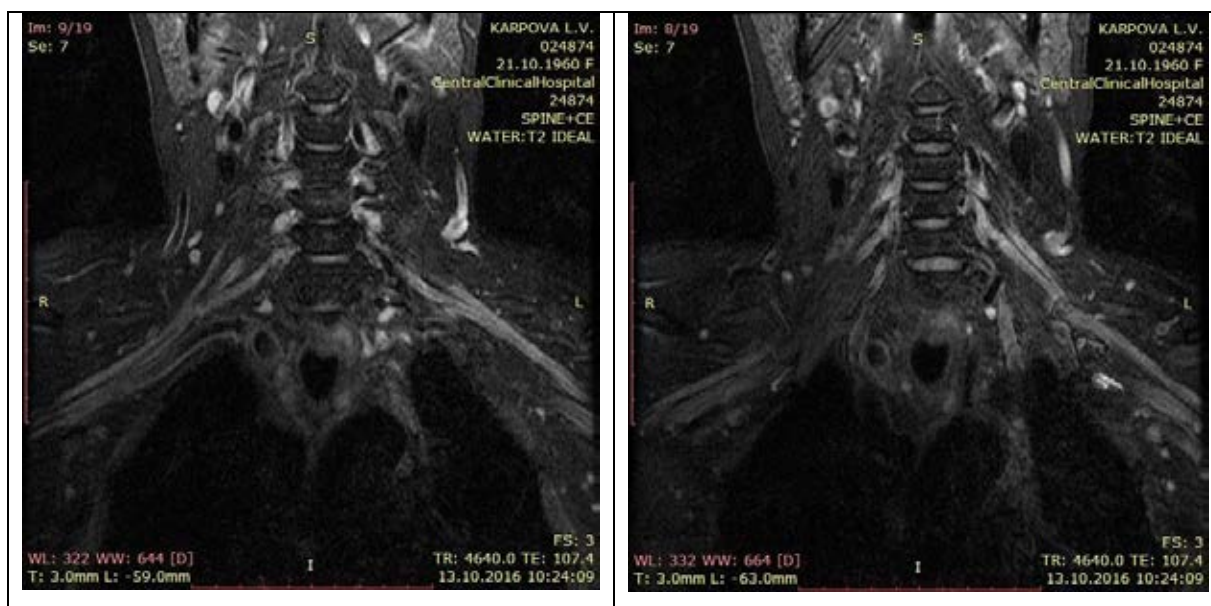
МРТ исследование плечевого сплетения у пациентки с ХВДП.



МРТ исследование плечевого сплетения у пациентки с ММН. Д. 42 года, давность заболевания 12 лет



МРТ исследование плечевого сплетения у пациентки с ОВДП, Б. 34 года, давность заболевания 1 мес



Таким образом, полученные результаты не позволяют рассуждать о специфичности и точности метода МРТ в определении признаков воспалительного дизиммунного поражения плечевого сплетения. Положительный результат будет являться весомым аргументом в дифференциальной диагностике наследственных и дизиммунных нейропатий. Особое значение этот метод приобретает для исследования поясничного и крестцового сплетения, недоступного для УЗ-исследования.

4.6. Клинический пример ММН (патоморфологическое исследование нерва)

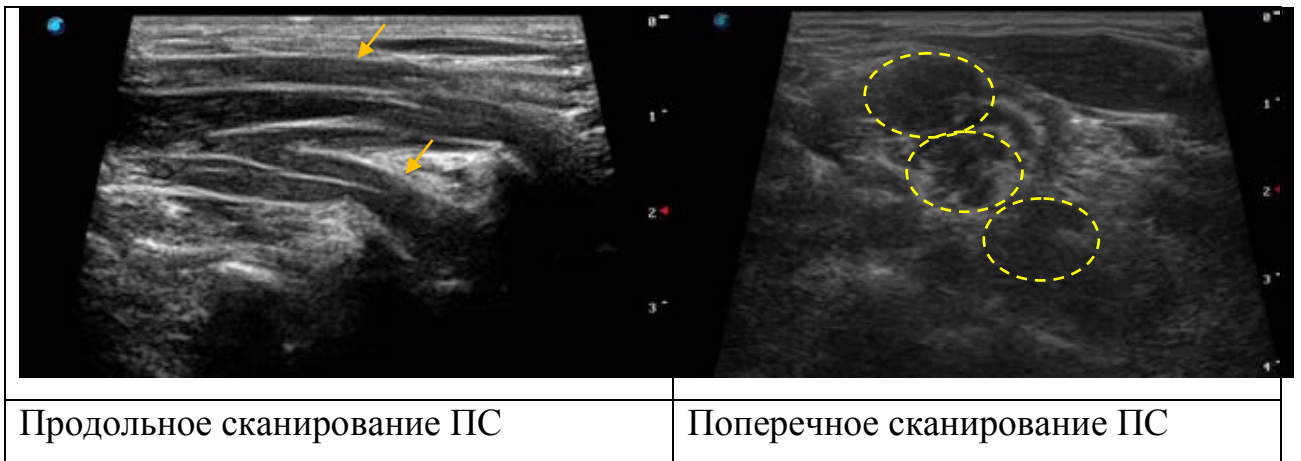
В качестве примера рассмотрен случай пациентки 45 лет, обратившейся с жалобами на медленно-прогрессирующую слабость в правой руке с наличием атрофий коротких мышц кисти (*Abductor Pollicis Brevis*, *Adductor pollicis brevis*, *Abductor digity minimi*, *Flexor carpi ulnaris*). Считает себя больной с 2009 года, когда впервые заметила появление первых признаков гипотрофий, слабость и неловкость пальцев правой руки. С 2013 года выраженность атрофий становится более выраженной, присоединяется гипотрофия мышц предплечья и плеча, рефлекторная и чувствительная сфера не изменена (рис 30).

Рисунок 30. Субатрофия коротких мышц у пациентки с ММН.



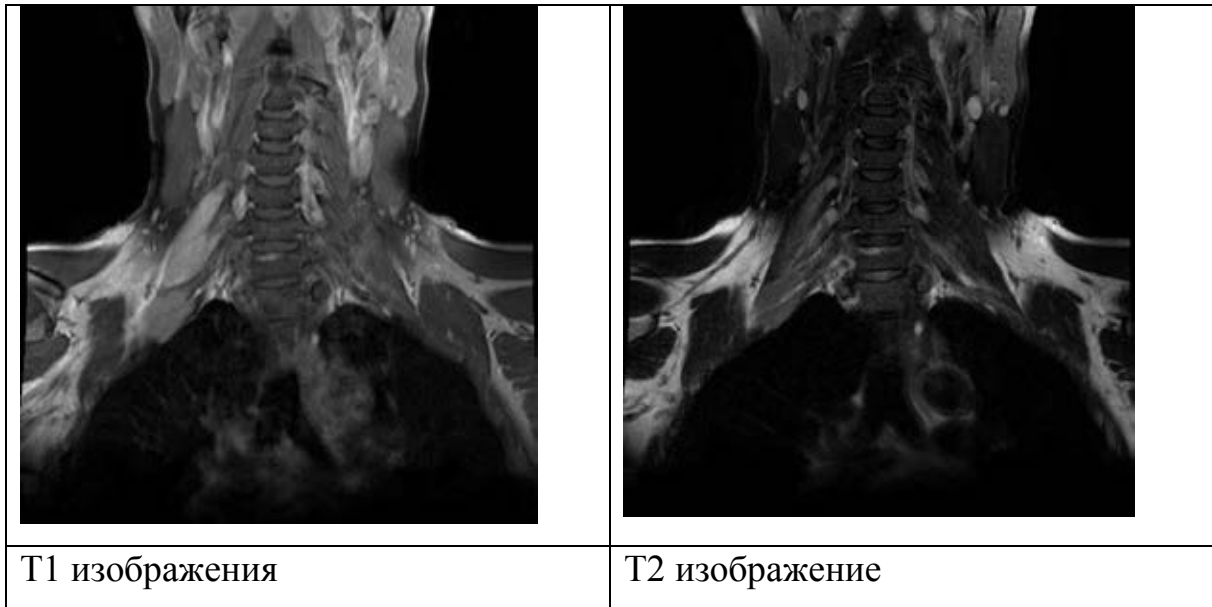
При проведении ЭМГ исследования выявлено 2 достоверных БП правого срединного нерва и правого локтевого нерва на уровне точки Эрба. При проведении УЗ-исследования плечевого сплетения выявлено значительное асимметричное увеличение ППС спинномозговых, проксимальных отделов срединных и локтевых нервов (рис. 31)

Рисунок 31. Сонографическая картина изменения плечевого сплетения у пациентки 45 лет с диагнозом ММН.



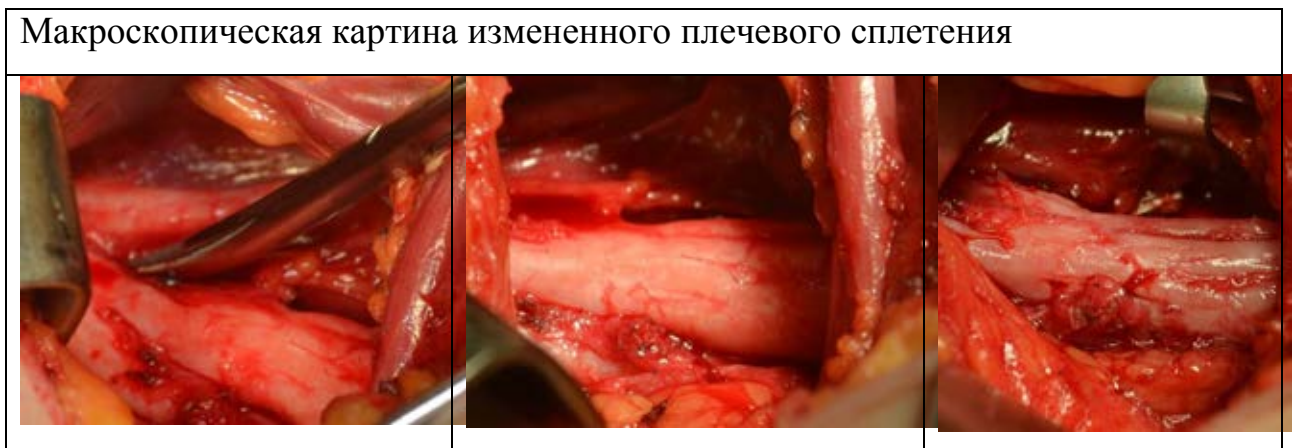
По результатам МРТ обнаружено асимметричный отек правого плечевого сплетения с накоплением контрастного вещества (рис. 32).

Рисунок 32. Накопление контрастного вещества плечевым сплетением у пациентки 45 лет с ММН.



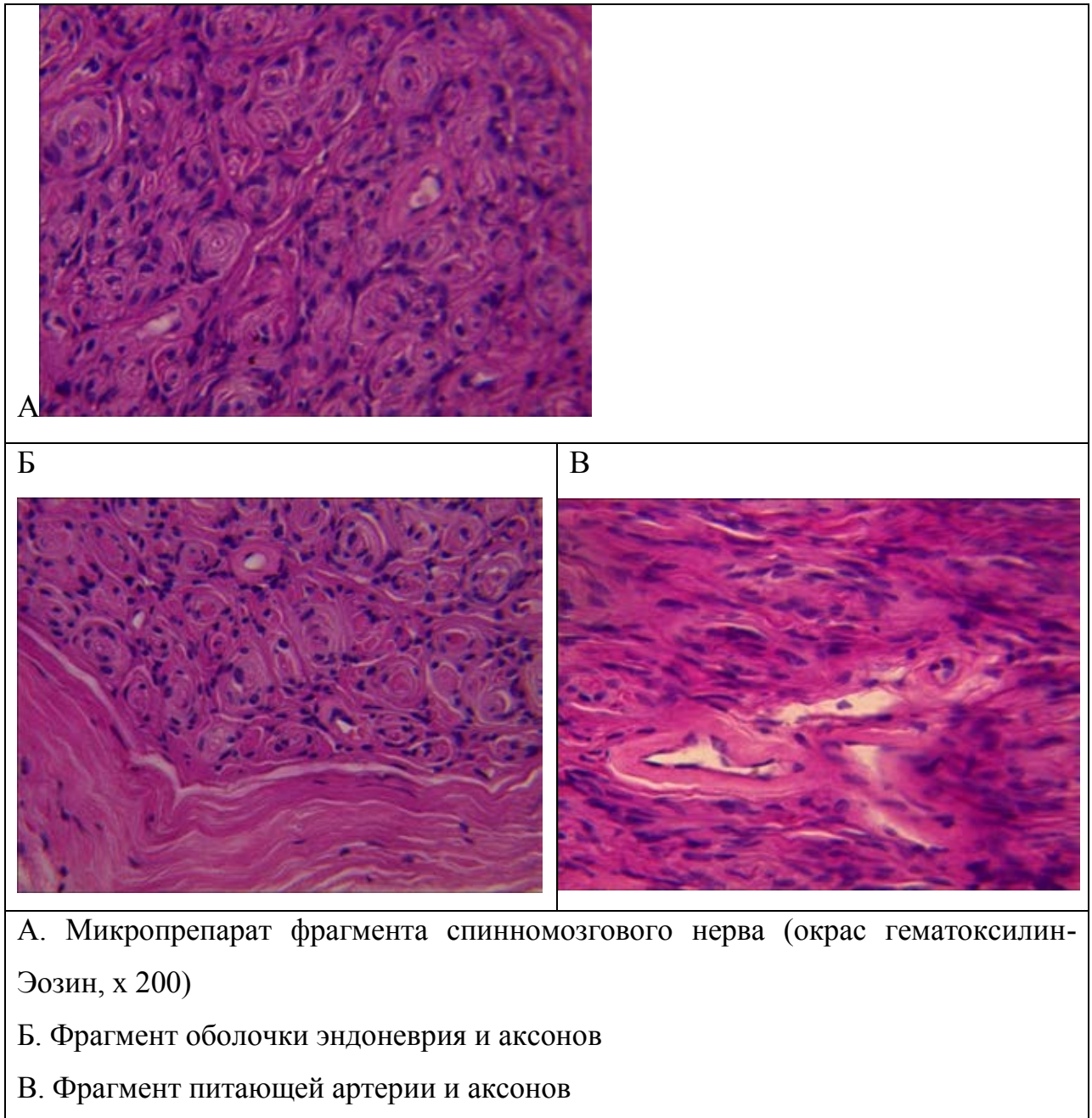
В ходе наблюдения до 2016 года патогенетическая терапия не проводилась, отмечено медленное прогрессирование моторного неврологического дефицита. Вследствие ошибочного предположения о наличии у пациентки опухолевого процесса оболочек плечевого сплетения проведена диагностическая операция с целью забора гистологического материала (рис. 33).

Рисунок 33. Макроскопическая картина изменения правого плечевого сплетения



С целью гистологического исследования был взят фрагмент С7 спинномозгового нерва. Результаты гистологического исследования представлены на рисунке 34.

Рисунок 34. Патоморфологическое исследование спинномозгового нерва у пациентки 45 лет с ММН.



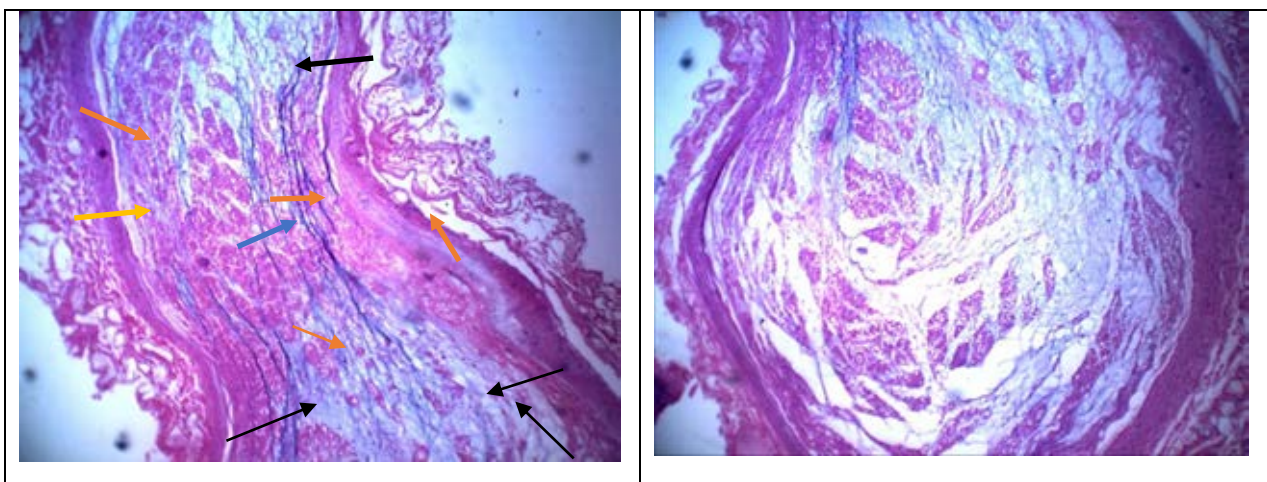
В ходе гистологического исследования обнаружено мозаичное фибриноидное набухание отдельных миелиновых оболочек нервных волокон в перемешку с аксонами с сохранной миелиновой оболочкой и отдельных сосудов вплоть до некроза. Внутрядерные вакуоли в некоторых шванновских клетках, которые имеют неспецифическую картину. Таким образом, полученные данные позволяют судить у локальных очаговых участков демиелинизации у пациентки с ММН. Увеличение ПН при данной патологии происходит за счет мозаичной демиелинизации отдельных аксонов, гипертрофии шванновских клеток,

периваскулярного отека и участков фибринойдного набухания коллагеновых волокон в структуре ПН.

4.7. Морфологическое исследование участка констрикции при ФКПН

Гистологическое исследование участка констрикции ПН у одного больного (случай №2) выявило участки фиброза и инфильтрацию периневрия лимфоцитами; веретеновидные коллагеновые и эластические волокна с признаками отека, набухание отдельных нервных волокон (рис. 35).

Рисунок 35. 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

УЗИ периферического нерва является информативным инструментальным методом диагностики ФКПН. При сопоставлении полученных результатов с данными патоморфологического исследования при ММН удалось обнаружить схожие признаки в виде набухания отдельных нервных волокон, участков фиброза и наличие внутриядерных вакуолей в шванновских клетках. Наличие лимфоцитарной инфильтрации ставит справедливый вопрос о воспалительном генезе. Нами не обнаружено участков некроза вокруг мелких артериол при ФКПН, что было характерно для ММН. 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.

4.8. Расчет специфичности и чувствительности метода УЗИ при ДН

Чувствительность – это доля действительно болеющих людей в обследованной популяции, которые по результатам теста выявляются как больные. Специфичность – это доля тех, у которых тест отрицателен, среди всех людей не имеющих болезни. Чувствительность и специфичность метода УЗИ в обнаружения разных форм ДН сравнивалась при сопоставлении с результатами МРТ с контрастным усилением и рассчитывается по следующей формуле:

$Se = TP/D * 100\%$, где Se – чувствительность, TP – истинно-положительные результаты; D – общее число всех проведенных исследований. Специфичность рассчитывалась по следующей формуле:

$Sr = TN/D * 100\%$, где Sr – специфичность; TN – истинно-отрицательные результаты, D – здоровые испытуемые.

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. Результаты представлены в таблице 47.

Таблица 47 Чувствительность и специфичность измерения ППС при разных формах 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 популяции) 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 ОМСАН. Общая чувствительность метода при ДН – 85%, специфичность – 82,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Таким образом, ДН представляют сложную диагностическую проблему. Отсутствие консенсуса в диагностических критериях, сложность терминологии, неоднозначная роль инструментальных методов диагностики, разные варианты течения затрудняет эпидемиологическую оценку. Первоначальное подозрение в отношении ПНП базируется на ряде характерных симптомов моторного/сенсорного/сенсорного и моторного дефицита, арефлексии, нейропатической боли, а также особенности течения заболевания. Острое развитие моторного и сенсорного дефицита, в особенности если этому предшествует инфекционный процесс, в типичном варианте настораживает в отношении СГБ или ХВДП с острым началом, которые на данном этапе наблюдения не отличимы друг от друга. Подтверждением диагноза будет наличие белково-клеточной диссоциации в ликворе, положительная динамика моторного и сенсорного дефицита через 4-8 недель от момента начала. Электрофизиологические методы объективизируют демиелинизацию только в 50% случаев у взрослых и в 33,3% у детей, согласно международным критериям EFNS, что позволяет рассматривать данные формы в рамках ОВДП, а в случае последующего рецидива после 8 недель – ремиттирующего характера ХВДП. Ультразвуковая картина представлена неспецифическим незначительным увеличением ППС проксимальных сегментов длинных нервов конечностей и

плечевого сплетения, которая может быть зарегистрирована только в 33% случаев ОВДП, при неизменных качественных характеристиках нервов. Особое внимание следует обратить ППС икроножного нерва, который в 44% случаев может быть увеличен более чем в 2 раза от границы нормальных значений, причем это увеличение наблюдается с первых суток и предшествует формированию выраженного неврологического дефицита, что важно на ранних этапах диагностики. Мы не отметили случаев фокальных изменений ПН при ОВДП. В одном из наблюдений фокальное увеличение ППС локтевого нерва, ошибочно расцененное как мононейропатия, в процессе наблюдения приобрело генерализованный характер, что позволило рассмотреть данное состояние в рамках ХВДП с положительными электрофизиологическими критериями. В случаях отсутствия электрофизиологических и сонографических изменений, на сроках до 4 недель от момента развития моторного дефицита, целесообразно проведение МРТ с контрастным усилением плечевого и пояснично-крестцового сплетения, корешков спинного мозга, что будет являться подтверждением дизиммунного характера заболевания.

При остром и подостром течении моторной аксональной нейропатии трудности диагностики проводится прежде всего с БДН. Электрофизиологические изменения выявляют признаки денервации, не являющиеся специфичными для каждой из рассматриваемых форм. По результатам УЗ-исследования при БДН определено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение ППС для локтевого нерва в проксимальном и дистальном отделах и срединного нерва в проксимальном отделе в сравнении с пациентами с ОМАН и контрольной группой.

Прогрессирующие моторные нейропатии представляют наибольшую трудность в дифференциальном диагнозе с БДН. Обнаружение электрофизиологическими методами БП, соответствующего критериям EFNS, в сочетании с асимметричным увеличением ППС и характерной качественной перестройкой структуры ПН, классифицируемой как 1 тип.

Подтверждением диагноза в спорных случаях будет накопление контрастного вещества при МРТ плечевым и/или пояснично-крестцовым сплетением. При БДН отмечено достоверное уменьшение ППС основных длинных нервов и плечевого сплетения.

Клинически гетерогенность ХВДП представляет наибольшую сложность в дифференциальной диагностике с остальными формами. Может быть представлена как ХВДП с острым началом (клинически/электрофизиологически/ сонографически не отличимая от ОВДП), ХВДП с прогрессирующим и ремиттирующим течением. Специфические электрофизиологические признаки демиелинизации при ХВДП обнаружены в 47% случаев у взрослых и 40% у детей. В 60% электрофизиологических исследований у детей с доказанной ХВДП не обнаружено отклонений, соответствующих международным критериям. Сонографические изменения ПН у пациентов с ХВДП обнаружены в 92,4% с достоверным увеличением ППС и характерной качественной перестройкой ПН, классифицируемые как 2 тип. Относительно специфичная электрофизиологическая картина описана при Анти-МАГ ассоциированной ПНП, где было значительное увеличение терминальной латентности более чем в 5 раз с ультразвуковой картиной диффузного увеличения ППС с качественной перестройкой, классифицируемой как 2 тип.

Особенностью ДН у детей выявлено преимущественно проксимальное распределение атрофий, при этом при ОМАН во всех наблюдаемых нами случаях было распределение атрофий в проксимальной и дистальной мускулатуре, в 60% случаев у детей с ХВДП была зарегистрирована проксимальная слабость рук и ног и только в 40% были вовлечены только ноги. Все наблюдаемые нами случаи ХВДП у детей имели ремиттирующее течение, в отличии от взрослых, где в 41% случаев было отмечено прогрессирующее течение ХВДП.

Острое начало с нейропатической боли ограниченной одной анатомической зоной с последующим или одновременным развитием

моторного и/или сенсорного дефицита, с последующим уменьшением боли настораживает в отношении фокальных нейропатий, к которым отнесены нозологические формы НА и ФКПН. Схожие патоморфологические данные при ФКПН, характерные клинико-anamнестические данные, электрофизиологические признаки денервации и сонографические изменения с характерным локальным веретеновидным утолщением нервов, позволяют рассматривать данные формы в рамках дизиммунных состояний. Нейропатическая боль, наблюдаемая в конечностях или во всем теле в острый период, также представлена у пациентов с ОМСАН, в 33,3%(n=4) у пациентов с ОВДП и в 26,3%(n=6) случаев с ХВДП, имела большую продолжительность по времени, генерализованный характер, что позволило отличать её от болевого синдрома при фокальных нейропатиях. Развитие моторного дефицита одновременно с болевым синдромом настораживает в отношении ФКПН, которая может быть объективизирована в крупных нервных стволах с помощью УЗИ при продольном и поперечном сканировании. Особую ценность приобретает метод эластографии, верифицирующий увеличение жесткости на участке нерва не больше 1,3 мм. При этом метод не может дифференцировать торсию нерва от утолщения нерва вследствие локальной компрессии, которые на сегодняшний день остается исключительно хирургическим диагнозом. Выявляемые изменения УЗИ носят неспецифический характер. Сохранение положительного симптома Тиннеля особенно для заднего межкостного нерва требует исключения компрессионной нейропатии на уровне супинатора, особенно возвратными лучевыми артериями. Острая болевая нейропатия с отсроченным развитием моторного дефицита в сочетании с локальным увеличением ППС – характерна для НА. Показана важность дифференциальной диагностики компрессии заднего межкостного нерва возвратными лучевыми артериями и определены дифференциально-диагностические признаки этой патологии.

ГЛАВА 5. ДИНАМИЧЕСКОЕ СОНОГРАФИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ДИЗИММУННЫМИ НЕЙРОПАТИЯМИ

5.1 Общая характеристика протокола наблюдения за пациентами с ДН

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 протокол наблюдения были включены оценка неврологического статуса, оценка величины ППС и электрофизиологических показателей на фоне терапии через 1 мес, 3 мес и 6 мес от момента начала терапии. Отдельно представлено наблюдение за изменением сонографической картины у пациента с острой фокальной нейропатией лучевого нерва с выявленной в процессе наблюдения ФКПН от момента начала болевого синдрома в течении 15 месяцев. Критерием для включения пациента в исследование было отсутствие ранее проводимой патогенетической терапии, соответствие международным критериям для ДН, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. В качестве группы сравнения были использованы наблюдения за пациентами, не получающие патогенетической терапии. В исследовании не учитывались сроки болезни, на которых была назначена патогенетическая терапия.

5.2 Оценка динамики клинико-инструментальных показателей на фоне терапии ВВИГ при ММН.

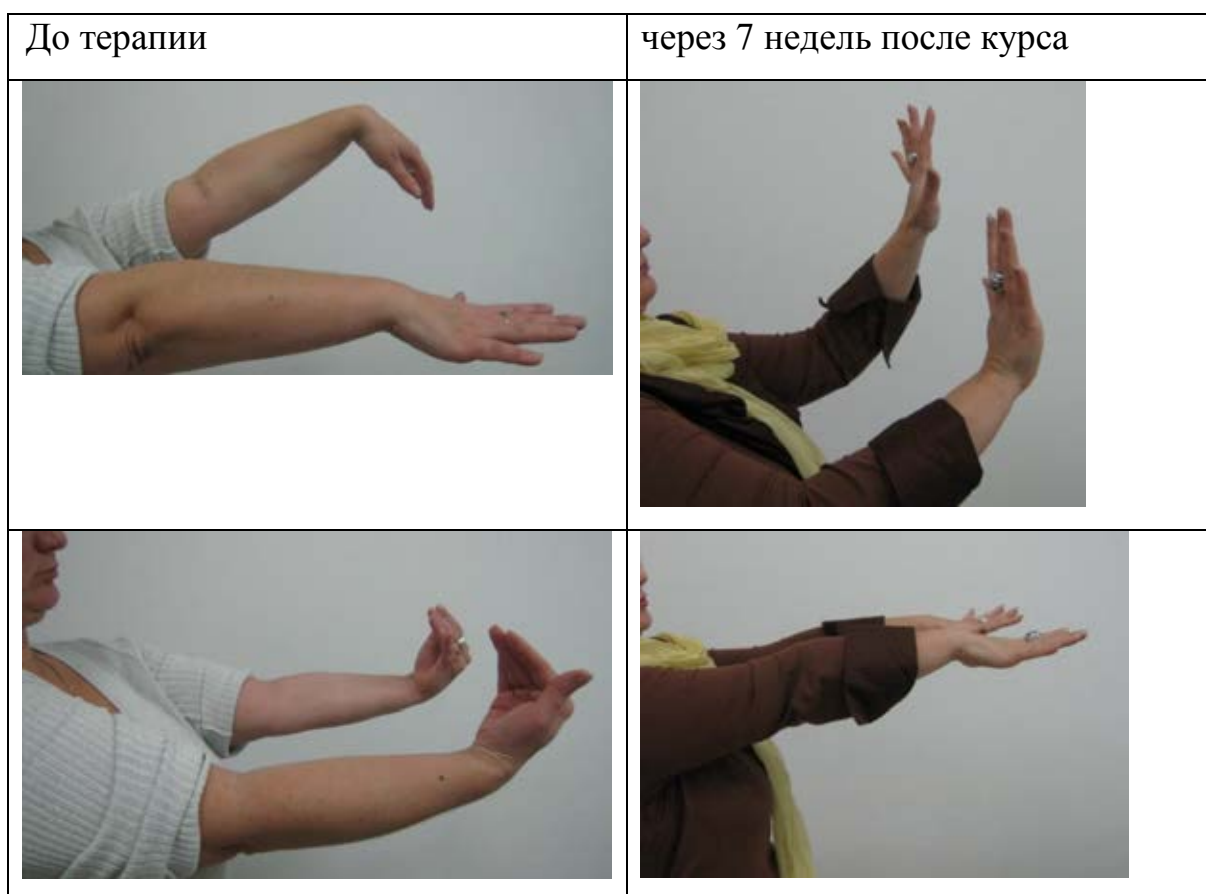
5.2.1. Динамика моторного дефицита на фоне терапии ВВИГ

Всего проведено проспективное наблюдение по выбранному протоколу за 7 пациентами с доказанной ММН среди которых 71,4%(n=5) получали ВВИГ, 28,6%(n=2) не получали терапию по организационным причинам. Пациенты на фоне терапии были разделены на 2 подгруппы: в первой подгруппе терапия ВВИГ проводилась по общепринятой схеме в курсовой дозе 2 грамма на кг массы тела (n=3); во второй подгруппе, после первого

курса ВВИГ, пациент не получал в последующем терапии (отмена терапии, n=2).

Анализ клинической картины у пациентов в обеих подгруппах выявил схожие закономерности: во всех случаях на фоне регулярной терапии ВВИГ (первая подгруппа) выявлен регресс моторного дефицита до уровня М4-М5 (шкала MRC). В двух случаях после первого курса был зарегистрирован регресс моторного дефицита, однако в последующем наступило ухудшение на фоне отмены терапии через 4 недели (пациенты, составившие вторую подгруппу). На рисунке 34 представлена пациентка 45 лет (случай 1) слабость разгибательной группы предплечья (M1) до терапии с восстановлением мышечной силы после курса ВВИГ (M5).

Рисунок 36. Регресс моторного дефицита на фоне регулярного курса ВВИГ (пациентка Д, 45 лет)



Динамика неврологического дефицита у пациентов исследуемых групп (динамика среднего балла по шкале sum Score). Случай 1,4,5 – на фоне

регулярной терапии, случай 2 и 3 – отмена терапии после первого курса, случай 5,6 – не получающие терапию) представлен на рисунке 37

Рисунок 37 Динамика среднего балла MRC на фоне терапии ВВИГ

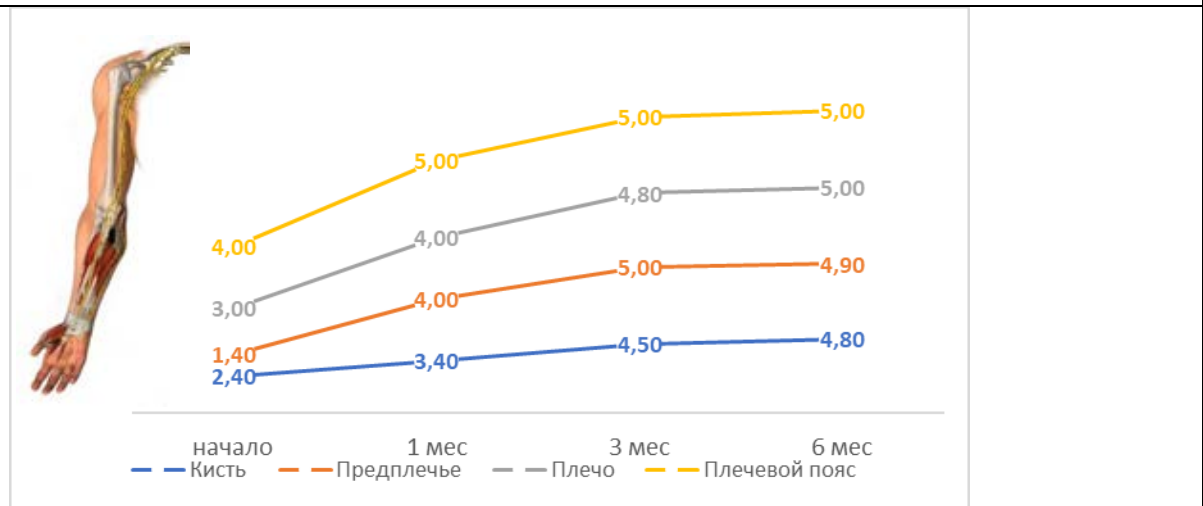


Таким образом, во всех наблюдаемых нами случаях на фоне регулярной терапии ВВИГ отмечается регресс моторного неврологического дефицита. У пациентов, не получавших в процессе наблюдения патогенетическую терапию, во всех наблюдениях зарегистрировано медленное прогрессирование моторного дефицита. В случае отмены терапии был зарегистрирован положительный клинический ответ с последующим значительным ухудшением. На диаграмме представлена динамика моторного дефицита по группам мышц (плечевой пояс, плечо, предплечье, кисть) у пациентов на фоне терапии, не леченных и на фоне отмены терапии после первого курса.

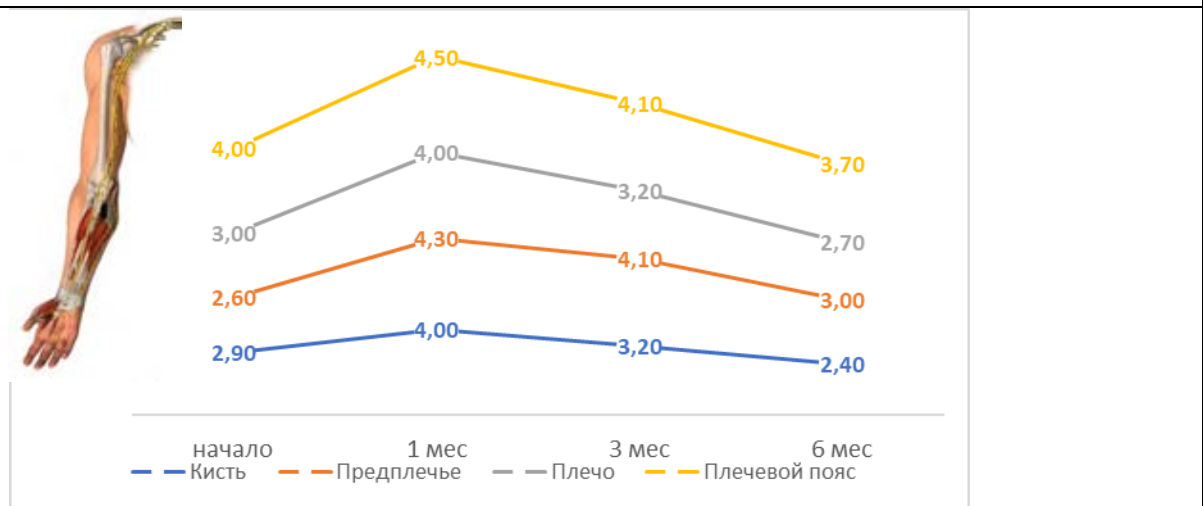
Рисунок 38. Динамика неврологического дефицита по шкале MRC у пациентов исследуемых групп.

Средний балл по шкале MRC для мышечных групп соответствующей анатомической зоны. В анализ взята сторона с большим моторным дефицитом.

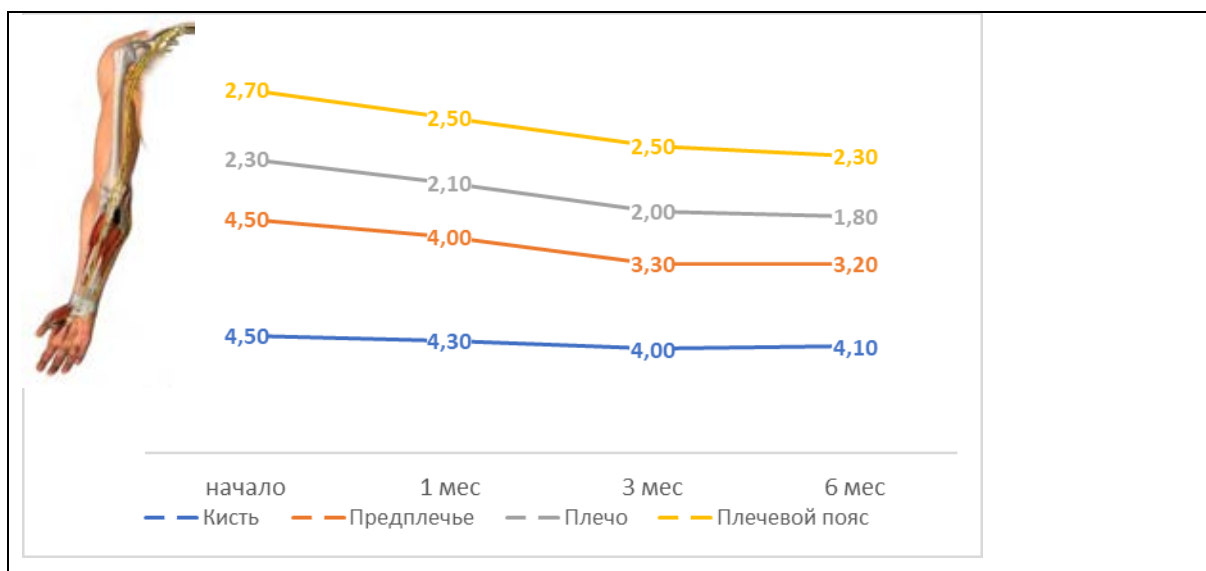
А. Пациенты на фоне регулярной терапии ВВИГ



Б. Пациенты на фоне отмены терапии, после первого курса ВВИГ



В. Пациенты не получающих патогенетическую терапию

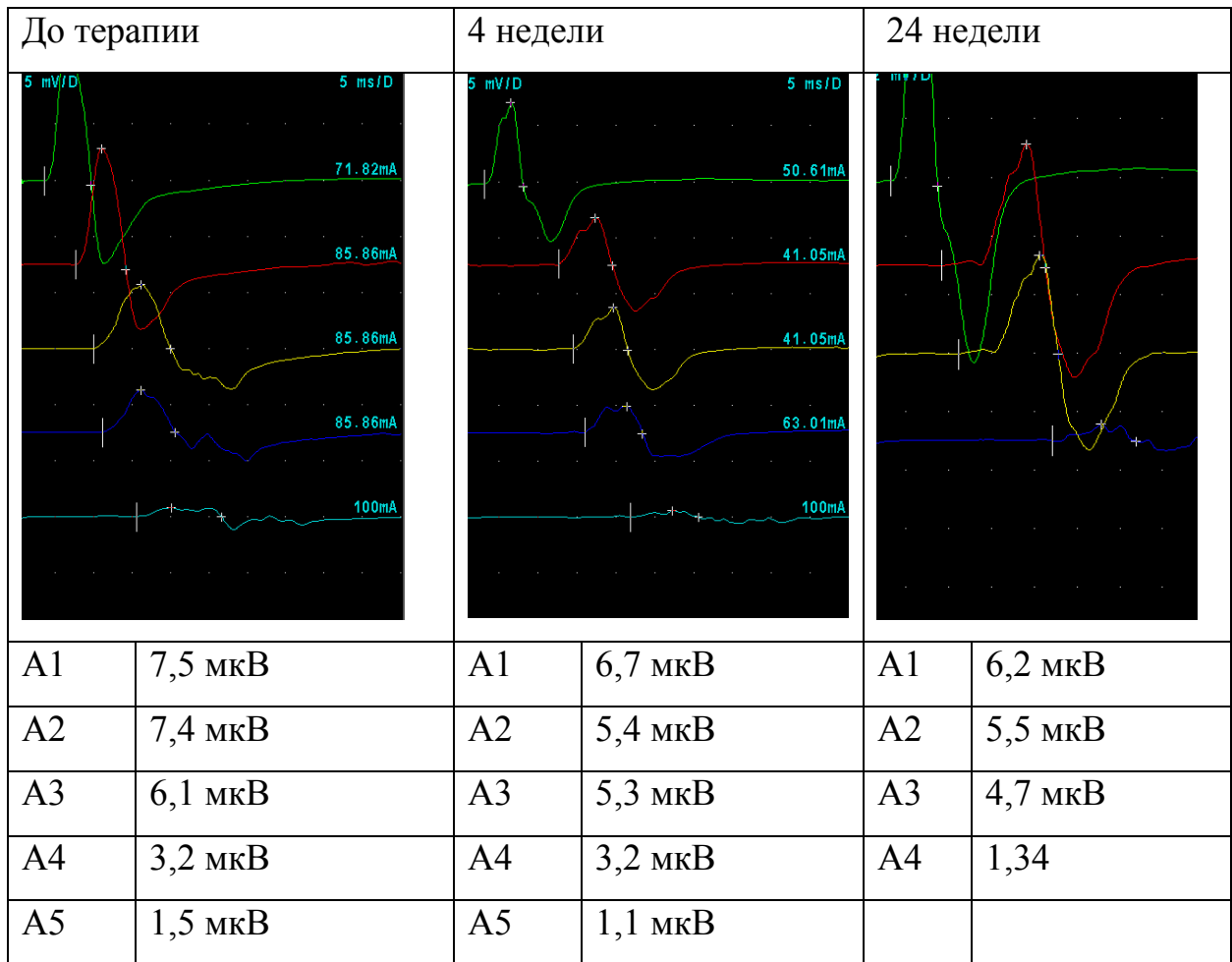


Таким образом, продемонстрирован положительный клинический ответ на терапию ВВИГ при регулярном применении в сравнении с группой пациентов, не получающих патогенетической терапии. В случае отмены терапии, после первого курса, в двух наблюдаемых нами случаях было зарегистрировано увеличение выраженности моторного дефицита до уровня предшествовавшему началу терапии и ниже.

5.2.2. Динамика показателей инструментальных методов на фоне терапии ВВИГ

В ходе наблюдений у всех испытуемых выявлен электрофизиологический блок проведения как один из критериев заболевания. На фоне проводимой терапии ВВИГ не отмечено динамики со стороны выраженности и уровня блока проведения, возбудимости дистального ответа, а также числа вовлеченных нервов. Уменьшение амплитуды моторного ответа у пациентов, не получающих терапии обусловлена атрофией коротких мышц кисти, с которых проводится отведение при стимуляции соответствующих нервов. Выраженность и локализация блока проведения в этих случаях не изменяется. Динамика моторного ответа у пациентки Д. 45 лет на фоне терапии ВВИГ представлена на рисунке 39.

Рисунок 39. Динамика электрофизиологической картины Д. 45 лет с диагнозом ММН.



Полученные данные согласуются с литературными данными и свидетельствуют о персистировании БП у обследованных больных в том числе на фоне терапии.

Анализ ППС периферических и спинномозговых нервов плечевого сплетения и УЗ-изображения на выбранных уровнях до/на фоне терапии ВВИГ у пациентов исследуемых групп представлены в таблицах 48-49 и рисунке 39; на фоне отмены терапии после первоначального курса в таблице 49-50 и рисунке 40; у пациента не получающего патогенетическую терапию таблице 51-52 и рисунке 40.

Таблица 48. Динамика сонографической картины срединного нерва на уровне средней трети плеча и плечевого сплетения у пациентки Д., 45 лет до/на фоне ВВИГ.

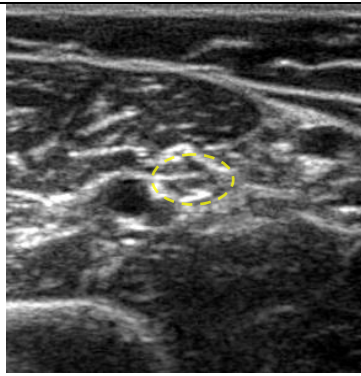
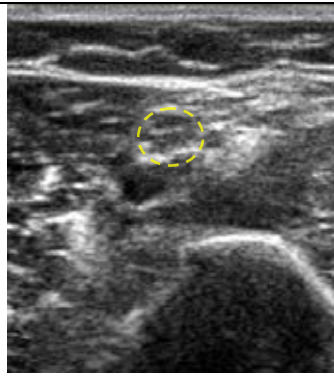
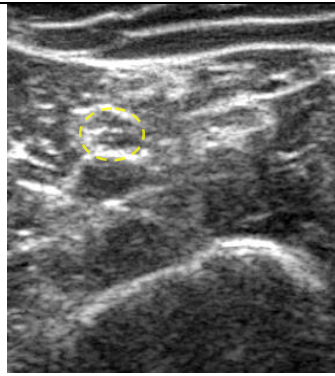
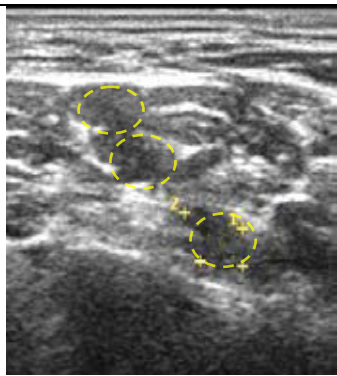
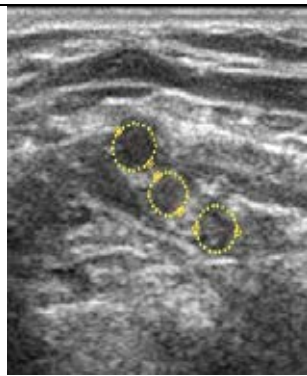
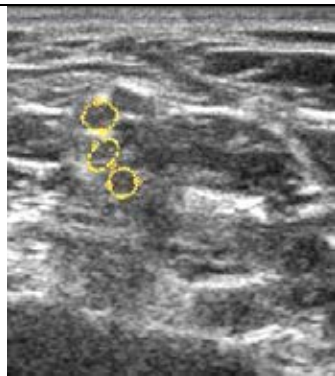
Уровень	До терапии	Через 4 недели	Через 24 недели
Срединный нерв (средняя треть плеча)			
ППС мм ²	17	16,7	10,4
Плечевое сплетение (межпозвоночный промежуток)			
ППС мм ²	(C5-6,6; C6-13; C7-14)	(C5-5,0; C6-10,0; C7-10,7)	(C5-7,5; C6-10,2; C7-11)

Таблица 49. ППС периферических нервов рук и плечевого сплетения до/на фоне ВВИГ у пациентки Д., 45 лет с ММН.

Уровень измерения	Норма n = 80	ППС до лечения (мм ²)		ППС (мм ²) в разные периоды времени на фоне ВВИГ							
		Dex	Sin	Через 7 недель		Через 4 недели		Через 4 недели		Через 9 недель	
				Dex	Sin	Dex	Sin	Dex	Sin	Dex	Sin
MN1	6,7±1,8	6,0	5,6	6,1	6,1	6,0	5,9	5,8	5,8	6,0	7,5
MN2	6,7±1,9	7,5	6,4	6,0	6,3	7,0	6,3	7,2	5,7	7,4	6,0
MN3	7,9±1,9	17,0	15,9	16,7	7,4	14,0	10,4	10,4	10,0	17,5	10,3
UN1	5,5±1,4	3,1	6,0	3,2	5,5	3,3	6,0	3,2	6,2	3,5	6,5
UN2	6,2±1,7	6,7	4,6	6,8	4,3	6,8	5,0	6,8	5,0	8,5	8,4
UN3	6,9±2,1	11,0	4,3	11,0	7,2	9,0	7,0	8,3	7,0	9,6	7,4
C5	5,0±1,6	5,6	6,6	5,0	6,0	5,0	6,7	4,6	7,0	7,5	15,0
C6	7,5±2,0	8,6	13,3	14,0	13,0	10,0	10,0	5,0	10,0	10,2	15,0
C7	9,4±2,6	19,5	14,0	14,5	11,2	10,7	10,8	5,8	10,7	11,0	17,0

Рисунок 40. Динамика величины ППС на фоне терапии ВВИГ – левая сторона (пациентка Д. 45 лет)

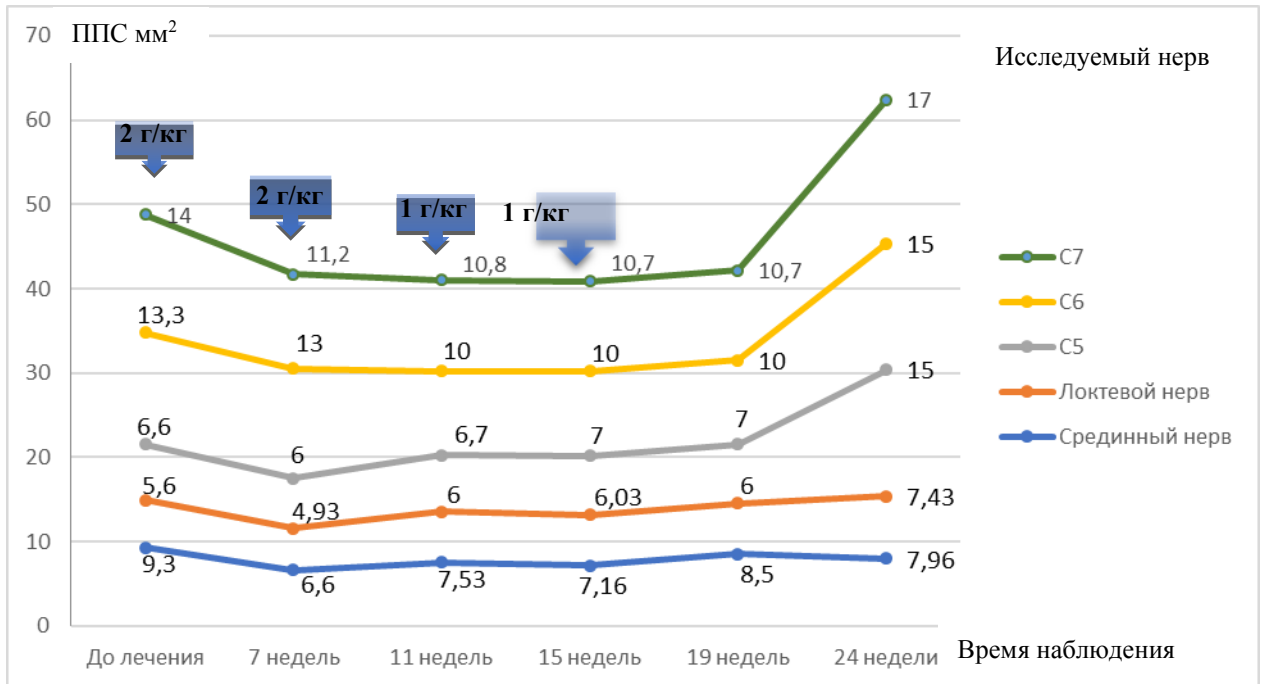


Таблица 50. УЗ-сканирование срединного нерва и плечевого сплетения слева до/после терапии ВВИГ (пациент Б. 39 лет).

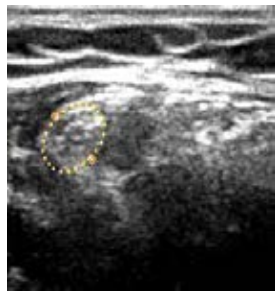

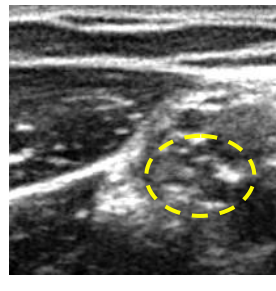
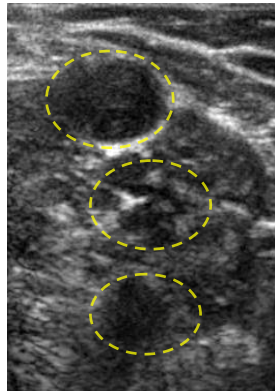
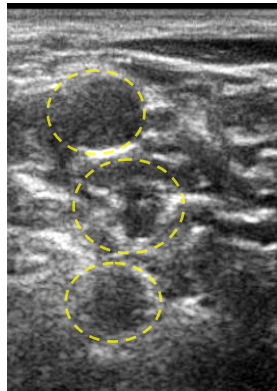
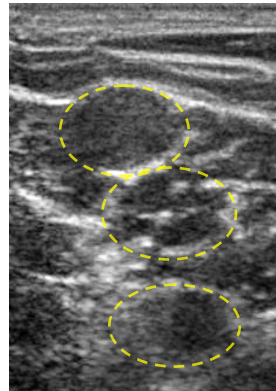
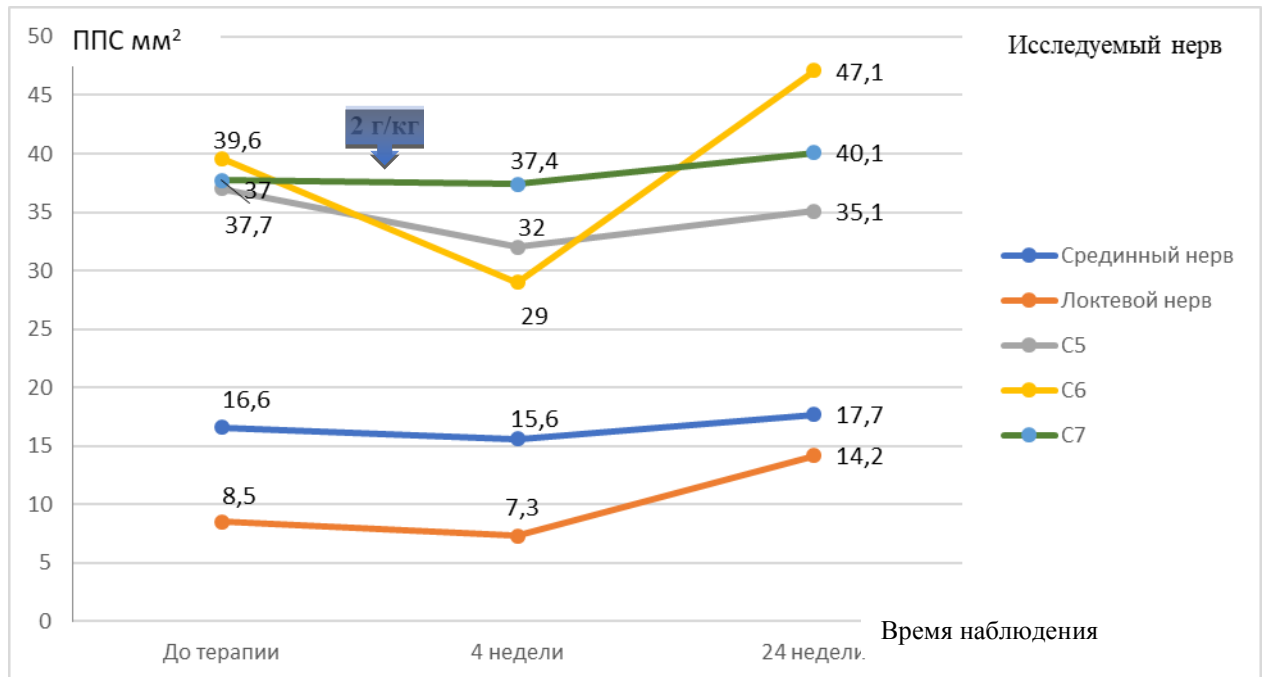
	До терапии	через 4 недели после ВВИГ	через 24 недели после ВВИГ
Срединный нерв (средняя треть плеча)			
ППС (мм ²)	22,8	22,9	25,0
Плечевое сплетение			
ППС (мм ²)	C5-37;C6-39,6;C7-37,7	C5-32; C6-29; C7-37,4	C5-35,1;C6-47,1;C7-40,1

Таблица 51. Изменение ППС на фоне курсов ВВИГ, при измерении с указанными интервалами после последнего введения большого Б.

Уровень измерения	Нормы (n = 80)	ППС до лечения (мм ²)		Интервал измерения ППС после последнего введения (мм ²)			
		Dex	Sin	Через 4 недели		Через 24 недели	
				Dex	Sin	Dex	Sin
MN1	6,7±1,8	10,6	11,2	8,5	10,0	8,9	11,3
MN2	6,7±1,9	9,6	14,1	7,6	14,0	10,5	17,0
MN3	7,9±1,9	13,6	22,9	13,1	22,8	14,0	25,0
UN1	5,5±1,4	6,3	5,2	6,3	5,2	5,3	5,5
UN2	6,2±1,7	7,6	11,1	7,6	7,7	7,3	13,3
UN3	6,9±2,1	8,6	9,3	8,5	9,0	13,1	23,8
C5	5,0±1,6	9,9	37,0	6,5	32,0	12,1	35,1
C6	7,5±2,0	12,7	39,6	6,6	29,0	12,7	47,1
C7	9,4±2,6	28,5	37,7	10,6	37,4	12,6	40,1

Рисунок 41. Динамика величины ППС на фоне терапии ВВИГ – левая сторона (пациент Б. 39 лет).



Примечание: ППС – площадь поперечного сечения; Уровни измерения срединного нерва: MN1 – уровень запястья; MN2 – верхняя треть предплечья (круглый пронатор); MN3 – средняя треть плеча; уровни измерения локтевого нерва: UN1 – уровень запястья.; UN2 – уровень верхней трети предплечья (локтевой сгибатель запястья); UN3 – средняя треть плеча; C5, C6, C7 – спинномозговые нервы плечевого сплетения; Dex – справа; Sin – слева

Таблица 52. Пример изменения срединного нерва на уровне средней трети плеча и плечевого сплетения у пациента Ш., 52 лет не получавшего терапии ВВИГ.

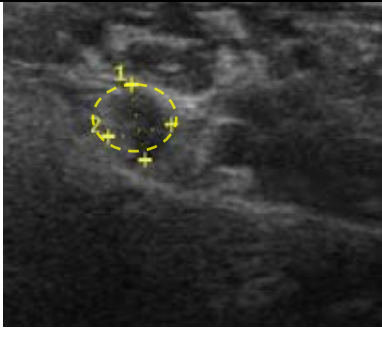

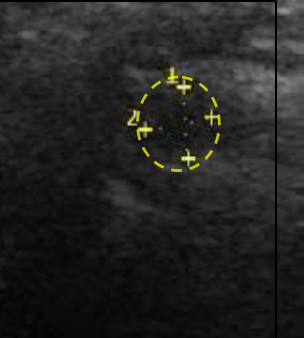
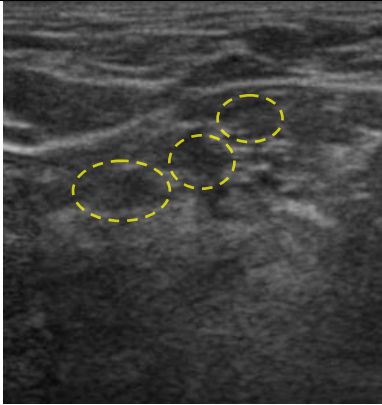

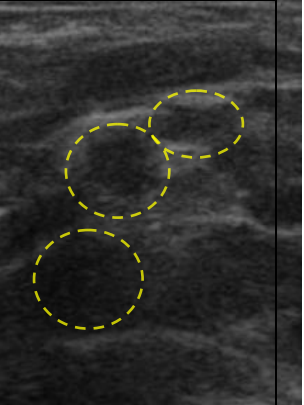
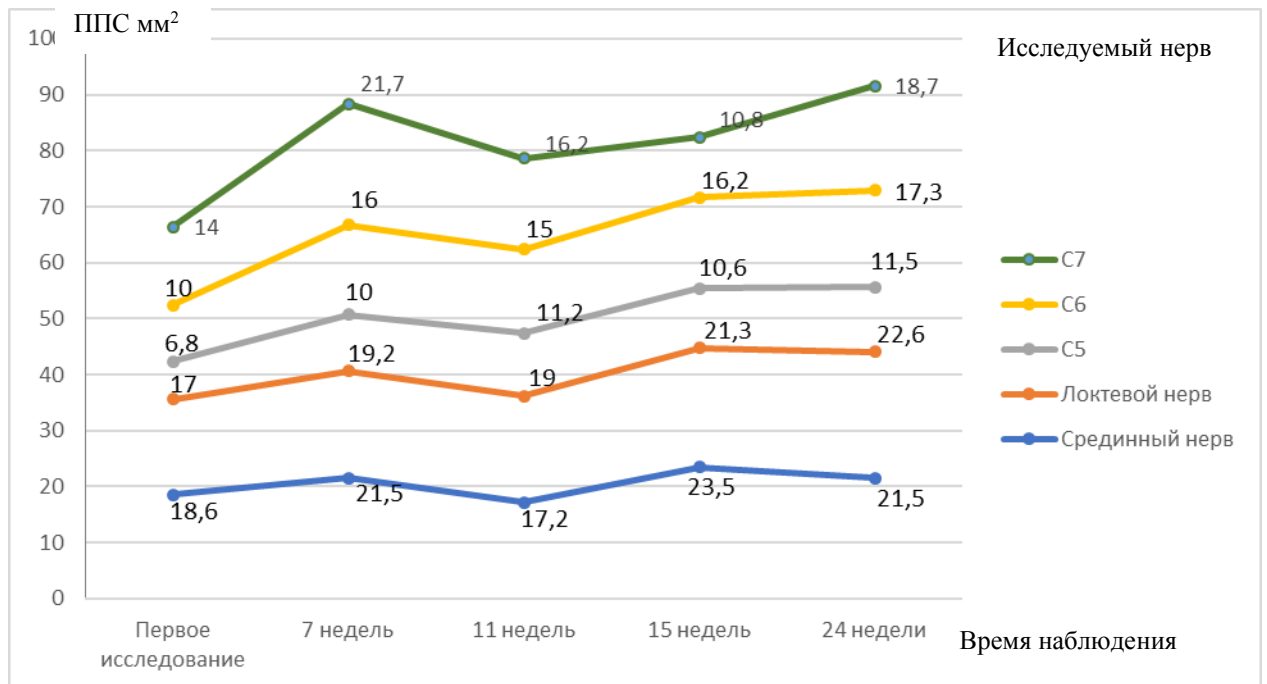
	До первое исследование	Через 4 недели	Через 24 недели
Срединный нерв (средняя треть плеча)			
ППС мм ²	18,6	21,5	23
Плечевое сплетение (межпозвоночные промежутки)			
ППС мм ²	(C5-6,6; C6-10; C7-14)	(C5-5,0; C6-16,0; C7-21,7)	(C5-11,5; C6-17,2; C7-21,2)

Таблица 53. ППС периферических нервов рук у пациента Ш., 52 лет с ММН не получавшего терапии

Уровень измерения	Норма n = 80	ППС первое исследование (мм2)		ППС (мм2) в разные периоды времени							
		Dex	Sin	Через 7 недель		Через 11 недель		Через 15 недель		Через 24 недели	
				Dex	Sin	Dex	Sin	Dex	Sin	Dex	Sin
MN1	6,7±1,8	5,9	6,1	6,4	6,5	6,3	6,7	6,9	6,8	7,4	7,5
MN2	6,7±1,9	7,2	6,3	6,7	6,9	6,5	7,5	7,8	7,7	8,3	7,0
MN3	7,9±1,9	18,6	16,3	21,5	17,4	17,2	19,4	23,5	18,2	21,5	22,3
UN1	5,5±1,4	4,1	4,4	6,5	4,7	4,2	4,9	5,1	5,2	5,5	6,5
UN2	6,2±1,7	5,8	5,6	6,9	5,3	6,8	5,0	6,8	5,0	8,5	8,4
UN3	6,9±2,1	17,0	16,3	19,2	17,1	19,0	18,0	21,3	20,5	22,6	20,2
C5	5,0±1,6	6,6	6,8	10,0	9,0	11,2	8,7	10,6	9,5	11,5	15,0
C6	7,5±2,0	10,0	9,3	16,0	13,0	15,0	10,0	16,0	16,0	17,2	15,0
C7	9,4±2,6	14,0	10,0	21,7	16,2	21,3	10,8	21,7	18,7	21,2	17,0

Рисунок 42. Динамика величины ППС у пациента Ш. 52 лет не получающего терапию ВВИГ – левая сторона



До лечения у исследуемых пациентов выявлены сходные изменения периферических нервов, с характерным, преимущественно проксимальным, увеличением ППС с обеих сторон, а также спинномозговых нервов.

После первого курса ВВИГ у пятерых пациентов с ММН, получающих терапию отмечено однонаправленные изменения – уменьшение ППС проксимальных отделов длинных нервов рук и плечевого сплетения и малоберцового и большеберцового нервов. В случае продолжения лечения зарегистрирована тенденция к уменьшению ППС, которая сохраняется в течении всего периода наблюдения, причем уменьшение было тем больше, чем строже соблюдался общепринятый интервал между курсами ВВИГ. Зависимость изменения ППС от ВВИГ хорошо прослеживается при динамическом УЗИ у двух пациентов, которые отказались от лечения, что привело к ещё большему увеличению значения ППС в исходно измененных нервах в обоих случаях, что также коррелирует с клинической картиной – у пациентов было отмечено клинически значимое ухудшение самочувствия.

Также нами было отмечено изменение качественных характеристик на фоне терапии ВВИГ у пациентов с ММН. Так, до проводимой терапии

частота выделенного типа 1 изменения качественной структуры нервов наблюдалась в 60% случаев. У всех пациентов после повторных курсов ВВИГ в проксимальном отделе были обнаружены 2а и 2б типы изменений. Мы не наблюдали персистирование 1 типа изменения на фоне терапии ВВИГ ни в одном из рассмотренных случаях.

Таким образом, у пациентов 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.

5.3. Динамическое наблюдение за пациентами с синдромом Гийена-Барре

Всего динамическое исследование проведено у 10 пациентов с синдромом Гийена-Барре, среди которых 7 случаев, соответствовали критериям ОВДП и 3 случая ОМАН. В выбранной нами подгруппе не было тяжелых и крайне тяжелых, все наблюдаемые проходили обследование амбулаторно и могли передвигаться без посторонней помощи. У пяти

пациентов (ОВДП n=3; ОМАН n=2) динамика оценена на фоне терапии ВВИГ в дозе 2 г/кг массы тела, назначенных в период до 4 недель от момента развития неврологического дефицита, а также плазмаферез в объеме до 70 мл/кг. В оставшихся случаях (ОВДП n=4; ОМАН n=1) пациенты не получали терапию ВВИГ и только плазмаферез.

5.3.1. Динамика клинического состояния у исследуемых пациентов с ОВДП

Сравнительная оценка клинического состояния пациентов до и после лечения в подгруппе на фоне терапии ВВИГ и после терапии плазмаферезом продемонстрировала положительную динамику во всех случаях. Сроки начала терапии, а также тяжесть состояния пациентов до лечения в подгруппах были одинаковыми.

Динамика моторного и сенсорного дефицита у исследуемых пациентов с СГБ представлена в таблице 54.

Таблица 54. Динамика моторного и сенсорного дефицита у исследуемых пациентов.

№ случая	Форма	Терапия	MRC Cum Score (1. Сумма баллов; 2. Руки; 3. Ноги)		
			1 мес	3 мес	6 мес
1	ОВДП	Плазмаферез	1. 67 2. 45 3. 22	1. 73 2. 46 3. 27	1. 78 2. 50 3. 28
2	ОВДП	ВВИГ + плазмаферез	1. 59 2. 38 3. 21	1. 71 2. 46 3. 25	1. 75 2. 48 3. 27
3	ОВДП	ВВИГ + плазмаферез	1. 65 2. 44 3. 21	1. 77 2. 48 3. 29	1. 78 2. 48 3. 30
4	ОМАН	Без терапии	1. 57	1. 65	1. 68

			2. 37	2. 40	2. 42
			3. 20	3. 25	3. 26
5	ОВДП	ВВИГ + плазмаферез	1. 56	1. 68	1. 74
			2. 34	2. 41	2. 45
			3. 22	3. 27	3. 29
6	ОМАН	ВВИГ	1. 48	1. 61	1. 68
			2. 34	2. 37	2. 43
			3. 14	3. 24	3. 25
7	ОМАН	ВВИГ	1. 39	1. 57	1. 74
			2. 24	2. 34	2. 47
			3. 15	3. 23	3. 27
8	ОВДП	Плазмаферез	1. 67	1. 73	1. 75
			2. 42	2. 45	2. 47
			3. 25	3. 28	3. 28
9	ОВДП	Плазмаферез	1. 59	1. 71	1. 75
			2. 35	2. 44	2. 47
			3. 24	3. 27	3. 28
10	ОВДП	Плазмаферез	1. 61	1. 72	1. 78
			2. 38	2. 45	2. 48
			3. 23	3. 27	3. 30

Таким образом, в ходе нашего исследования пациенты с ОВДП получающие терапию ВВИГ после курса плазмафереза имели исходно более тяжелый неврологический дефицит. При анализе суммарного балла шкалы MRC пациенты с исходно более тяжелым неврологическим дефицитом, получающие терапию ВВИГ, при наблюдении через 3 – 6 месяцев были приближены по исходам к пациентам, получавшим только плазмаферез и изначально более низкий суммарный балл MRC. Таким образом, на основании представленных наблюдений, можно судить об эффективности терапии ВВИГ, по сравнению с терапией плазмаферезом. По степени тяжести пациенты с ОМАН также имели исходно более тяжелый суммарный балл по

шкале cum Score MRC (ОВДП -62,7; ОМАН - 48). В одном наблюдаемом нами случае пациент с ОМАН не получал терапии и имел на выходе более глубокий остаточный моторный дефицит в сравнении с остальными, получающими терапию в полном объеме.

Таким образом, полученные данные подтверждают имеющееся в литературе данные об эффективности патогенетической терапии ВВИГ как аксональных, так и демиелинизирующих дизиммунных форм нейропатии. В условиях терапии пациенты с изначально низким уровнем моторного дефицита на фоне терапии ВВИГ были на выходе приближены к исходу пациентов с легким течением. В условиях труднодоступности ВВИГ пациенты с тяжелым неврологическим дефицитом при ОВДП должны быть в приоритете.

5.3.2. Динамика инструментальных методов у пациентов с СГБ.

В ходе проведенного проспективного наблюдения проведено наблюдение за электрофизиологическими и ультразвуковыми показателями у пациентов с СГБ. В анализ были включены параметры амплитуды моторного ответа большеберцового и срединного нервов, терминальной латентности моторного ответа, СРВ, блоки проведения. Результаты динамического электрофизиологического наблюдения представлены в таблице 55.

Таблица 55. Динамика электрофизиологических показателей при СГБ

Параметры	1 мес		3 мес		6 мес	
	ОВДП	ОМАН	ОВДП	ОМАН	ОВДП	ОМАН
A n.medianus (МВ)	1,33 [1,1-3,4]	0,31* [0-3,2]	1,45 [1,1-3,6]	0,33 [0-3,1]	1,95 [1,1-3,8]	0,37 [0-2,5]
СРВ n.med (м/с)	37 [32-45]	51 [49-52]	43 [37-48]	50 [49-55]	41 [34-48]	50 [49-53]
ДЛ (мс)	5,6 [3,3-7,3]	3,6 [3,1-4,4]	5,2 [3,3-6,7]	3,3 [3,7-4,1]	4,7 [3,2-4,6]	3,5 [3,3-4,0]
A n.tibialis (МВ)	3,22 [2,1-7,5]	0,11* [0-2,1]	3,11 [2,0-5,3]	0,14 [0-3,1]	3,53 [2-5,4]	0,37 [0-4,3]

СРВ n.tib (м/с)	36 [31-43]	39 [38-43]	35 [29-38]	39 [38-43]	37 [33-40]	39 [38-43]
ДЛ (мс)	4 [3,8-4,3]	3,8 [3,5-4,1]	4,1 [3,7-4,4]	3,8 [3,4-4,2]	4 [3,6-4,2]	3,7 [3,4-4,2]
Блок проведения %	n=4	n=1	n=4	-	n=4	-

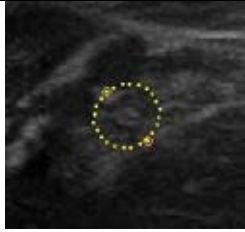
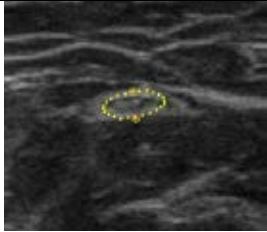
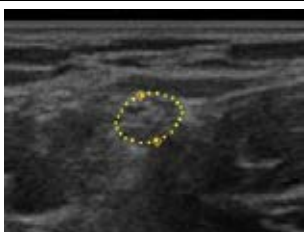
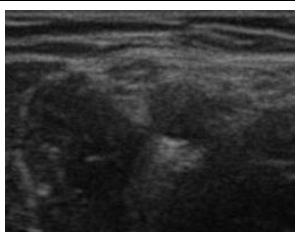

* $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни)

При сравнении аксональных и демиелинизирующих форм на всех сроках наблюдения обнаружены достоверные различия в величинах амплитуды моторного ответа при стимуляции срединного и большеберцового нерва, однако следует отметить, что в обеих сравниваемых формах обнаружено уменьшение амплитуды моторного ответа. БП мы наблюдали у пациентов в том числе с ОМАН, который в последующем наблюдении не был подтвержден. С учетом большого разброса параметров СРВ, наличия БП как при ОВДП, так и при ОМАН, дифференцировать аксональные и демиелинизирующие формы на основании этого показателя достаточно сложно. Единственным параметром, который может быть специфичным только для ОВДП будет дисперсия моторного ответа. Полученные данные свидетельствуют о сложности в установлении форм СГБ на основании общепринятых критериев с особым вниманием к роле игольчатой миографии с верификацией признаков денервации. Динамическое исследование демонстрирует длительное, не зависящее от терапии, персистирование электрофизиологических изменений у пациентов исследуемых форм даже в условиях восстановления моторного дефицита.

Динамика сонографических параметров была оценена преимущественно в проксимальных отделах основных длинных нервов конечностей, плечевом сплетении и икроножных нервов. В таблице 56 в качестве примера приведены УЗ-изображения пациентов с ОВДП и ОМАН на фоне терапии ВВИГ.

На протяжении всего периода исследования, мы не наблюдали динамики количественных показателей нервов у пациентов с исходно нормальными значениями площади. Это относится ко всем аксональным формам и двум случаям ОВДП (случай № 8 и 10). В 4-х случаях выходящие за пределы нормативных значений ППС в проксимальных отделах длинных нервов конечностей, плечевом сплетении и икроножных нервов нормализовалась до нормального уровня в течение 1 месяца от момента начала заболевания. В одном случае ППС уменьшалась по сравнению с исходной, но не достигала уровня нормативных значений. С учетом того, что пациенты с ХВДП с несколькими обострениями в анамнезе и острым началом на фоне терапии ВВИГ также имеют восстановление ППС до уровня нормальных значений, УЗИ динамическое исследование не позволяет дифференцировать эти состояния между собой.

Таблица 56. Динамическое исследование ОВДП и ОМАН на фоне терапии ВВИГ.

ОВДП		ОМАН	
Срединный нерв на уровне плеча			
До терапии	Через 1 мес	До терапии	Через 1 мес
			
ППС – 13 мм ²	ППС – 7,2 мм ²	ППС -9 мм ²	ППС 8,1 мм ²
Плечевое сплетение			

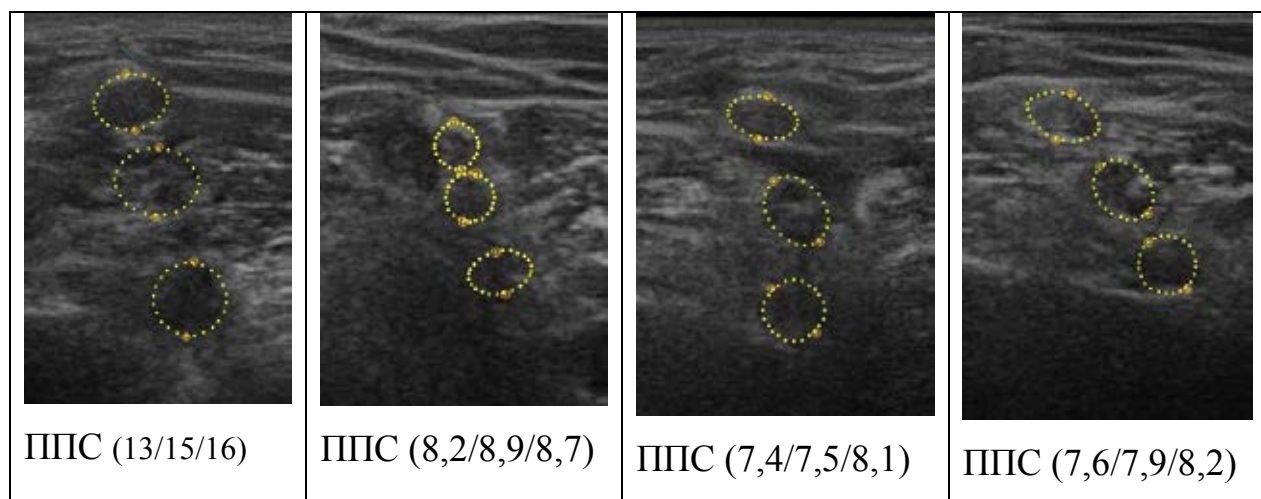


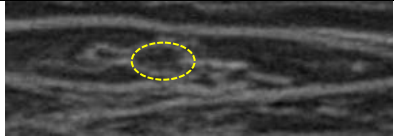
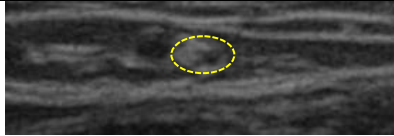
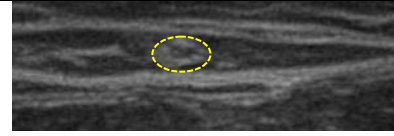
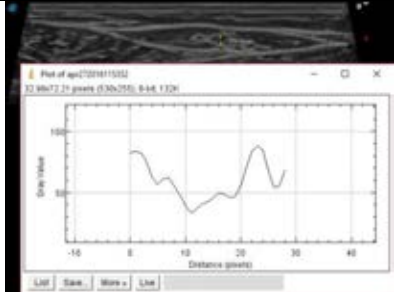
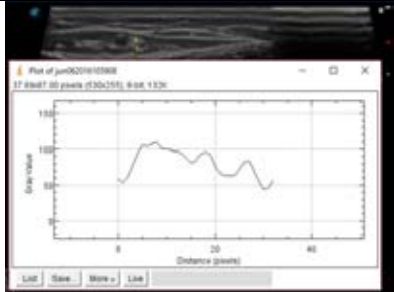
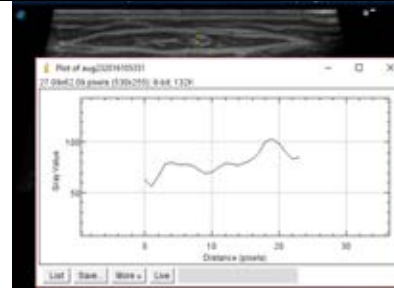
Таблица 57. Динамика ППС нервов у пациентов с ОВДП на фоне терапии плазмаферезом и терапии ВВИГ+плазмаферез

		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]

Таким образом, у пациентов с ОВДП отмечалось однонаправленная нормализация ППС проксимальных отделов периферических нервов и плечевого сплетения до нормального уровня, которая не имела четкой зависимости от вида проводимой терапии. В ходе нашего наблюдения не было тяжелых случаев СГБ и увеличения ППС до крайне высоких значений (в отличии от ХВДП) до начала проводимого лечения. Через месяц от момента начала терапии все случаи имели сонографическую картину нервов

не отличимую от нормальных величин, вследствие чего невозможно использовать УЗИ в качестве инструмента оценки выраженности резидуальных изменений, однако возможно рассмотрение как метода, позволяющего дифференцировать острые и хронические формы, в связи с персистированием изменений ППС при ХВДП более 6 недель. Также нами проведена оценка эхогенности икроножного нерва, как наиболее чувствительного и возникающего за несколько дней до развития развернутой генерализованной слабости, на фоне терапии ВВИГ (табл. 58).

Таблица 58. Динамика изменения ППС и Эхогенности икроножного нерва на фоне терапии ВВИГ.

До начала терапии	1 мес	3 мес
		
		
ППС – 4 мм ² Эхогенность – 56	ППС – 3,8 мм ² Эхогенность – 79	ППС – 2,9 мм ² Эхогенность – 85

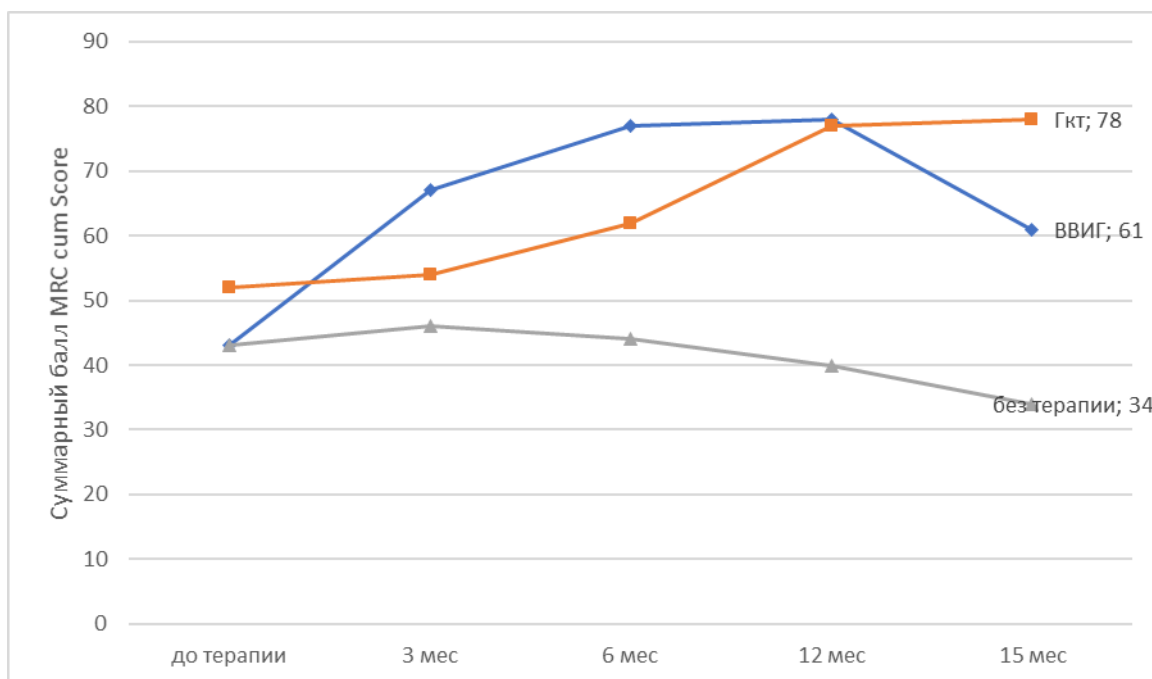
Таким образом, в ходе всего периода наблюдения выявлено увеличение эхогенности икроножного нерва с 56 до 85 Ед к первому месяцу от момента развития слабости. Сходные изменения были отмечены в остальных случаях ОВДП в том числе получающие терапию плазмафереза. Совокупное уменьшение ППС и эхогенности икроножного нерва может рассматриваться как дополнительный усиливающий критерий ОВДП, но не как критерий положительного ответа на проводимую терапию.

5.4. Динамическое исследования пациентов с ХВДП.

Проанализированы результаты динамического исследования 11 пациентов с ХВДП на фоне патогенетической терапии (ВВИГ – 7 человек;

ГКС – 3 пациента; без терапии – 1 человек). В ходе нашего наблюдения было выделено 2 пациента, которые находились на терапии ГКС в течении от 6-12 мес со слабым положительным эффектом и были переведены на терапию ВВИГ. Такие пациенты были рассмотрены как получающие терапию ВВИГ с исходно более высоким уровнем баллов по шкале MRC sum score. Динамическое наблюдение проведено в течение 1 года от момента начала терапии. Все пациенты на фоне терапии ВВИГ и ГКС имели хороший регресс неврологической симптоматики с значительной положительной динамикой (рис 43).

Рисунок 43. Динамика неврологического дефицита на фоне патогенетической терапии ХВДП.



На графике представлены результаты изменения среднего балла по шкале sum score MRC у пациентов с ХВДП на фоне проводимой патогенетической терапии. При этом можно отметить, что регресс моторного дефицита был быстрее на фоне регулярной терапии ВВИГ, чем ГКС (таблица 59).

Таблица 59. Динамика моторного неврологического дефицита на фоне разной патогенетической терапии при ХВДП.

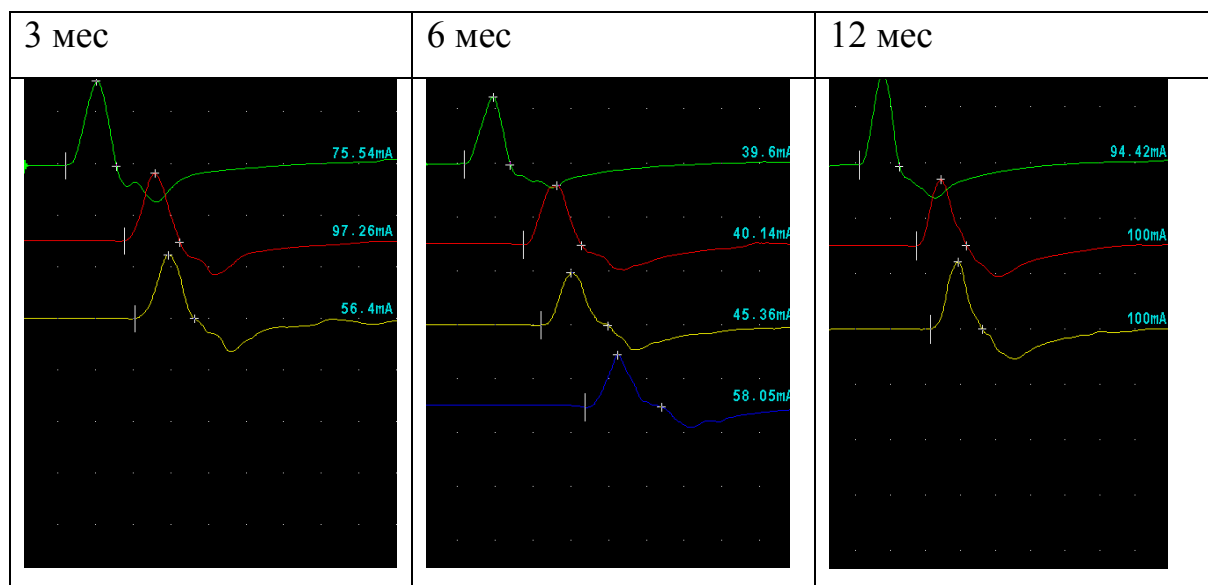
	Cum score MRC (1. Общий 2. Руки 3. ноги) Me[max: min]			
	До терапии	3 мес	6 мес	12 мес
ХВДП ВВИГ	1. 43 [29:57]	1. 62 [41:72]	1. 64 [43:74]	1. 66 [55:75]
	2. 26 [18:33]	2. 38 [27:43]	2. 39 [24:45]	2. 40 [34:45]
	3. 17 [11:25]	3. 24 [14:29]	3. 25 [19:29]	3. 26 [21:30]
ХВДП ГКС	1. 52 [41:63]	1. 61 [49:73]	1. 64 [50:79]	1. 67 [54:80]
	2. 34 [27:41]	2. 37 [31:43]	2. 39 [31:47]	2. 41 [35:47]
	3. 18 [14:22]	3. 24 [18:30]	3. 25 [19:31]	3. 26 [19:33]
ХВДП без терапии	1. 62	1. 57	Не наблюдался	1. 38
	2. 35	2. 33		2. 23
	3. 27	3. 24		3. 15

Таким образом, на терапию ВВИГ получали пациенты с исходно более тяжелым моторным дефицитом, чем пациенты, получающие ГКС, при этом восстановление функции на фоне ВВИГ происходило быстрее и эффект был более стойким, чем от применения ГКС. Пациенты, не получающие патогенетической терапии, имели медленно прогрессирующее течение с медленным ухудшением состояния. Таким образом, в ходе исследования был продемонстрирован эффект от проводимой терапии ВВИГ и ГКС.

5.5. Динамика инструментальных показателей на фоне проводимой терапии

На фоне проводимой терапии электрофизиологические показатели также персистировали в ходе всего периода наблюдения. Несмотря на улучшение моторного дефицита на фоне терапии ВВИГ и ГКС снижение параметров СРВ продолжалось на протяжении всего периода наблюдения.

Рисунок 44. Динамика электрофизиологических показателей на фоне терапии ВВИГ при клиническом восстановлении моторного дефицита



Динамика электрофизиологических у пациентов с ХВДП продемонстрирована в таблице 60.

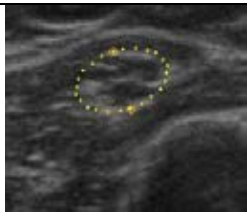
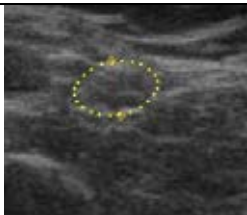

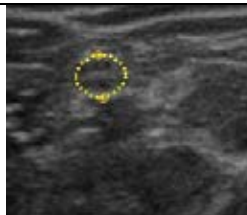
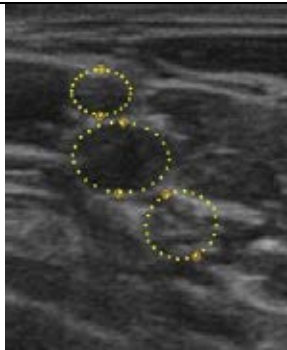
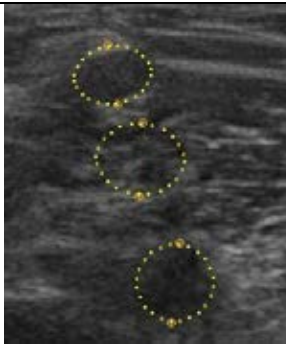
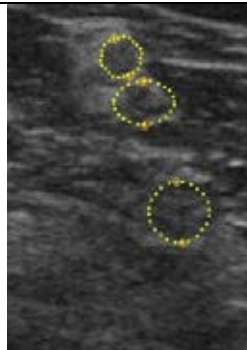
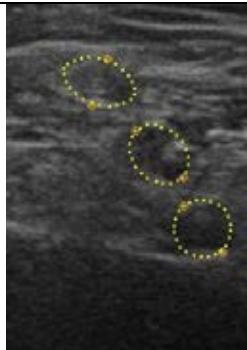
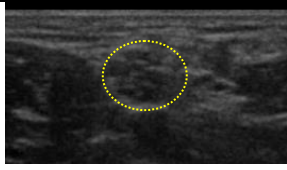
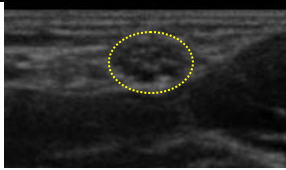
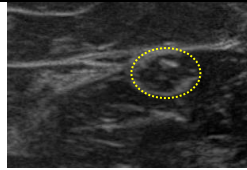
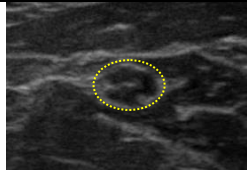
Таблица 60. Динамика количественных электрофизиологических показателей на фоне патогенетической терапии.

	До терапии	3 мес	6 мес	12 мес
ХВДП (терапия ВВИГ)				
A n.medianus (МВ)	0,89[0,1-3,4]	1,31[0,3-3,2]	1,45 [1,1-3,6]	2,33 [0-3,1]
СРВ 1 (м/с)	35 [22-45]	34 [29-41]	43 [37-48]	50 [49-55]
ДЛ (мс)	5,8 [3,7-7,8]	5,6 [3,7-6,4]	5,2[3,3-6,7]	5,3 [3,7-4,1]
A n.tibialis (МВ)	3,56 [2,4-7,2]	3,11 [2,1-4,0]	3,05 [2,0-5,3]	3,74 [0-3,1]
СРВ 2 (м/с)	34 [27-41]	39 [35-46]	35[29-38]	39 [38-43]
ДЛ (мс)	4,1 [3,7-4,5]	4,8 [3,7-5,1]	4,1 [3,6-4,2]	3,8 [3,4-4,2]
Блок проведения %	n=4	n=4	n=3	n=3
ХВДП (терапия ГКС)				
A n.medianus (МВ)	1,33[1,2-2,3]	1,31 [0-3,2]	1,45 [1,1-3,6]	1,53 [0-3,1]
СРВ 1 (м/с)	37 [32-41]	31 [49-52]	33 [30-38]	40 [36-45]
ДЛ (мс)	5,6 [3,7-6,3]	3,6 [3,1-4,4]	5,2[3,3-6,7]	3,3 [3,1-3,8]
A n.tibialis (МВ)	3,22 [2,5-4,5]	2,91[1,2-2,1]	3,11 [2,0-5,3]	3,64 [2,5-3,8]
СРВ 2 (м/с)	36 [31-40]	39 [37-42]	35[29-38]	39 [34-45]

ДЛ (мс)	4 [3,8-4,5]	3,8 [3,3-4,0]	4,1 [3,7-4,4]	3,8 [3,4-4,2]
Блок проведения %	n=4	n=4	n=4	n=4

Таким образом, проводимая терапия ВВИГ и ГКС оказывала незначительную динамику на электрофизиологические показатели несмотря на устойчивое уменьшение моторного дефицита. Изменения также, как и при ОВДП имели персистирующий характер. Исходя из полученных данных электрофизиологические показатели не могут быть как инструмент объективизации положительного ответа на проводимую терапию. Динамика сонографических показателей представлена в таблице 61-62.

Таблица 61. Динамика сонографических показателей на фоне разной патогенетической терапии ХВДП.

До терапии	3 мес	6 мес	12 мес
ХВДП на фоне терапии ВВИГ			
			
ППС – 26 мм ²	ППС- 21 мм ²	ППС – 18 мм ²	ППС – 15 мм ²
			
ППС (13/26/19)	ППС (17/19/21)	ППС (8/11/14)	ППС (13/15/16)
ХВДП на фоне терапии ГКС			
			

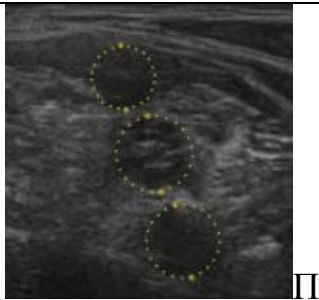
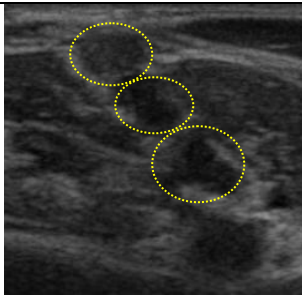
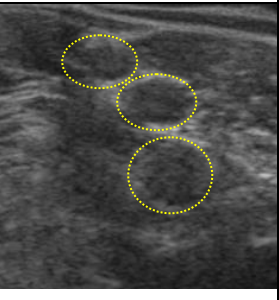
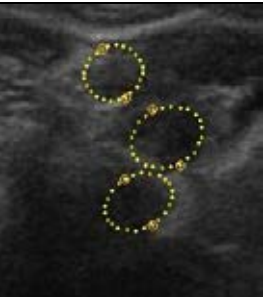
ППС – 27 мм ²	ППС – 25 мм ²	ППС – 21 мм ²	ППС – 17 мм ²
			
ПС (29/34/30)	ППС (31/27/35)	ППС (27/30/35)	ППС (16/15/14)

Таблица 62. Динамика количественных сонографических показателей на фоне патогенетической терапии ХВДП.

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

Таким образом, картина динамика сонографических показателей на фоне терапии ВВИГ имели более быстрое восстановление до уровня нормальных значений примерно к 6 месяцев от момента начала терапии, однако к 12 месяцам ППС опять имели тенденцию к увеличению. При этом терапия ГКС характеризовалась более медленной, постепенной нормализацией ППС и, в отличии от ВВИГ, ГКС изменения носили более стойкий характер, что свидетельствует о более стойком эффекте ГКС в

сравнении с терапией ВВИГ, что также коррелирует с данными клинического исследования. Нами не отмечено существенных изменений частоты основных качественных характеристик на фоне терапии, за исключением 1 типа, который, как и при ММН, на фоне терапии ВВИГ и ГКС не зарегистрирован при динамическом наблюдении у пациентов с ХВДП. Частота остальных типов достоверно не различалась на фоне терапии.

В ходе наблюдения был зарегистрирован единичный случай обнаруженных фокальных изменений в локтевом нерве на уровне средней трети предплечья, ошибочно расцененный как опухоль оболочек нерва, который в течение 6 мес перерос в развернутые генерализованные изменения нервов и плечевого сплетения с демиелинизацией по результатам ЭМГ-исследования. Участок локального утолщения локтевого нерва при повторных исследованиях был значительно меньшей площади, что позволило исключить у данного пациента опухолевый процесс.

Таким образом, при ХВДП обнаружено изменение максимальной ППС нервов значительно более выраженное на фоне терапии ВВИГ, чем ГКС (таблица 62), при неизмененных электрофизиологических показателях. На фоне терапии ГКС уменьшение количественных сонографических показателей имело более плавный и продолжительный характер с большей стойкостью, чем при ВВИГ, где изменения имели тенденцию к быстрой нормализации, но последующим плавным рецидивирующим увеличением ППС после отмены терапии.

5.6. Проспективное клинико-сонографическое наблюдение за ФКПН

Синдром острой мононейропатии, сопровождающейся нейропатической болью является состоянием, этиология которого часто остается не выясненной. Общепринятые нейрофизиологические методы, а также нейровизуализация периферических нервов, как правило не обнаруживают специфических изменений, позволяющих рассматривать конкретный случай в рамках той или иной нозологической формы. Вопрос о структурных и функциональных нарушениях ПН при острых

монойропатиях до сих пор остается открытым. Это связано с относительной редкостью этих состояний, а также с тем, что используемые рутинные методы диагностики в дебюте болезни не имеют необходимой разрешающей способности для их обнаружения. Представлено проспективное наблюдение в течении 15 месяцев за пациенткой с синдромом острой болевой монойропатией лучевого нерва, у которой вне острого периода выявлена ФКПН при УЗИ.

Оценка сонографических изменений участка нерва в течении 15 месяцев свидетельствует о том, что в рассматриваемом случае ФКПН является динамическим процессом. Предпринята попытка выделения сонографических критериев ФКПН.

Наблюдение: Пациентка Е. 29 лет проснулась ночью от острой, непереносимой локальной боли в области локтевого сгиба по латеральной поверхности левой руки. Боль иррадиировала по тыльной поверхности кисти. Утром отметила отсутствие движений в мышцах разгибателей запястья и пальцев, при неизменной выраженности болевого синдрома. При осмотре на третий день от начала болезни предъявляла жалобы на жгучую, стреляющую интенсивную боль в области локтевого сгиба с иррадиацией по тыльной поверхности предплечья и кисти; плегия в мышцах разгибателях кисти и пальцев, вынужденное положение руки с приведением к груди для облегчения болевого синдрома. Во всех остальных мышечных группах пораженной и контралатеральной руки моторных и сенсорных нарушений не выявлено.

ЭМГ-исследование не выявило изменений амплитуды и длительности М-волны, скорости проведения и асимметрии параметров при тестировании срединного, локтевого и лучевого нервов с двух сторон через 3 дня от начала болезни. Исследование сенсорных волокон перечисленных нервов также выявило нормальные значения потенциала действия нервов. Пациентке был установлен предварительный диагноз невралгической амиотрофии (НА), рекомендовано симптоматическое лечение нейропатического болевого

синдрома – (Прегабалин 300 мг/сутки), а также повторный осмотр через 10 дней. В последующем осмотр и обследование проводились во время визитов, которые носили не систематический характер в связи с тем, что пациентка самостоятельно определяла время посещения относительно дебюта болезни (Табл. 63 и 65, рис 44 и 45).

При осмотре на 16 день: плегия мышц разгибателей кисти, нейропатический болевой синдром исходной интенсивности по ВАШ, вынужденное положение руки. При осмотре на 30 сутки в покое болезненности нет, при пальпации боль до 6 баллов (ВАШ) с иррадиацией до средней трети предплечья. Мышечная сила: лучевой разгибатель запястья (ECR) – M1, разгибание пальцев – M0. В период последующего наблюдения увеличение мышечной силы ECR до M4 на 57 сутки наблюдения, мышца, разгибающая мизинец (EI) M1, общий разгибатель пальцев (EDC) – M0; боли в покое нет, при пальпации выраженность боли до 1 балла на 79 сутки наблюдения и полностью исчезает при осмотре через 9 месяцев. Функция общего разгибателя запястья восстановилась к 9 месяцем до M4, EDC и EI – M3 и не изменилась при последнем визите через 4 месяца. За период наблюдения пациентка не получала лечения, кроме симптоматической терапии Прегабалином.

При повторных ЭМГ и УЗИ исследованиях (табл. 62 и 63) отмечено снижение амплитуды М-волны и ПД нерва лучевого нерва вплоть до полного отсутствия вызванного моторного ответа на 30 сутки и последующая регистрация ответа на 371 сутки от развития боли. Проведено УЗИ периферических нервов и плечевого сплетения. При первичном и последующим наблюдении площадь поперечного сечения (ППС) спинномозговых нервов плечевого сплетения, срединного и локтевого нервов обеих рук не отличалась от нормальных значений. Результаты клинико-сонографического обследования на разных сроках представлены в табл. 1.

Рисунок 45. Осмотр пациентки Е. 29 лет. При первом обращении и через 2,5 месяца наблюдения.



Осмотр на 3-и сутки (27.10). ECR – M0 EI – M0 EDC – M0		
Осмотр на 79 сутки (11.01) ECR – M4 EI – M1 EDC – M0		
ECR – m.Extensor Carpi Radialis, EI - Extensor Indicis; EDC – Extensor Digitorum Communis		

Рисунок 46. Схематическое отображение распространения и выраженности болевого синдрома у пациентки Е. 29 лет.

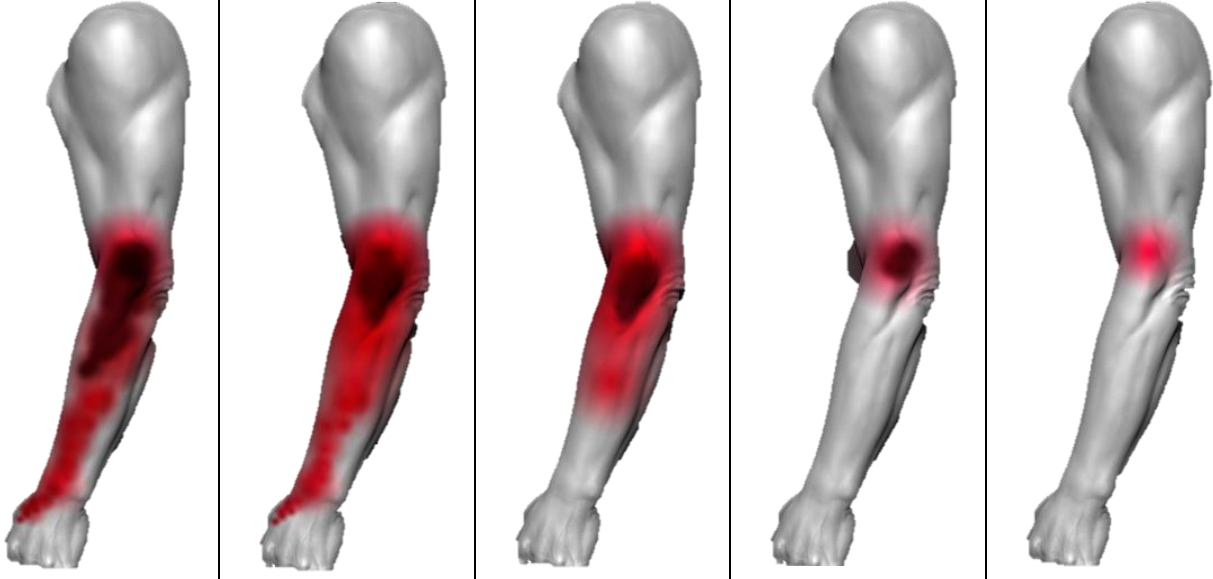
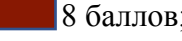
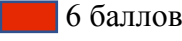
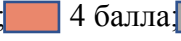
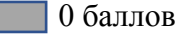
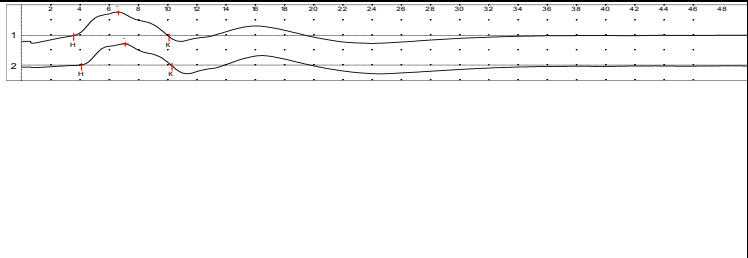
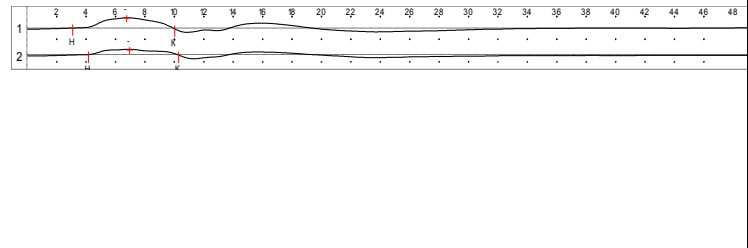
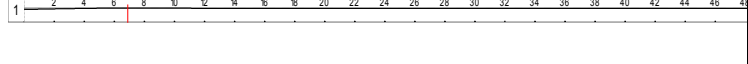
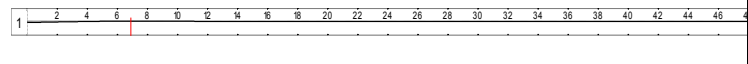
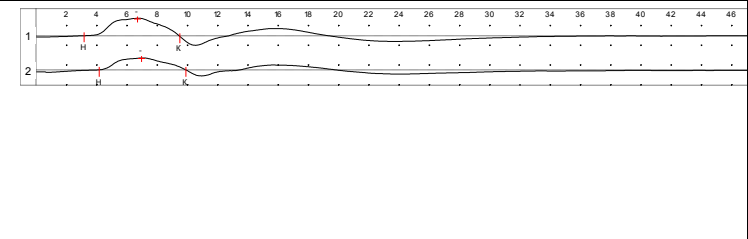
3 сутки	16 сутки	30 сутки	49 сутки	57 сутки
				
Боль в покое и при перкуссии нерва		Боль в покое отсутствует. Боль при перкуссии нерва		
Визуально-аналоговая шкала боли:  8 баллов;  6 баллов;  4 балла;  0 баллов				

Таблица 63. Результаты ЭМГ исследования у пациентки Е.29 лет с ФКПН.

N	Дни	Кривые	Параметры ЭМГ
1	3		A1 – 4,01 мВ A2 – 3,54 мВ CPB – 56 м/с Д.Л.* – 3,15 мс
2	16		A1 – 3,21 мВ A2 – 2,01 мВ CPB – 55 м/с Д.Л.* – 3,15 мс
3	30		A1, A2 – 0 мВ
4	49		A1, A2 – 0 мВ
5	371		A1 – 3,10 мВ A2 – 2,13 мВ CPB – 56 м/с Д.Л.* – 3,15 мс

* Д.Л. – дистальная латентность

УЗИ левого лучевого нерва: при обращении на 3 сутки от начала болезни сонографическая структура нерва не отличалась от нормы. Отсутствие изменений левого лучевого нерва отмечено также и на 16 день от начала болезни.

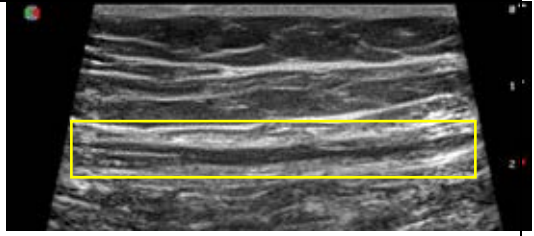
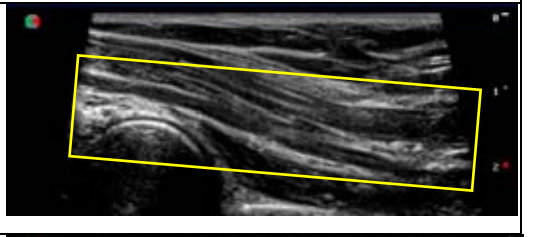
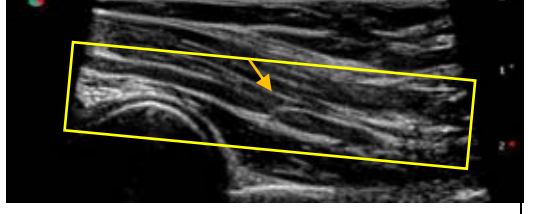
На 30 день от начала болезни впервые обнаружено изменение внешнего контура нерва при УЗИ по типу ФКПН (Таб. 62, п.3). Диаметр нерва на участке констрикции составил менее 0,3 мм, что выходит за пределы интервала измерений, позволяющих определить достоверную величину при заданной разрешающей способности сканера. Область констрикции нерва оставалась неизменной на 49 день наблюдения, а на 57 день от начала болезни УЗИ в области интереса выявило динамику

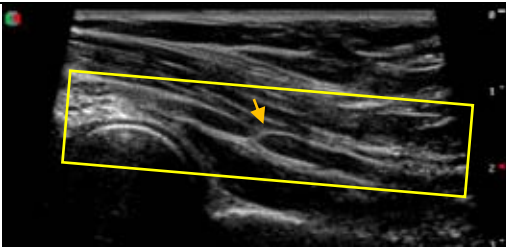
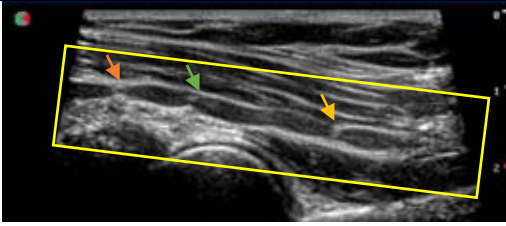
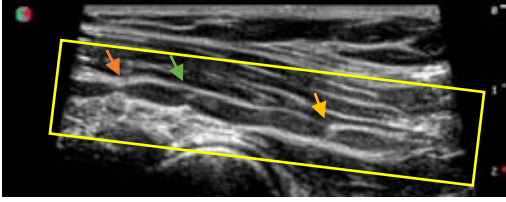
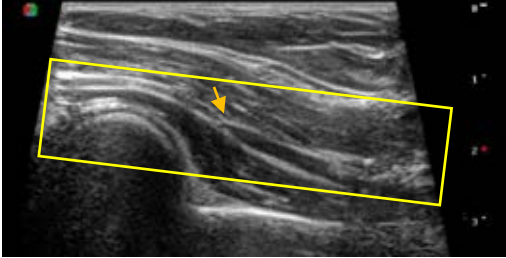
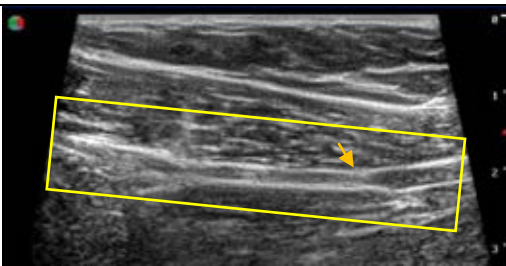
изменения лучевого нерва с появлением множественных участков ФКПН на том же участке нерва.

Диаметр лучевого нерва проксимальнее и дистальнее места констрикции на уровне локтевого сгиба до 57 суток наблюдения варьировал в пределах от 2,5 до 3,3 мм (в сравнении с контралатеральной стороной 3 мм). На 79 день от начала болезни диаметр проксимального и дистального участков нерва составил 3,2/3,1 мм с уменьшением к 278 дню наблюдения до 1,6-1,4 мм² и к 371 дню 1,6/1,3 мм.

При сканировании лучевого нерва через 9 и 15 месяцев от начала болезни на участке интереса обнаружено равномерное уменьшение диаметра нерва, которое в свою очередь приводит к невозможности визуализировать ФКПН. Учитывая определение констрикции как участка сужения минимальной протяженности обнаруженное изменение не может рассматриваться как фокальное изменение нерва.

Таблица 64. Клинико-сонографические изменения у пациентки Е. 29 лет 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	

* Оценка боли в покое.

** Оценка выраженности вызванной боли при надавливании в проекции нерва

EI – Extensor indicis; ECR – Extensor Carpi Radialis, EDC – Extensor Digitorum communis.

*** - Диаметр проксимальнее констрикции/ диаметр дистальнее констрикции.

Таким образом, 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Внутривенное введение иммуноглобулинов человека (ВВИГ) сегодня является основным методом терапии основных форм ДН. В случае наличия эффекта ВВИГ лечение проводится постоянно в течение всей жизни больного, за исключением случаев ОВДП. 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. Пациенты, не получающие терапию в случае с ММН и 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. При динамических ЭМГ исследованиях на фоне лечения для подтверждения улучшения во всех наблюдаемых нами случаях получена клинико-нейрофизиологическая диссоциация, затрудняющая оценку результатов. 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.

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.

ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ

В данной главе представлены результаты клинико-инструментального наблюдения за пациентами с наследственными полинейропатиями.

6.1. Клиническая характеристика пациентов с генерализованными наследственными полинейропатиями.

В группе НМСН 1 типа обследован 31 пациент, из них 27 человек - с аутосомно-доминантным типом наследования (1А+1В) и 17 больных с Х-сцепленным наследованием и 6 больных, верифицированных как НМСН 2А типа. Во всех случаях генетический дефект был верифицирован молекулярно-генетическими методами. В связи с генетически детерминированной причиной болезни оценка возраста начала симптомов нецелесообразна, все пациенты отмечали низкую толерантность к физическим нагрузкам с детства.

Течение патологического процесса для всех пациентов было неуклонно медленно-прогрессирующим с усугублением двигательного дефицита, при этом у пациентов с 2А типом мы наблюдали более раннее появление атрофий в руках и более быстрое нарастание слабости, чем у пациентов с 1А типом. В обеих группах НМСН 1 и 2 типа проксимальные и дистальные мышцы рук и ног были вовлечены в 100% случаев, а также зарегистрировано отсутствие сухожильных рефлексов во всех наблюдаемых случаях. Атрофии были представлены в дистальных мышцах рук и ног, при субъективном осмотре выраженность атрофий у пациентов с НМСН2А типом была выше, чем при АД НМСН1 типа. Наименьшая выраженность атрофий у пациентов с НМСН отмечалась с Х-сцепленным наследованием. Распределение слабости у пациентов исследуемых групп представлено в таблице 65.

Таблица 65. Распределение слабости у пациентов исследуемых групп.

	НМСН2А	НМСН АД	НМСН1Х
Разгибание в локте	4,16	4,76	4,84
Сгибание в локте	4,03	4,71	4,91
Сгибание пальцев	3,12	3,44	3,46
Сгибание запястья	2,80	3,02	3
Разгибание запястья	2,76	3,00	3

Разгибание пальцев	2,52	3,22	3,46
Отведение большого пальца кисти	1,63	3,21	3,92
Противопоставление большого пальца кисти	2,13	3,11	4,5
Разведение пальцев	2,86	3,00	4,76
Приведение большого пальца	2,52	3,00	4,92
Сгибание бедра	3,60	4,84	4,76
Сгибание колена	3,84	4,92	4,11
Разгибание колена	4,84	4,92	3
Подошвенное сгибание стопы	1,72	3	3
Сгибание пальцев стопы	2,68	3	3
Тыльное сгибание стопы	1,72	3,46	3
Разгибание пальцев	1,05	3	3
Средний балл:	2,82±1,02	3,6±0,6*	3,8±0,9**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (U-критерий Манна Уитни)

Таким образом, у пациентов с НМСН2А типа наблюдался достоверно больший неврологический дефицит в сравнении с пациентами с НМСН и АД ($p < 0,05$) и пациентами с НМСН1Х типов ($p < 0,01$). Нами проведен корреляционный анализ между возрастом и выраженностью неврологического дефицита у исследуемых пациентов (табл 66).

Таблица 66. Корреляционный анализ мышечной силы по результатам оценке шкалы MRC и возрастом пациентов на момент обследования.

Вариант neuropatii	Мышечная сила (MRC) баллы			
	Проксимальная группа		Дистальная группа	
	Руки	Ноги	Руки	Ноги
Коэффициент Spearman				
НМСН 2А	0,12	0,24	0,42	0,39
НМСН АД	0,08	0,05	0,20	0,28
НМСН 1Х	0,04	-0,27	-0,09	-0,28

Таким образом, в ходе анализа выявлены тенденция большей зависимости от возраста моторного дефицита в руках у пациентов с НМСН2А типом, при этом у пациентов 1 типа как при аутосомно-доминантном, так и при Х-сцепленном наследовании, такой тенденции зарегистрировано не было. Нами была проведен корреляционный анализ выраженности сенсорного дефицита по шкале НДС у пациентов с НМСН. Результаты представлены в таблице 67.

Таблица 67. Коэффициенты корреляции Spearman для шкалы НДС (баллы) и возрастом пациентов с НМСН2А, НМСН АД и НМСН1Х

Баллы по шкале НДС	НМСН2А	НМСН АД	НМСН 1Х
Средний балл	27,4±8,2	21,2±2,08	23,2±3,12
Максимальное значение	28	24	28
Минимальное значение	20	12	13

При сравнении среднего значения шкалы НДС между отдельными группами не получено достоверных различий, однако обращает на себя внимание значительный и большой по сравнению с НМСН2А разброс минимальных и максимальных значений шкалы в группе НМСН1Х типа. Возможно, что данное обстоятельство связано с характером наследования и включением в выборку как мужчин, так и женщин в группе пациентов НМСН1Х. Корреляция с длительностью течения не рассчитывалась, так как патологическое состояние является врожденным и генетический дефект, определяющий клиническую картину, формируется внутриутробно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сходных клинических проявлениях наследственных нейропатий, сопровождающихся проксимальной и дистальной слабостью, дистальным распределением атрофий, арефлексией с большей выраженностью и ранним появлением симптомов с рук в случае НМСН2 типа и более мягким течением при X-сцепленном течении НМСН 1 типа.

6.2 Характеристика инструментальных методов диагностики у пациентов с наследственными нейропатиями

6.2.1. Результаты электрофизиологических методов исследования

Электрофизиологическое исследование проводилось с целью объективизации вовлечения двигательных и чувствительных волокон. В случае наличия чувствительно-двигательной диссоциации, был выполнен поиск мутаций дистальной спинальной амиотрофии, которые не были включены в это исследование. В соответствии со стандартным протоколом с учетом температурного фактора (температура кожи составляла 34° С)

получены значения СРВ, ДЛ, амплитуда М-ответа, амплитуда сенсорного ответа, а также проведен поиск блоков проведения (БП) с для нервов рук и ног с 2-х сторон.

Суммарные результаты ЭМГ исследования выбранных групп представлены в таблице 68.

Таблица 68. ЭМГ показатели у пациентов с наследственными нейропатиями 1 и 2 типов.

Параметр ЭМГ	НМСН2А (n=6)	НМСН АД (n=27)	НМСН 1Х (n=17)
Амплитуда М-ответа с m. abd. pol. brevis (n.medianus)	0	2,5±1,9	2,5±1,8
ДЛ n.medianus	0	4,8±3,1	3,7±2,1
СРВ n. medianus	0	23,2±9,0	38,2±5,2
Амплитуда М-ответа с m. abd. Hallucis (n.tibialis)	0	1,4±0,1	4,6±0,5
ДЛ n.tibialis	0	6,5±3,2	5,1±3,2
СРВ n.tibialis	0	20,7±6,9	30,1±4,4
Нет М-ответа с m. abd, hallucis (n.tibialis)	100%(n=6)	38,8%(n=7)	-
Отсутствие ПД n.suralis	100%(n=6)	100%(n=18)	100%(n=13)

Примечание: ДЛ - дистальная латентность; ПД - потенциал действия

Таким образом, у всех пациентов с аксональными формами были зарегистрировано отсутствие вызванного моторного ответа при стимуляции нервов рук и ног, при этом у НМСНАД только в 38,8% отсутствовал моторный ответ с n. tibialis. Отсутствие вызванного моторного и сенсорного ответа при стимуляции нервов рук и ног не является специфичным для НМСН 2А типа и может в 38,7% быть представлено при НМСН 1 типа с аутосомно-доминантным типом наследования.

6.2.2 Сонографические изменения ПН при генерализованных наследственных нейропатиях.

Одним из основных УЗ - параметров является площадь поперечного сечения (ППС), анализ которого проведен у пациентов с разными типами НМСН - с 1А, 1В, 1Х и 2А типом.

Анализ средних значений ППС исследованных нервов на разных уровнях у пациентов НМСН с аутосомно-доминантным и Х-сцепленным и аксональным 2А типом наследования представлен в табл. 69.

Таблица 69. Средние значения ППС ($мм^2$) при НМСН и в группе контроля

Уровень измерения выбранных нервов	Демиелинизирующие формы			Аксональные	Контроль (n=44)
	Аутосомно-доминантное наследование		Х-сцепленное наследование	2 А тип (n=)	
	1А тип (n= 16)	1В тип (n=11)	1Х тип (n=17)		
MN2	20,6 <i>p=0,0110*</i>	15,4 <i>p=0,09**</i>	8,8 <i>p=0,964**</i>	7,5 <i>p=0,431**</i>	7,6
MN3	22,9 <i>p=0,0410*</i>	18,6 <i>p=0,046*</i>	12,1 <i>p=0,5543**</i>	6,5 <i>p=0,521**</i>	8,0
UN2	19,4 <i>p=0,043*</i>	10,5 <i>p=0,043*</i>	7,5 <i>p=0,4322**</i>	5,3 <i>p=0,236**</i>	3,9
UN3	22,7 <i>p=0,012*</i>	17,1 <i>p=0,021*</i>	10,9 <i>p=0,8996**</i>	5,1 <i>p=0,634**</i>	6,4
C5	14,7 <i>p=0,032*</i>	9,1 <i>p=0,432**</i>	11,4 <i>p=0,089**</i>	6,3 <i>p=0,711**</i>	5,5
C6	21,9 <i>p=0,051*</i>	24,5 <i>p=0,031*</i>	16,5 <i>p=0,051*</i>	7,3 <i>p=0,821**</i>	8,6
C7	20,1 <i>p=0,047*</i>	19,8 <i>p=0,032</i>	14,6 <i>p=0,3211**</i>	8,3 <i>p=0,744**</i>	9,7
Седалищный нерв	87,1 <i>p=0,044*</i>	72,7 <i>p=0,001*</i>	37,6 <i>p=0,421**</i>	38,2 <i>p=0,533**</i>	40,5
Малоберцовый нерв	31,6 <i>p=0,0012*</i>	23,1 <i>p=0,0356*</i>	12,0 <i>p=0,943**</i>	10,1 <i>p=0,933**</i>	9,4
Большеберцовый нерв	68,8 <i>p=0,001*</i>	37,8 <i>p=0,087**</i>	27,2 <i>p=0,855**</i>	21,2 <i>p=0,910**</i>	24,4

При сравнении средних значений с группой контроля (критерии Хи-квадрат (X^2) для 2-х независимых выборок с нормальным распределением значений признака): * - $p < 0,05$; ** - $p > 0,05$

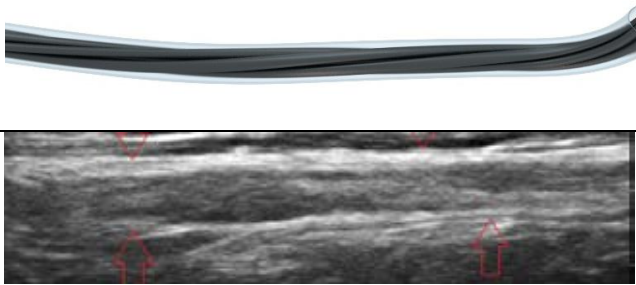
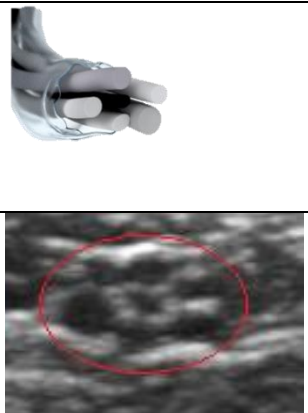
Пример паттернов визуализации срединного нерва на разных уровнях представлен в таблице 70.

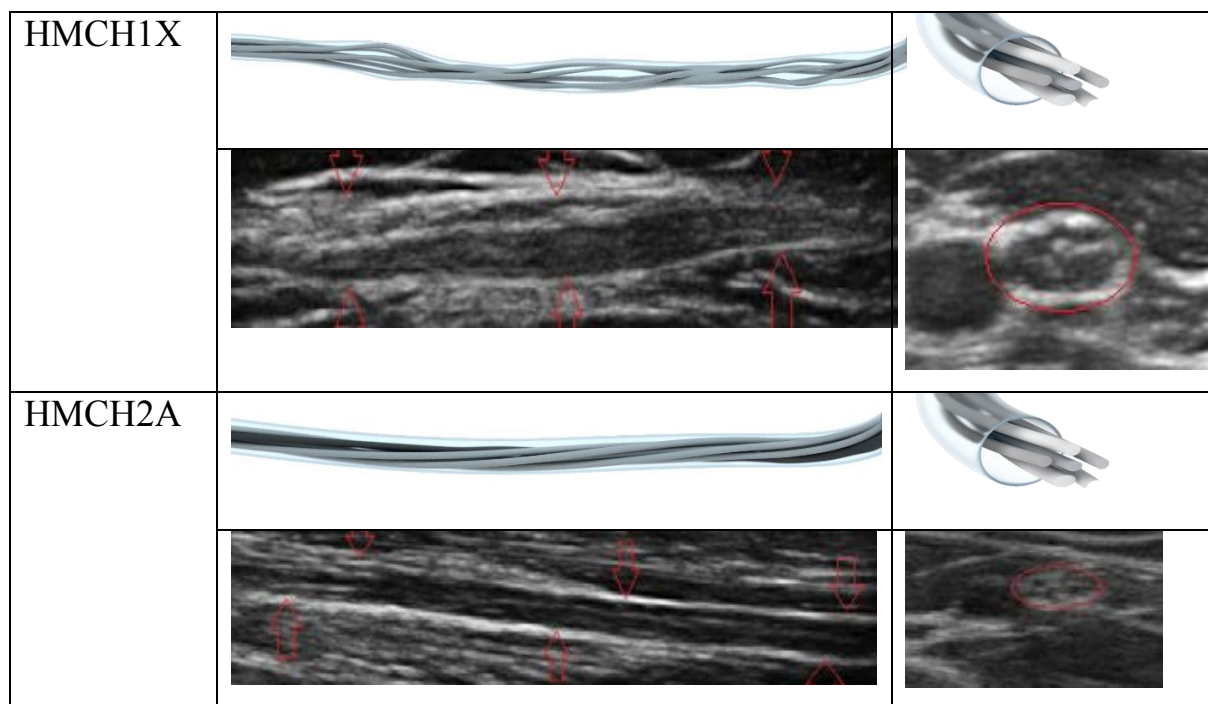
Для пациентов НМСН типа 1А и 1В характерны сходные качественные характеристики изменения ПН: на предплечье нерв имеет округлую форму, с четкой дифференцировкой и равномерным увеличением всех фасцикулов; на плече - нерв также имеет округлую форму, но при этом отмечается неравномерное увеличение гипоэхогенных фасцикулов. При продольном

сканировании на предплечье нерв имеет четкий, ровный внешний контур, сохранную продольную линейную ориентацию фасцикулов; на плече – дифференцировка на фасцикулы стертая, т.е. различить линейную структуру нерва невозможно.

Несмотря на сходство пациентов с 1А и 1В типами НМСН, имеются очевидные различия визуальной структуры между рассматриваемыми группами: при 1А типе имеется упорядоченное расположение увеличенных фасцикулов (по типу «ромашки»); при 1В типе - четко дифференцируемые фасцикулы разного размера располагаются хаотично. Подобный паттерн не наблюдался нами при других формах наследственных нейропатий. Для случаев НМСН 1Х типа, также как для 1А и 1В типов, характерно сохранение округлой формы нерва при поперечном сканировании на всем протяжении. На плече, во всех случаях 1Х типа, выявлено своеобразное изменение структуры нерва по типу «цепочки сосисок» - участки нерва с отдельно увеличенными фасцикулами чередуются с участками нормальной структуры. Изменение по типу «цепочки сосисок» хорошо прослеживается при продольном сканировании – нерв характеризуется чередованием участков сужения-расширения.

Таблица 70. Паттерн изменений нервов при НМСН разных типов (описание в тексте)

Типы НМСН	УЗ-изображение/3d схема	
НМСНАД		



УЗИ спинномозговых нервов (С5, С6, С7) при НМСН 1 типа выявляло однотипное увеличение ППС в сравнении с контролем. Визуальный анализ не выявил качественных характеристик и, тем более, различий между 1А, 1В и 1Х типами НМСН. У пациентов с НМСН2А типом во всех наблюдаемых случаях ППС плечевого сплетения не отличалось от уровня нормальных значений. Все попытки дифференцировать эти состояния по признаку эхогенности оказались неудачными. Эхогенность и васкуляризация нервов была не изменена во всех рассматриваемых случаях

В всех исследованных нервах ног (седалищном, большеберцовом, малоберцовом), по сравнению с контролем выявлено достоверное увеличение средних значений ППС при НМСН 1 А типа. У пациентов с 1В типом достоверно большие значения ППС выявлены для седалищного и большеберцового нервов. При 1Х типе не выявлено достоверного увеличения ППС для всех исследованных нервов. У пациентов с НМСН2А типом ППС всех нервов ног не имело отличий от нормы. Визуальный анализ качественных изменений не обнаружил каких-либо изменений структуры нерва, что не позволило выделить характерных УЗ-паттернов.

Для анализа корреляций у пациентов НМСН 1 типа между величинами ППС, измеренными на разных участках нерва, антропометрическими и нейрофизиологическими параметрами использовался расчет коэффициента корреляции Пирсона (табл. 71).

	MN 1	MN2	MN3	UN1	UN 2	C5	C6	C7
Возраст	0,1643	-0,0923	-0,1841	-0,392	0,1123	0,2145	0,2608	0,1070
Рост	0,2028	0,3862	0,2459	0,0356	0,0385	0,1225	0,0998	-0,0575
Вес	0,0242	0,0075	-0,0036	0,0047	-0,0056	0,0523	0,0477	0,0042
ИМТ	-0,1516	0,2866	0,2596	0,0477	0,0789	0,1236	0,2575	0,0065
Площадь тела	0,0507	-0,0961	0,0010	0,1971	0,1500	0,4774	0,4796	0,1502
СРВ n. Tibialis	-0,2854	-0,3368	-0,3965	-0,295	-0,3321	-0,365	-0,424	-0,1856
СРВ n. Medianus	-0,4335	-0,3885	-0,4563	-0,398	-0,4023	-0,233	-0,310	-0,3358
Амплитуда М-волны АНЛ*	-0,2395	-0,2368	-0,3547	-0,234	-0,2347	-0,357	-0,355	-0,1688
Амплитуда М-волны АРВ**	-0,2789	-0,2336	-0,4003	-0,325	-0,3002	-0,278	-0,400	-0,2114

Таблица 71. Корреляция ППС нерва на разных уровнях, антрометрических характеристик и ЭМГ показателей

Примечание: *АНЛ – m. Abductor hallucis longus; **АРВ -m. Abductor pollicis brevis

При расчете коэффициента корреляции Пирсона, независимо от уровня измерения нерва, не выявлено достоверной корреляции ППС с антропометрическими данными и ЭМГ.

Таким образом, обоснованы различия сонографической структуры нервов при НМСН 1 типа с разным типом наследования - АД и Х-сцепленным. При НМСН с аутосомно-доминантным наследованием ППС увеличивается за счет отдельных фасцикул, без изменения структуры оболочек, преимущественно симметрично. При Х-сцепленной НМСН с доминантным наследованием ППС нерва увеличивается в проксимальных сегментах нерва за счет отдельных фасцикул - характерный паттерн

чередования увеличенных и уменьшенных по величине фасцикул по длиннику нерва. Обнаруженные сонографические изменения – важное дополнением к осмотру и ЭМГ, помогающее в поиске гена кандидата

6.2.3. Транстиретиновая амилоидная нейропатия TTR САП

В ходе исследования нами было проведено семейное наблюдение за пациенткой с верифицированной TTR САП. Данный случай заслуживает отдельного описания ввиду отличной от НМСН клинической картины. Поздней манифестацией симптомов, особенностей течения заболевания.

Клинический случай: Пациентка Ч. 62 лет; до 59 лет считала себя здоровой, вела активный и спортивный образ жизни до 2014 г., когда впервые отметила слабость в стопах - начала спотыкаться и падать. В течение 2-х лет слабость в ногах неуклонно нарастала, появились атрофии мышц стоп, а также присоединились неловкость в кистях и чувствительные нарушения по полиневритическому типу в ногах, появилась сухость слизистой глаз и рта. В 2016 г. без видимых причин - резкое снижение веса на 15 кг в течение 4-х месяцев, снижение аппетита и прогрессирование симптомов полинейропатии. Обследована в связи с подозрением на онкологическое заболевание, которое не было подтверждено. В связи с наличием сухого синдрома осмотрена ревматологом и обследована, включая биопсию слюнной железы. Исключены системные заболевания соединительной ткани, включая синдром Шегрена.

ЭМГ исследование периферических нервов вывило сенсорно моторную аксональную нейропатию с преимущественным поражением ног. Полученные данные были расценены как атипичный вариант дизиммунной нейропатии и в течение 2-х лет последовательно проводилось лечение глюкокортикостероидами (ГКС) в дозе 1 мг/кг веса, плазмаферез и курс ретуксимаба без эффекта. Отсутствие отклика на все попытки лечения при очередной консультации невролога поставило вопрос о характере изменения периферических нервов, что послужило основанием для биопсии икроножного нерва с поиском специфических изменений. Однако результаты

биопсии выявили пролиферацию шванновских клеток без сегментарной демиелинизации, с отрицательной окраской Конго Красным. В ноябре 2017 г. пациентка обратилась в клинику для получения экспертного мнения. При осмотре: самостоятельно не передвигается, вялый парез в руках 3 балла по шкале MRC (Medical Research Council Weakness Scale, MRC - Шкала количественной оценки мышечной силы), плегия в стопах; атрофия мышц стоп и голеней, кистей (рис. 47). Снижение болевой и тактильной чувствительности в конечностях по полиневритическому типу. Сухожильные рефлексы с рук и ног отсутствуют. Сухость слизистой глаз, рта, кожи. Вес 46 кг.

Рисунок 47. Атрофии мышц кисти и стопы у пациентки Ч. 62 года



Стимуляционная ЭМГ подтвердила наличие ранее выявленной аксональной сенсорной и моторной нейропатии нервов рук; с мышц стоп и голени нет моторных ответов. ЭМГ игольчатым электродом в мышцах рук и ног - текущий денервационно-реиннервационный процесс с перестройкой потенциалов двигательных единиц по невритическому типу, спонтанная активность мышечных волокон умеренной выраженности; в дистальных и проксимальных мышцах рук - нейромиотонические разряды.

Наличие прогрессирующей аксональной сенсорной и моторной полинейропатии, отсутствие ответа на все использованные способы лечения,

учитывая эпизод резкой потери веса, несмотря на результаты биопсии слюнной железы и икроножного нерва был предположен диагноз амилоидной полинейропатии в результате мутации в гене TTR.

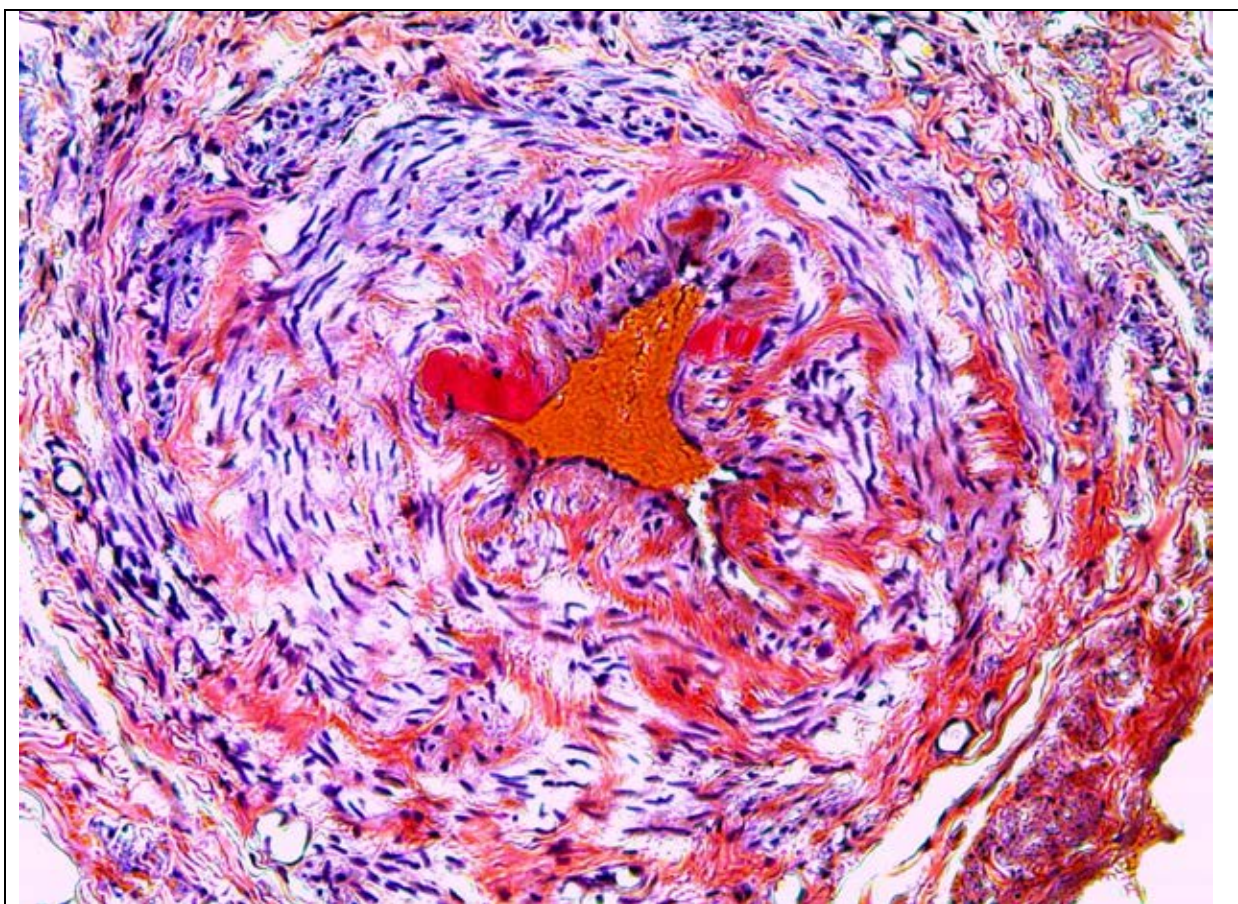
Дополнительным основанием для предположения о наличии у пациентки TTR амилоидоза были результаты ранее проведенных обследований, представленных в выписке из стационаров. В 2016 г. при ректороманоскопии выявлено утолщение стенки прямой кишки; при эхокардиографии (ЭХОКГ) обнаружена концентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) без гипертонической болезни у пациентки. В заключении биопсии слюнной железы были описаны некрозы железистой ткани, сделан вывод о наличии хронического сиалоаденита. Анализ ДНК выявил мутацию Phe53Leu в гене TTR.

Дочь пациентки 36 лет и сын 32 лет, считают себя здоровыми, не предъявляют жалоб, при осмотре и по данным ЭМГ обследования не выявлено признаков и симптомов болезни. Анализ ДНК выявил аналогичную мутацию только у сына. У обсуждаемой пациентки биопсия, направленная на поиск возможного этиологического фактора, проводилась дважды, причем из разных тканей. Отсутствие признаков аутоиммунного воспаления, отложений амилоида в образцах тканей, вовлеченных в процесс (слюнной железы и икроножного нерва) определили мнение об отсутствии дизиммунного процесса или амилоидной нейропатии, переведя диагноз в категорию идиопатической полинейропатии.

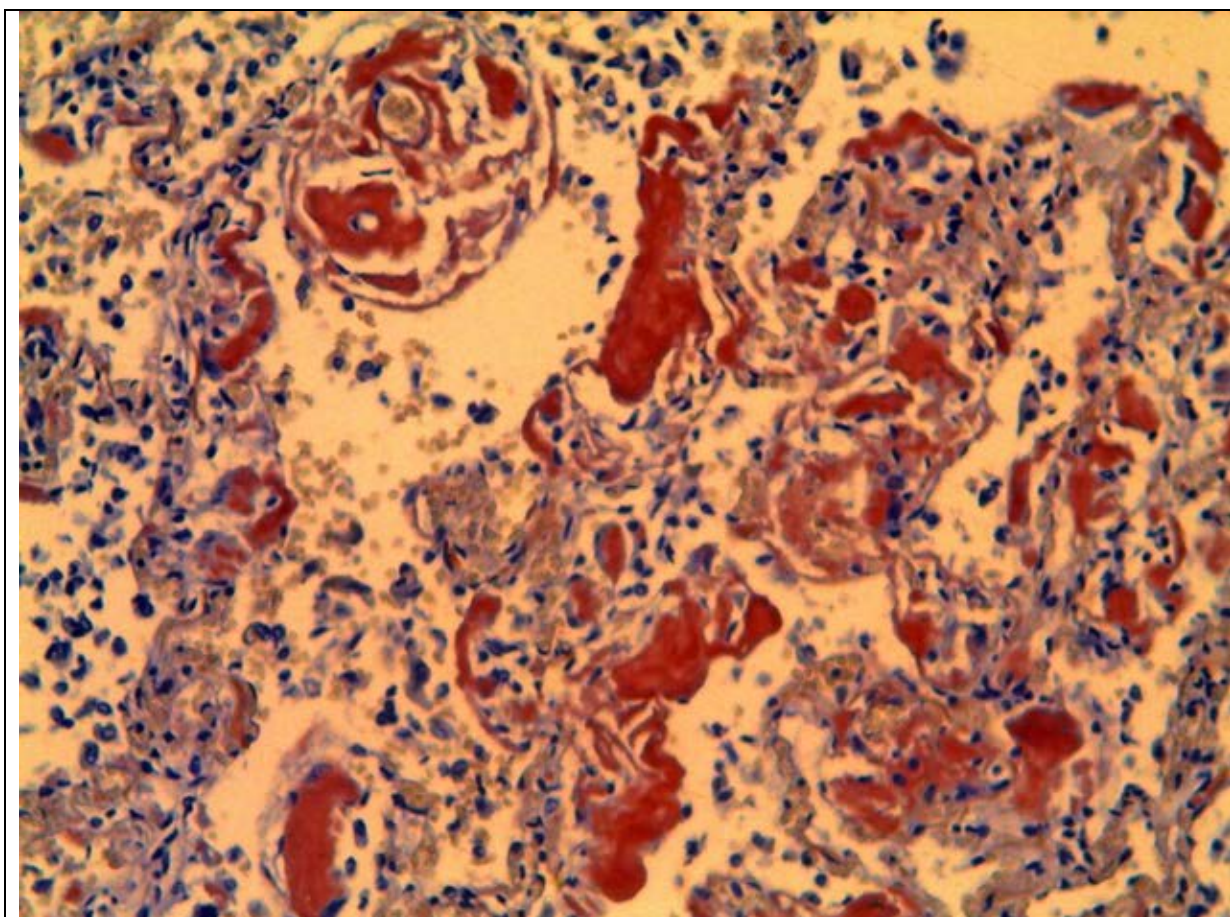
В диагностическом поиске не был учтен факт, что отсутствие отложений амилоида не является основанием для отрицания диагноза. Несмотря на полученное подтверждение предполагаемого диагноза TTR амилоидоза мы сочли целесообразным обратиться за получением еще одного независимого мнения относительно отсутствия депозитов амилоида в биоптате икроножного нерва при том, что морфологическое исследование подтвердило поражение нервных волокон. При дополнительном

исследовании биоптата в стенке сосуда и соединительной ткани обнаружены отложения амилоида (рисунок 48 А и Б).

Рисунок 48. Отложение амилоидного белка у пациентки Ч. 62 года



А. Отложение амилоида в стенке сосуда окрашиваемого конго рот. X200.



Б. Отложение амилоида по ходу коллагеновых волокон в соединительной ткани и стенках мелких сосудов. Окраска по конго рот, х100.

При проведении УЗ-исследования периферических нервов у пациента с 1 стадии болезни в сравнении с носителями и с группой контроля выявлены следующие изменения количественных показателей (Таб 72).

Таблица 72. Сравнение сонографических показателей у пациента с 1 и 0 стадиями болезни.

Уровень	TTR (0 стадия)	TTR (1 стадия)	Контроль
	Правая / левая сторона		
MN2	5,2/5,9	6,2/5,3	5,2
MN3	12,7/11,3	18,9/10,2	6,4
UN2	7,5/8,5	5,3/7,2	4,3
UN3	15,2/10,2	7,2/8,2	7,2
C5	6,5/7,5	12,1/10,1	6,2
C6	15,2/11,2	19,2/12,2	7,5

C7	12,1/10,1	13,1/8,4	7,3
Седалищный нерв	62,1/59,2	74,1/65,2	43,1
Малоберцовый нерв	15,2/13,2	17,7/14,2	9,8
Большеберцовый нерв	22,4/18,1	23,1/27,1	24,1

Таким образом, исходя из результатов таблицы обнаружено, что у пациентов с ГТР изменения периферических нервов были более выражены, с максимальными различиями на уровне С6, проксимальных отделов срединных и локтевых нервов.

Таким образом, диагноз ГТР амилоидоза является диагностической проблемой во всем мире. На первый план среди причин задержки правильного диагноза выходят малая информированность и отсутствие настороженности врача. Наличие даже минимальных изменений в двух и более системах у пациента с необъяснимой полинейропатией требует проведения ДНК исследования, несмотря на отрицательный результат биопсии тканей. Метод УЗИ выявляет неспецифические изменения ППС преимущественно на уровне С6 спинномозгового нерва и в проксимальных отделах срединного и локтевого нервов.

6.3. Клинико-инструментальные особенности наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС).

В нашей серии осмотрено 9 генотипированных пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС), среди которых пятеро взрослых пациентов и четверо детей. Все пациенты имели обнаруженную молекулярно-генетическими методами делецию в гене PMP22, точковых мутаций обнаружено не было. Общая характеристика исследуемых пациентов приведена в таблице 73.

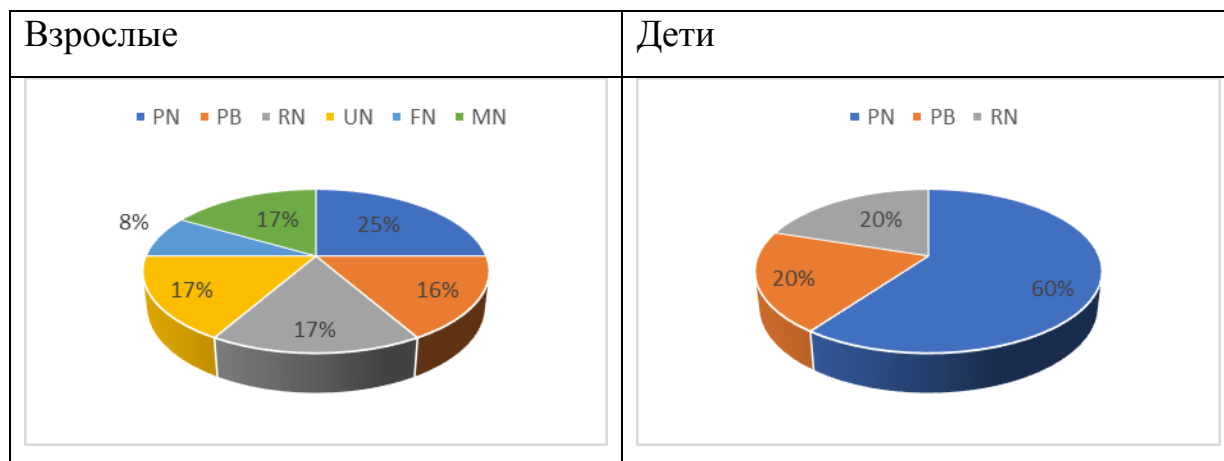
Таблица 73. Общая характеристика пациентов с делецией в гене PMP22.

Фам./Возраст/ пол	Нерв	Кол-во эпизодов	Длительность Эпизодов	Восстановление	Семейная история
ВЗРОСЛЫЕ					
П/27/м	PN, PB,	4	От 2 до 40 дней	Неполное (PB);	По

	MN, RN			Полное (PN, MN, RN)	материнской линии
П./50/м	PB, FN, PN, MN	Множ	2-3 дня (PB, PN) 1 мес (FN)	Полное	Нет
С/35/ж	UN	2	1 день	Полное	По материнской линии
К/27/ж	PN, UN, MN	3	21 день	Полное	Нет
С/37/м	RN	1	60 дней	Не полное	Нет
ДЕТИ					
Р/7/м	PN	1	30 дней	Полное	Нет
Т/13/м	PB	1	40 дней	Полное	Нет
С/9/м	PN	1	23 дня	Полное	Материнская линия
М/11/ж	PN, RN	2	15 дней	Полное	Нет
PN – малоберцовый нерв; PB – Плечевое сплетение; MN – срединный нерв; RN – лучевой нерв; UN – локтевой нерв, FN – лицевой нерв					

Таким образом, у взрослых пациентов с выявленной делецией в гене RMP22 только в 20%(n=1) в анамнезе наблюдался единственный эпизод компрессионной нейропатии (лучевой нерв), в остальных случаях были повторные эпизоды. У детей в трех случаях единственный эпизод компрессионной нейропатии и в одном повторный с вовлечением лучевого нерва и плечевого сплетения, при этом у всех наблюдаемых нами детей было полное восстановление моторного и сенсорного дефицита. У взрослых в 40%(n=2) оставались резидуальные изменения в виде остаточной слабости в иннервируемой мускулатуре. Максимальный срок восстановления был до 60 суток у взрослых и 40 дней в группе детей (случай компрессии плечевого сплетения после наркоза). Частота вовлеченных нервов у взрослых и детей представлена в таблице 74.

Таблица 74. Частота вовлеченных нервов у взрослых и детей



Таким образом, у взрослых за счет большего числа пациентов в выборке наблюдалось большее число заинтересованных нервов. Во всех случаях эпизод компрессии, сопровождался плегией (M0) в соответствующих зонах иннервации с последующим полным восстановлением или сохранением менее выраженного двигательного дефицита.

Электрофизиологические изменения были представлены БП, дисперсией проксимального моторного ответа, снижением амплитуды проксимального и дистального моторного ответа с исследуемого нерва или локальной демиелинизацией в анатомически узком месте. Частота электрофизиологических феноменов в зависимости от вовлекаемого нерва представлена в таблице 75.

Таблица 75 Частота электрофизиологических изменений при ННСПС.

	Блок проведения	Дисперсия моторного ответа	Снижение амплитуды моторного ответа	Локальная демиелинизация
	% (n)			
PB (n=3)	33,3(1)	-	66,4(2)	-
PN (n=5)	40(2)	40(2)	-	20(1)
RN (n=3)	66,4(2)	-	33,3(1)	-
UN (n=2)	50(1)	-	-	50(1)
MN (n=2)	-	-	-	100(2)

Всего (n=15)	40(6)	13,3(2)	20(3)	26,6(4)
PN – малоберцовый нерв; PB – Плечевое сплетение; MN – срединный нерв; RN – лучевой нерв; UN – локтевой нерв, FN – лицевой нерв				

Таким образом, в 40% случаев был выявлен блок проведения, в 26,6% локальная демиелинизация, в остальных случаях в 20% и 13,3% снижение амплитуды моторного ответа и дисперсия моторного ответа. В одном из наблюдаемых нами случаев на фоне электрофизиологических изменений в клинически значимом нерве была обнаружена демиелинизация во всех остальных исследуемых нервах, не изменяющаяся при согревании конечности (CPB n. tibialis 32 м/с; n. medianus 39 м/с), что было расценено нами как сопутствующая демиелинизирующая полинейропатия. При проведении МРТ с контрастным усилением накопления контраста плечевым сплетением обнаружено не было.

По результатам ультразвукового исследования обнаружено локальное увеличение ППС 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 76.

Таблица 76. Сонографическая характеристика исследуемых больных.

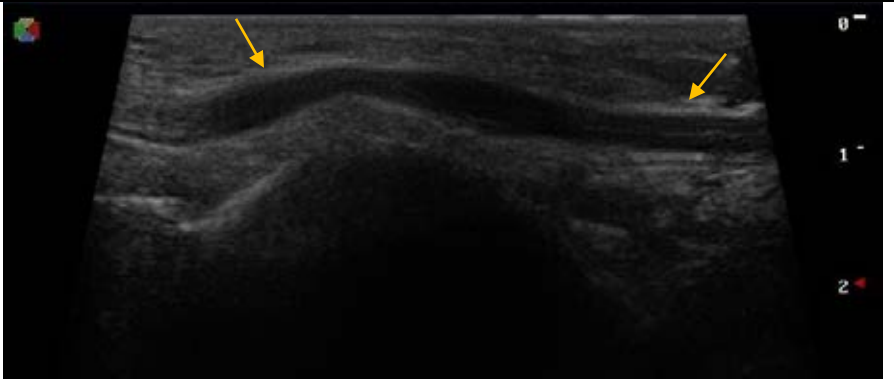
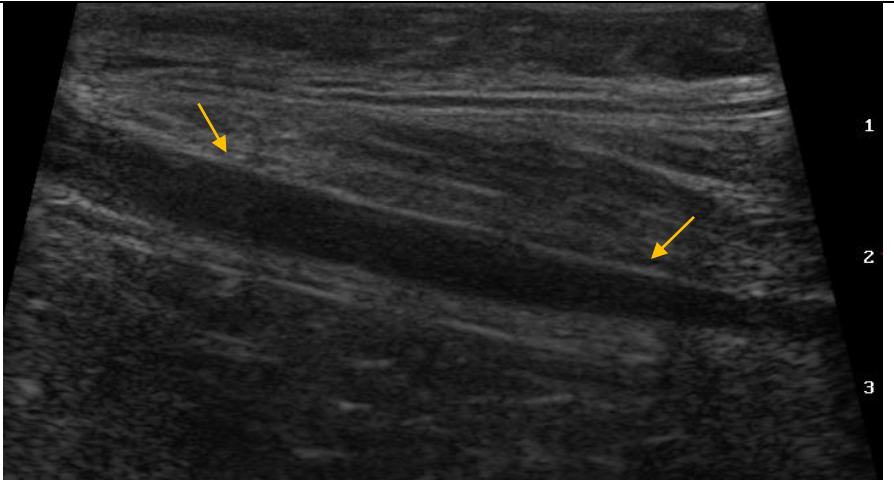
Уровень	ППС мм ²	Эхогенность	Комментарий
PB (n=3)	C5 – 13/7/5 C6 – 11/9/7 C7 – 9/11/10	Не изменена	Стволы плечевого сплетения в межлестничном и костоклавикулярном промежутках
PN (n=5)	14 [12:19]	Снижена	Гипоэхогенное утолщение общего малоберцового нерва с уровня подколенной ямки, без дифференцировки на фасцикулы
RN (n=3)	8/12/11	Не изменена	На уровне средней трети плеча до бифуркации на поверхностную и глубокую ветви
			От проксимального утолщения на

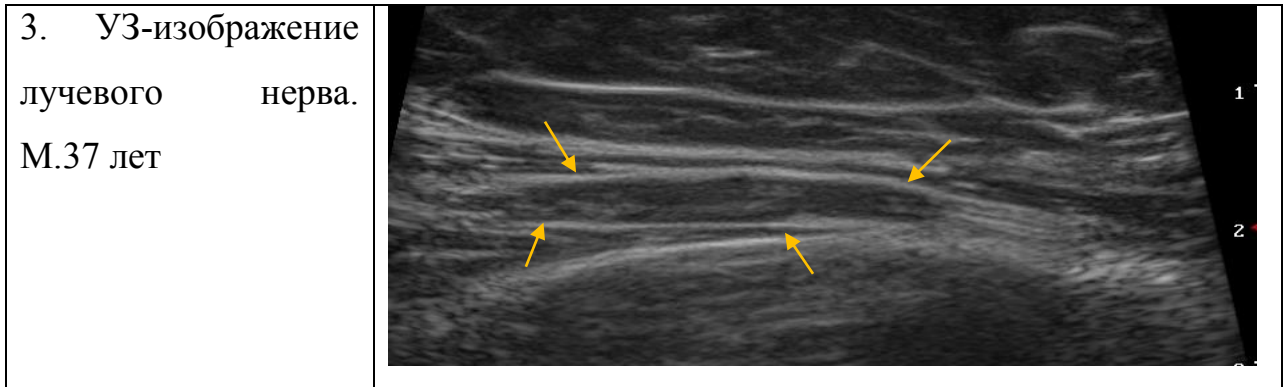
UN (n=2)	14/18	Снижена	уровне кубитального канала до уровня ножек FCU
MN (n=2)	14/23	Не изменена	В среднем сегменте карпального канала до общего удерживателя сгибателей запястья

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

В качестве примера приведено УЗ-изображение локтевого нерва у генотипированного пациента с делецией в гене PMP22 (рис 47).

Рисунок 49. УЗ-примеры пациентов с делецией в гене PMP22.

1. Уз-изображение локтевого нерва у пациента 35 лет	
2. Уз-изображение малоберцового нерва 27 лет	



Таким образом, у пациентов с делецией в гене RMR22, в ходе анализа полученных данных обнаружены фокальные изменения ПН, выходящие за пределы анатомически узких каналов. В редких случаях (11,1%) обнаружены генерализованное мягкое увеличение ППС не превышающих 30% от границы нервов в сочетании с фокальным утолщением нерва в анатомически узком месте.

6.4. Дифференциальный диагноз наследственных нейропатий с интраневральными периневромами (локальные гипертрофические мононейропатии)

При рассмотрении случаев дифференциальной диагностики ННСПС и НМСН 1 и 2 типа представлено описание 5 случаев с выявленной локальной гипертрофической мононейропатией (периневринома). При этом диагноз устанавливается на характерных патоморфологических, клинических, ультраструктурных особенностях, которые могут быть клинически неправильно расценены как проявление наследственной и/или дизиммунной полинейропатии. Отличительной особенностью при дифференциальной диагностике с наследственными нейропатиями было, несомненно, являлась асимметричность клинической картины. Клиника может быть похожа на ННСПС. В ходе нашего исследования диагноз был подтвержден на основании патоморфологической картины и нашей целью было описание клинических особенностей без выделения типов периневрином. Клиническая характеристика приведена в таблице 77.

Таблица 77. Общая характеристика исследуемых пациентов с ИП.

Признак	Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4	Случай 5
Возраст	7 лет	9 лет	3 года	23 года	19 лет
Пол	♂	♂	♀	♀	♂
Вовлеченный нерв	Седалищный	Локтевой	Седалищный	Лучевой	Седалищный
Сторона	Левая	Левая	Правая	Правая	Левая
Длительность наблюдения	1,5 года	3 года	6 мес	1 год	1 год




Во всех представленных случаях клиническая картина складывалась из медленно-прогрессирующей безболевогой мононейропатии с наличием атрофий коротких мышц, уменьшение размера пораженной конечности, ослабление сухожильных рефлексов. Время начала развития заболевания не имеет четко установленной границы. Выраженность двигательных нарушений представлена в таблице 78.



Таблица 78. Результат осмотра пациентов с перинеринемой

№	Нерв	Возраст	Длительность болезни	Асимметрия конечности	Сухожильные рефлексy	Чувствительные нарушения
1	СН	7 лет	3 года	+	+	-
2	ЛН	9 лет	1 год	-	+	+
3	СН	3 года	2 года	+	-	-
4	ЛчН	23 года	5 лет	-	+	-
5	СН	19 лет	7 лет	+	-	-

Таким образом, выраженность пареза варьировала от легко выраженных нарушений до глубокого вне зависимости от вида нерва, возраста, пола. Асимметрия размеров конечности выявлена во всех наблюдениях без сколь значимых различий (рис. 50). Все случаи были без болевые.

Рисунок 50. Фотография случаев с ИП.

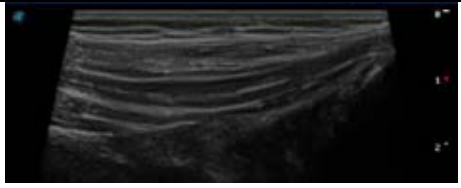

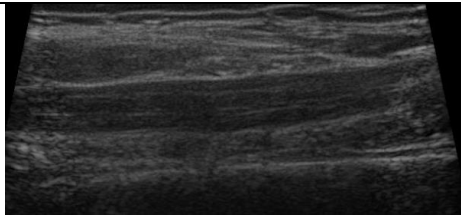
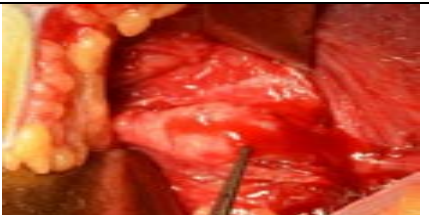
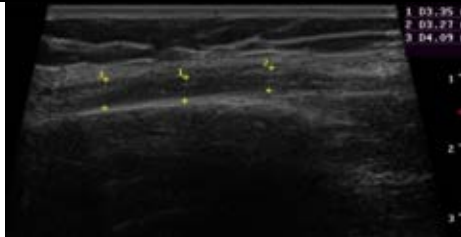

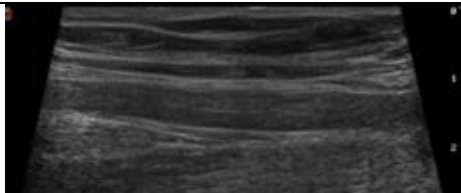
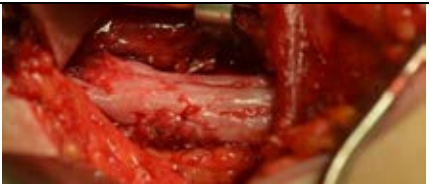
№ случая, шкала MRC	Фотография конечности										
<p align="center">Случай 1.</p> <p align="center">(Левый седалищный нерв. К. 7 лет).</p> <p>Шкала MRC</p> <table border="1" data-bbox="228 499 710 611"> <thead> <tr> <th>EDB</th> <th>TA</th> <th>EPL</th> <th>GM</th> <th>BF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	EDB	TA	EPL	GM	BF	5	5	5	4	5	
EDB	TA	EPL	GM	BF							
5	5	5	4	5							
<p align="center">Случай 2</p> <p align="center">(Левый локтевой нерв. Б. 9 лет)</p> <p>Шкала MRC</p> <table border="1" data-bbox="228 902 710 1014"> <thead> <tr> <th>FCU</th> <th>ADM</th> <th>APB</th> <th>FDS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	FCU	ADM	APB	FDS	4	2	3	5			
FCU	ADM	APB	FDS								
4	2	3	5								
<p align="center">Случай 3</p> <p align="center">(правый седалищный нерв, С. 3 года)</p> <p>Шкала MRC</p> <table border="1" data-bbox="228 1417 710 1529"> <thead> <tr> <th>EDB</th> <th>TA</th> <th>EPL</th> <th>GM</th> <th>BF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	EDB	TA	EPL	GM	BF	2	2	1	4	5	
EDB	TA	EPL	GM	BF							
2	2	1	4	5							

<p align="center">Случай 4</p> <p>(правый лучевой нерв, С. 23 года)</p> <p>Шкала MRC</p> <table border="1" data-bbox="228 320 710 436"> <tr> <td>TB</td> <td>BR</td> <td>EDC</td> <td>EPL</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> </table>	TB	BR	EDC	EPL	5	4	3	2			
TB	BR	EDC	EPL								
5	4	3	2								
<p align="center">Случай 5</p> <p>(левый седалищный нерв, М. 19 лет)</p> <p>Шкала MRC</p> <table border="1" data-bbox="228 947 710 1064"> <tr> <td>EDB</td> <td>TA</td> <td>EPL</td> <td>GM</td> <td>BF</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </table>	EDB	TA	EPL	GM	BF	5	5	5	4	5	
EDB	TA	EPL	GM	BF							
5	5	5	4	5							

Сонографическое и макроскопическое сопоставление измененной структуры нерва в представленных случаях дано в таблице 79.

Таблица 79. Макроскопическое и сонографическое сопоставление ПН в представленных случаях.

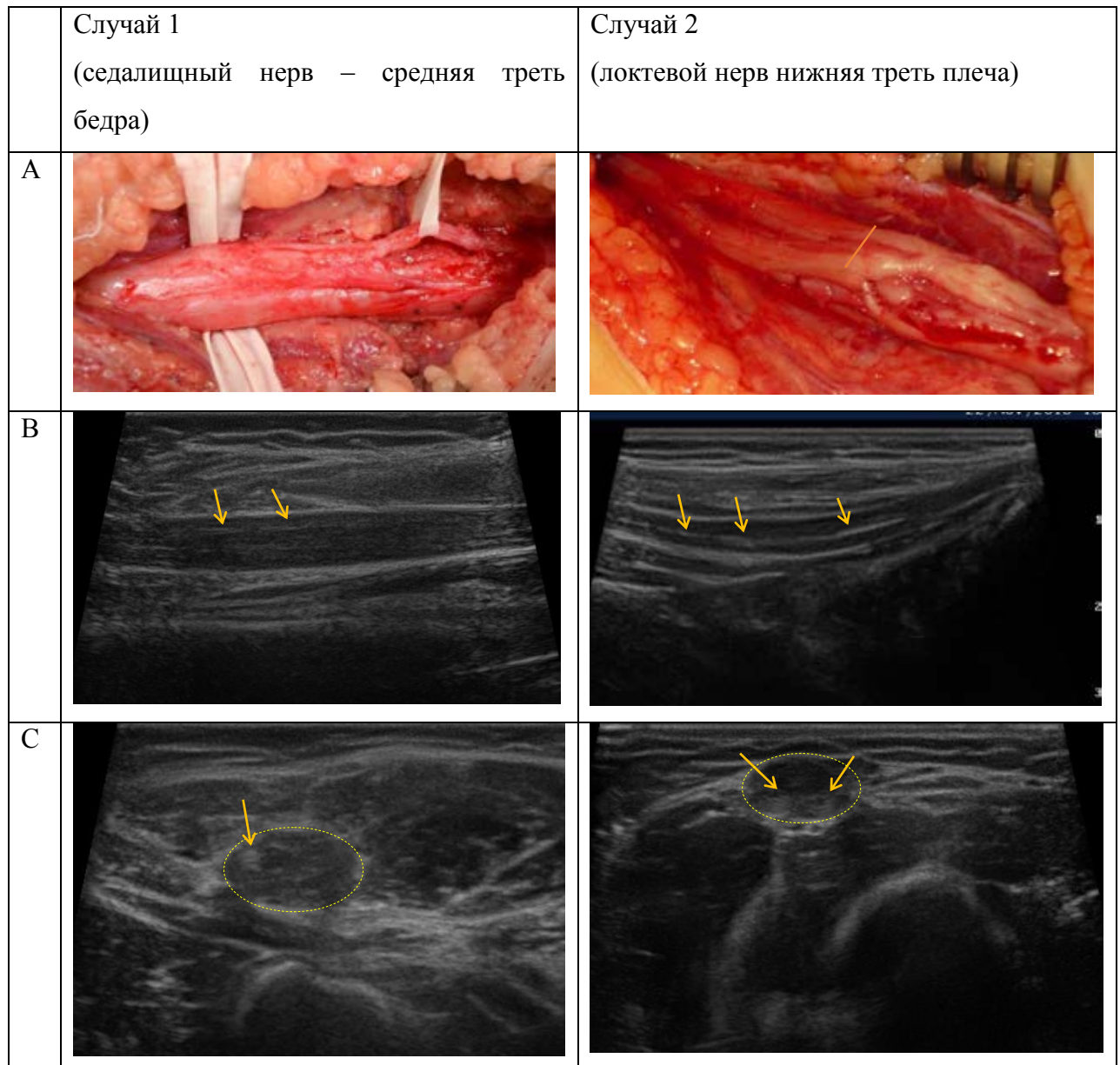
Случаи	УЗИ сканирование	Макроскопическая картина
<p align="center">Случай 1.</p> <p align="center">(Левый седалищный нерв. К. 7 лет).</p>		

	ППС S седалищный нерв – 201 мм ² Протяженность – 230 мм.	
Случай 2 (Левый локтевой нерв. Б. 9 лет)		
	ППС Левый локтевой нерв – 95 мм ² , Протяженность – 170 мм	
Случай 3 (правый седалищный нерв, С. 3 года)		
	ППС – 140 мм ² , протяженность 190 мм	
Случай 4 (правый лучевой нерв, С. 23 года)		
	ППС – 23 мм ² , протяженность – 140 мм	
Случай 5 (левый седалищный нерв, М. 19 лет)		
	ППС – 88 мм ² , протяженность 240 мм.	

В наших наблюдениях не прослеживается тенденции зависимости между величиной ППС, протяженностью ИП с выраженностью моторного дефицита по шкале MRC, однако это требует уточнения на большем объеме выборки. При продольном сканировании участка утолщения визуализированы гиперэхогенные линии на однородном гипозэхогенном фоне. Нами проведено сопоставление УЗ-картины с результатами осмотра нерва во время оперативного вмешательства. При интраоперационном наблюдении в двух наблюдаемых нами случаях, после удаления внешней

оболочки нерва удалось различить один или несколько плотных пучка, не имеющих вызванного моторного сокращения на прямую электрическую стимуляцию. Мы предполагаем, что участок увеличенной эхогенности, по результатам УЗИ, соответствует обнаруженному плотному тяжу в составе нерва (рис. 1). На примере представленных случаев не прослеживается убедительной зависимости моторного дефицита и выраженностью гиперэхогенного компонента в составе нерва (случай 3 и 5 – седалищный нерв при разной выраженности моторного дефицита имеют одинаковую представленность гиперэхогенного компонента в нерве)

Рисунок 51 Сопоставление между интраоперационным изображением нерва после вскрытия оболочек и УЗ-изображением



А – интраоперационная фотография участка нерва после вскрытия внешней оболочки нерва

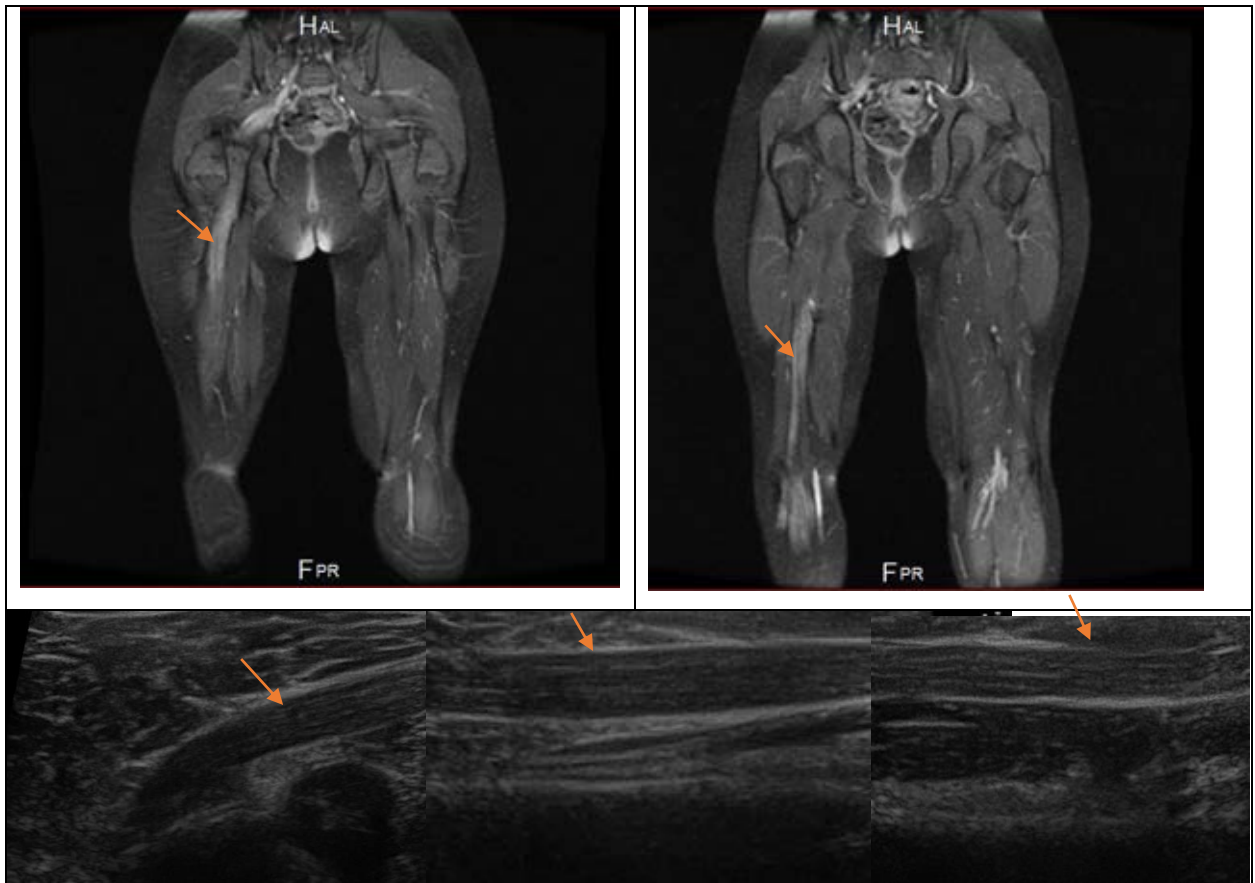
В – продольное сканирование нерва

С – поперечное сканирование нерва

Оранжевая стрелка – участок увеличенной эхогенности в структуре нерва

Интересно, что МРТ не позволяет дифференцировать измененный участок нерва и идентифицирует только факт луковичного утолщения нерва (рис 52), что позволяет рассматривать метод УЗИ более выгодным, с точки зрения оценки распространенности поражения, числа вовлеченных нервов, наличие в нерве гиперэхогенного компонента.

Рисунок 52. Сопоставление МРТ и панорамного УЗ-сканирования правого седалищного нерва у ребенка 3х лет (случай 3)

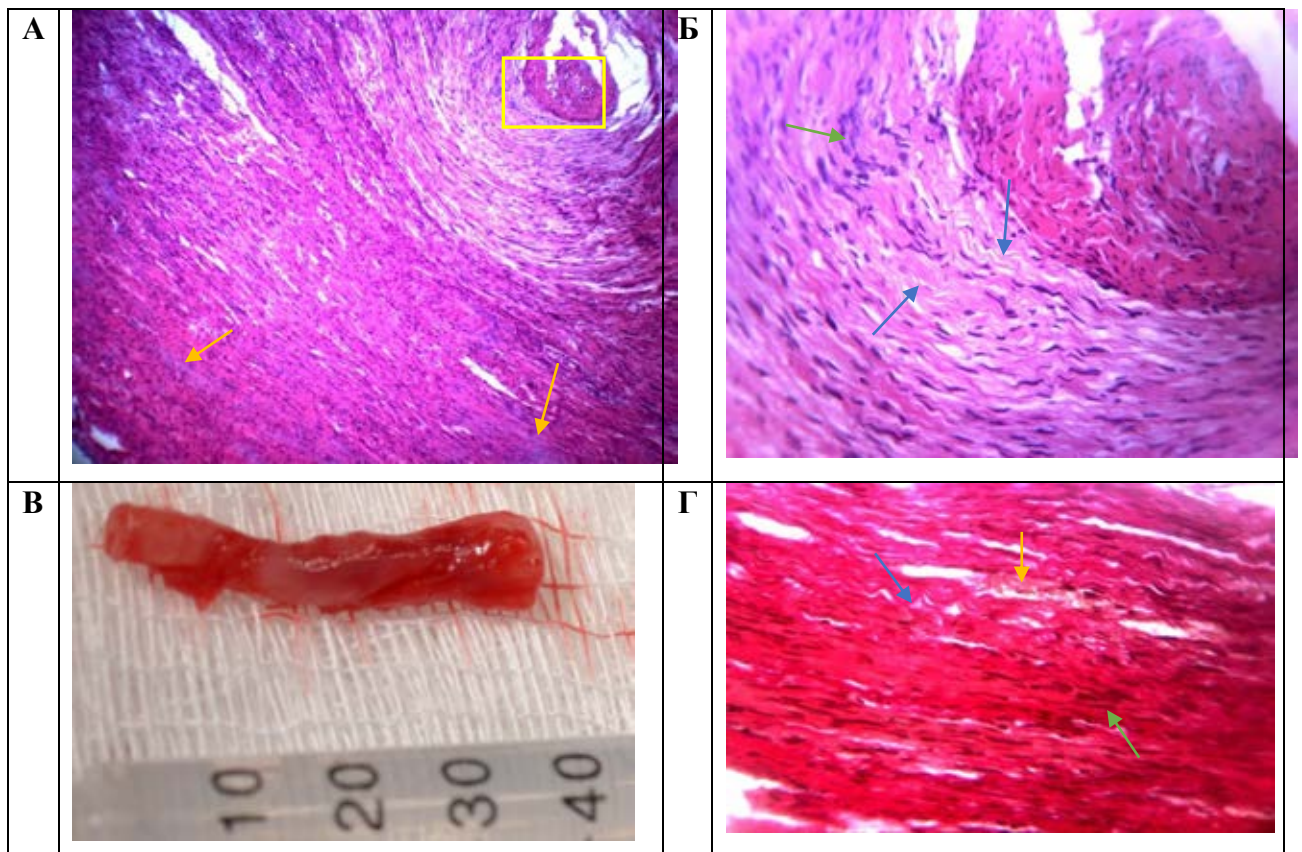


Панорамное УЗ-сканирование периневриномы седалищного нерва (случай 3)

При патоморфологическом исследовании участка уплотнения обнаружены фибрированные коллагеновые волокна, ориентированные продольно, волнообразно, среди которых располагаются большое число

веретеновидной и волнистой формы клеток без плеоморфизма и гиперхромии ядра. В непосредственном контакте с ними были обнаружены нервные волокна. Обращал на себя внимание участок низкой клеточной плотности с преобладанием гиалиновой стромы, в которой находились вытянутые кровеносные сосуды с тонкой соединительнотканной оболочкой (рис 53). При окрашивании по Ван Гизону обнаружены фуксинофильные извитые коллагеновые волокна с участками фиброзира. Указанная гистологическая картина соответствует ИП.

Рисунок 53. Патоморфологическое исследование седалищного и локтевого нервов.



А – окрас Гематоксилин-Эозин x 150; Б – окрас Гематоксилин-Эозин x 300
В – макрофотография образца плотного тяжа; Г – окрас по Ван Гизону x 300
(Пояснение в тексте)

Синяя стрелка – коллагеновые волокна

Желтая стрелка – участки фиброза

Зеленая стрелка – периневральные клетки

В ходе динамического наблюдения за представленными случаями не было отмечено изменение клинической картины – пациенты имели

стабильный балл по шкале MRC в течение 1 года наблюдения. Ухудшений состояния после проведенного оперативного вмешательства не отмечено.

Таким образом, ультразвуковое исследование ПН является доступным информативным, безопасным методом диагностики ИП. Пациенты с картиной асимметрией одной из конечностей, неспецифическим снижением амплитуды моторного ответа одного нерва с картиной атрофий мышц, иннервируемых этим нервом, должны быть направлены на ультразвуковое исследование нервов на предмет выявления новообразования. Дифференциальный диагноз проводится в отношении дизимунных и наследственных полиневропатий, локальных Шваном и нейрофибром. Окончательное заключение определяется путем патоморфологического и иммунологического исследования.

6.5. Чувствительность и специфичность метода УЗИ при наследственных нейропатиях.

Расчет проведен аналогичным образом, как и при ДН. Суммарные результаты представлены в таблице 80.

Таблица 80. 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%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: В ходе наблюдения обнаружены схожие клинические проявления наследственных нейропатий, сопровождающихся проксимальной

и дистальной слабостью, дистальным распределением атрофий, арефлексией с большей выраженностью и ранним появлением симптомов с рук в случае НМСН2 типа и более мягким течением при X-сцепленном течении НМСН 1 типа. Электрофизиологические изменения характеризовались отсутствием моторного и сенсорного ответа во всех наблюдаемых случаях НМСН2А типа и 38% случаев НМСН 1АД типом.

Проведенный анализ количественных (ППС нервов рук на разных уровнях, ног и спинномозговых нервов) и качественных сонографических характеристик (выделенных УЗ-паттернов) изменений у пациентов НМСН с разным типом наследования показал, что имеется достоверное увеличение ППС срединного и локтевого нервов относительно нормы, с бóльшим значением при аутосомно-доминантном типе наследования; выявлены разные УЗ-паттерны изменений периферических нервов рук, характерные для рассматриваемых вариантов НМСН.

Правомерность использования качественных характеристик требует дополнительного статистического обоснования с привлечением большего числа пациентов и независимой оценки паттернов другими исследователями; при исследовании С5, С6, С7 спинномозговых нервов увеличение ППС отмечено для всех трех нервов при 1А типе; С6, С7 – достоверно увеличивается при 1В типе; при 1Х типе достоверно увеличивается только С6 спинномозговой нерв. Это делает необходимым включение этих нервов в обязательный протокол обследования пациентов с подозрением на наличие НМСН.

У пациентов с обнаруженной делецией в гене PMP22 обнаружены стойкие фокальные изменения ППС клинически вовлеченных нервов, выходящие за пределы анатомически узких каналов. В 11% обнаружены генерализованные изменения ППС всех исследуемых нервов.

ТТР САП должна быть заподозрена при наличии прогрессирующей сенсорной и моторной нейропатии в сочетании с одним или несколькими следующими признаками: отягощённый наследственный анамнез по

нейропатии, симптомы дисфункции вегетативной нервной системы, кардиальная патология, манифестация болезни с гастроинтестинальных проявлений, необъяснимая потеря веса, двусторонний синдром карпального канала, почечная недостаточность, помутнение стекловидного тела. По результатам УЗИ исследования обнаружены фокальное увеличение ППС, преимущественно проксимальных отделов длинных нервов рук и малоберцовых нервов, а также спинномозговых нервов плечевого сплетения.

В случае обнаружения врожденной асимметрии нижней конечности необходимо проводить УЗ скрининг седалищного нерва, верхней конечности – срединного, локтевого или лучевого нервов на предмет интраневральной периневриномы (локальной гипертрофической мононейропатии). В случае безболевого течения имеет благоприятный прогноз.

ГЛАВА 7 АНАЛИЗ ПЕРВИЧНЫХ (НАПРАВИТЕЛЬНЫХ) ДИАГНОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

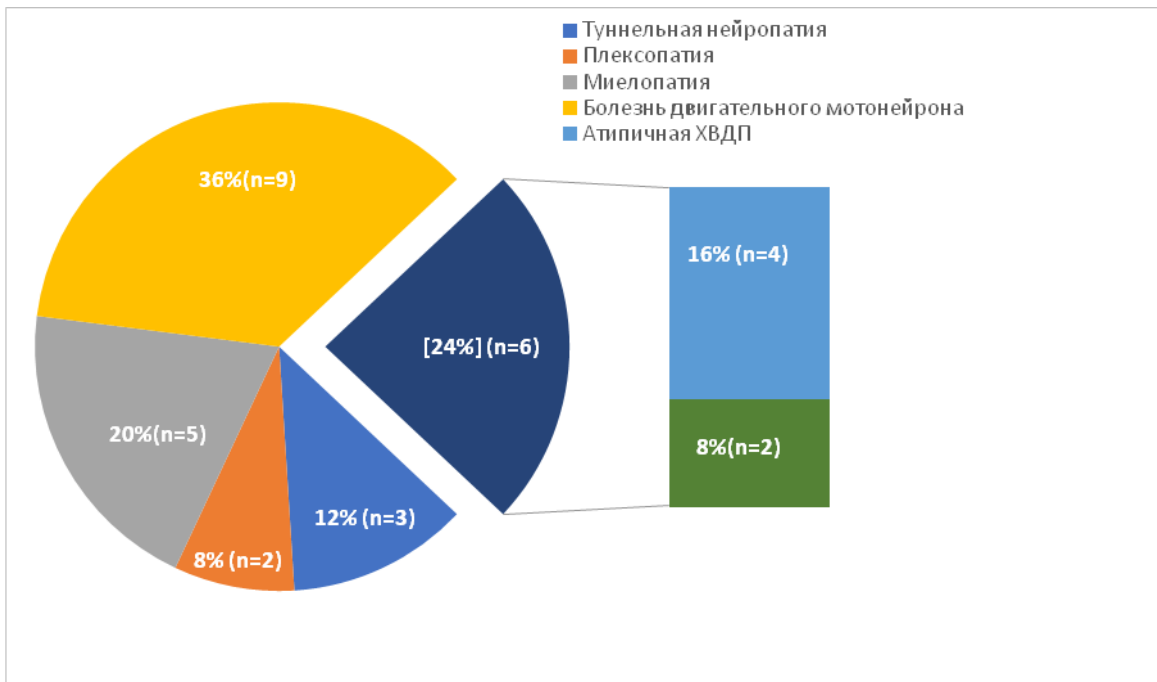
В данной главе проведен анализ первичных направительных диагнозов у пациентов с исследуемыми формами полинейропатий, а также основные клиничко-инструментальные характеристики

4.1. Структура предварительных диагнозов у пациентов исследуемых групп

В ходе исследования было проведено сопоставление предварительных и клинических (окончательных) диагнозов у пациентов исследуемых групп. Предварительный диагноз основан на результатах стандартного неврологического обследования, сбора анамнеза, электрофизиологического исследования. Ультразвуковое исследование ПН по разработанному протоколу при первичном осмотре не проводилось.

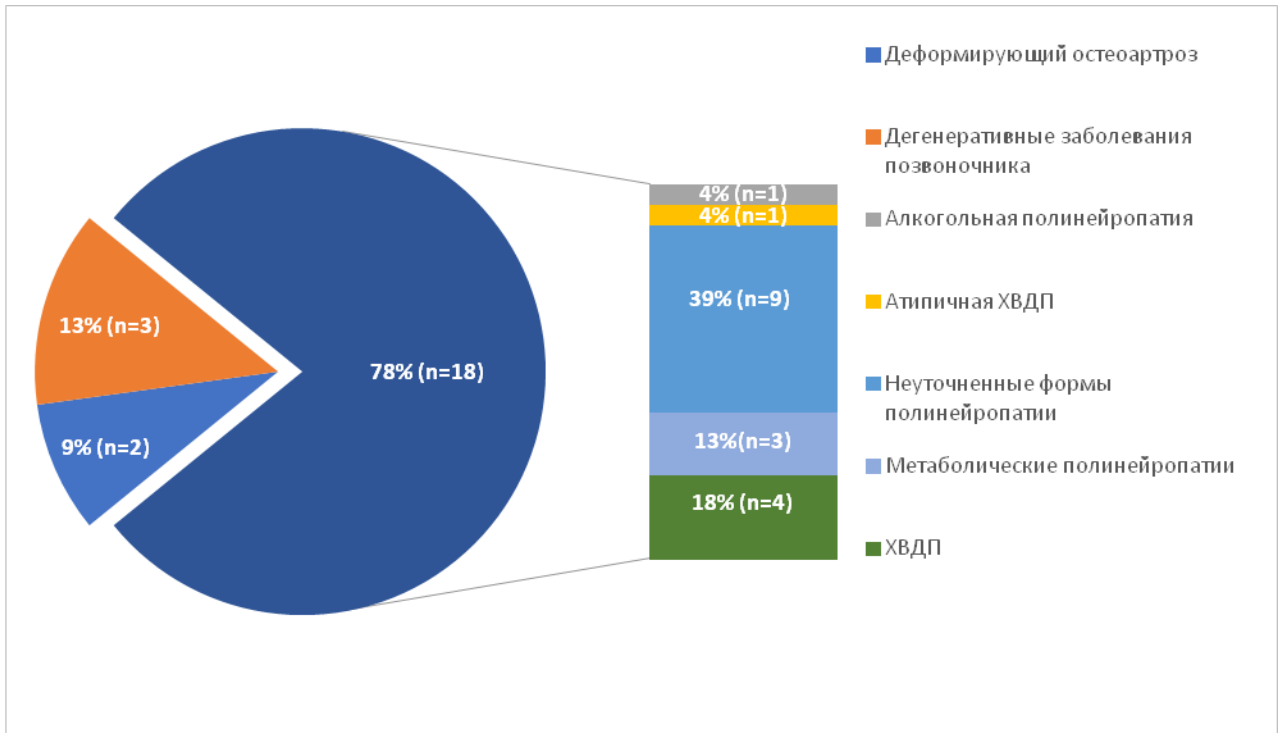
У пациентов с верифицированной ММН только в 24% (n=6) был предварительный диагноз «полинейропатия», среди которых ММН предположен в 8% (n=2), ХВДП в 16% (n=4). В качестве предварительного диагноза в 12%(n=3) предполагалась компрессионно-ишемическая нейропатия, среди которых 1 пациент был дважды прооперирован по поводу туннельной нейропатии локтевого нерва на уровне кубитального канала. В 8% (n=2) пациенты были направлены с «НА», а в 20% (n=5) была предположена миелопатия на шейном уровне. Наибольшую долю – 36% (n=9) составили пациенты, направленные с подозрением на боковой амиотрофический склероз (БАС). Структура направительных диагнозов представлена на рис. 53.

Рисунок 54. Структура предварительных диагнозов у пациентов с ММН



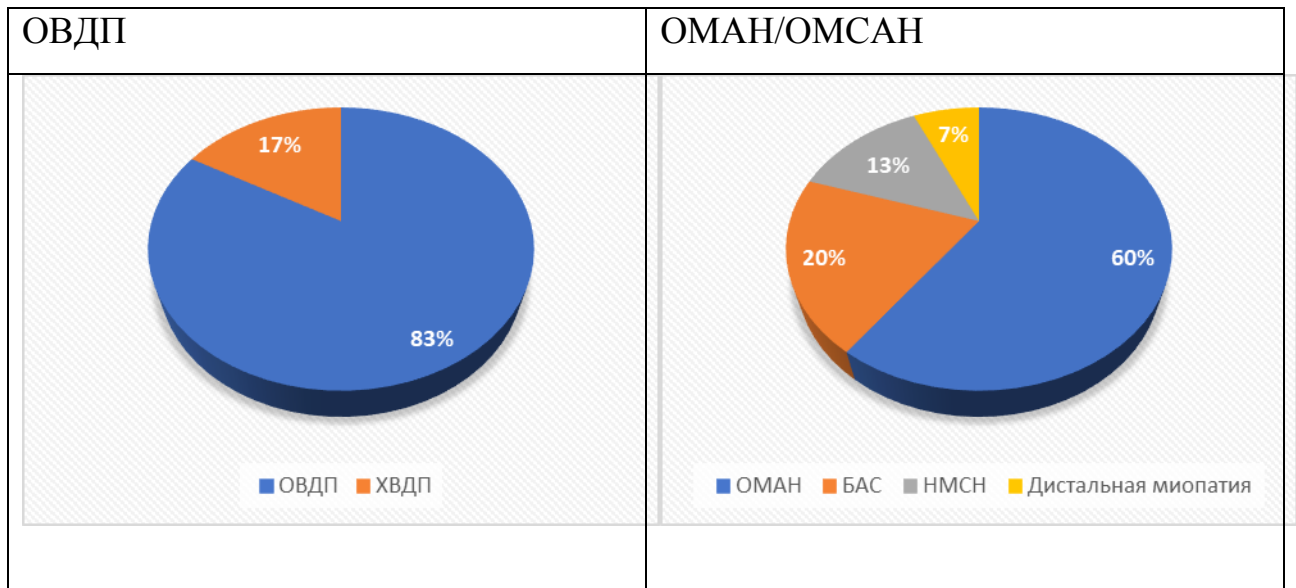
Анализ предварительного диагноза среди пациентов с верифицированной впоследствии ХВДП показал, что в качестве направительного диагноза "полинейропатия" была указана в 78% (n=18), среди которых только у 18%(n=4) пациентов "ХВДП" выступила в качестве предполагаемого диагноза; в 4%(n=1) был предположен атипичный вариант ХВДП, в остальных случаях высказывалось предположение о другом генезе полинейропатии: 4% (n=1) – алкогольная, 31% (n=7) – метаболические формы и в 39% (n=9) – неуточненные формы. Из них 13% (n=3) больных были направлены к неврологу с предварительным диагнозом «дегенеративное заболевание позвоночника», 9% (n=2), с остеоартрозом (рис. 54).

Рисунок 54. Структура предварительных диагнозов у пациентов с ХВДП.



Среди пациентов с СГБ в 77%(n=21) случаев установлен диагноз ПН. В 2-х исследуемых случаях диагноз был пересмотрен в сторону ХВДП с острым началом при наличии обострения спустя 4 и 9 месяцев соответственно. При этом первоначально диагноз был рассмотрен как СГБ. Особую трудность составили пациенты с аксональными формами – ОМАН и ОМСАН, которые в 7,4(n=2) рассматривались как БДН, в одном наблюдении как СМА, в 7,4%(n=2) как НМСН 1 типа, в одном наблюдении как дистальная миопатия. Особую сложность в дифференциальном диагнозе с наследственными состояниями и БДН составили пациенты с ОМАН и подострым течением, при которых возникали трудности в интерпретации анамнестических данных.

Рисунок 55. Сравнительная характеристика предварительных диагнозов у пациентов с ОВДП и ОМАН.

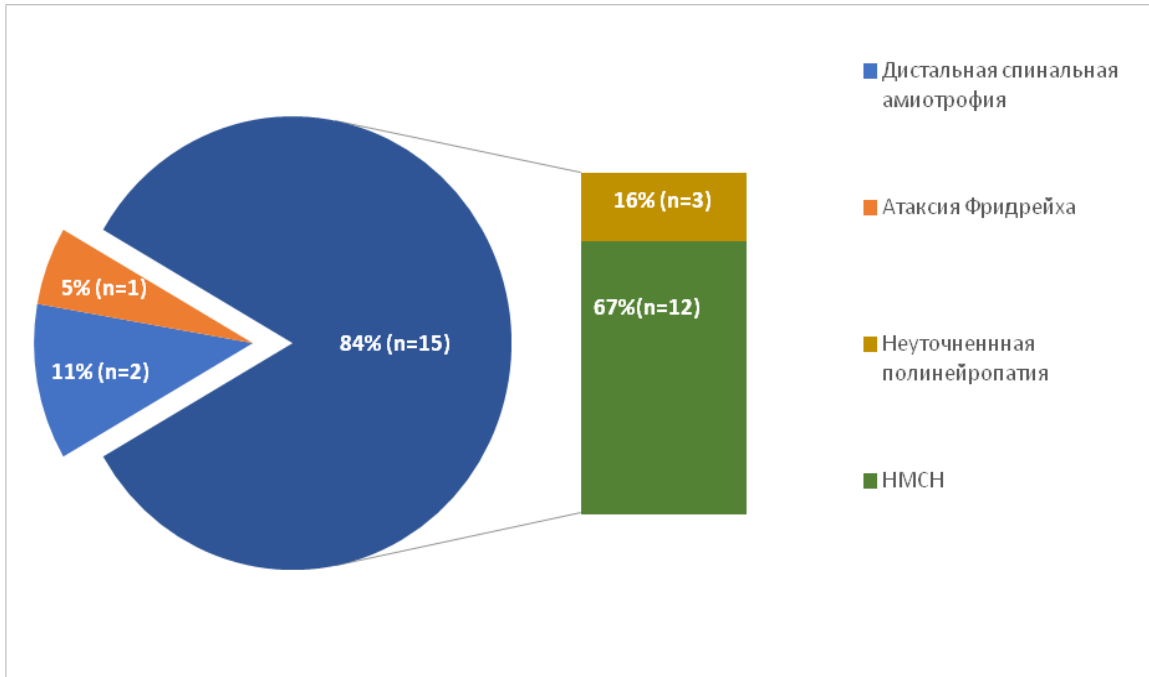


Все случаи антиМАГ асс ПН первоначально рассмотрены как ХВДП, диагноз был верифицирован при обнаружении специфических антител.

Направительные диагнозы у пациентов с НА совпадали с основным в 53%(n=8), при этом все пациенты оценены спустя более чем 3 месяца от развития болевого синдрома. В 33%(n=5) пациенты рассмотрены как проявления радикулопатии на уровне шейного отдела позвоночника, в 13,3%(n=2) как проявления артрита плечевого сустава.

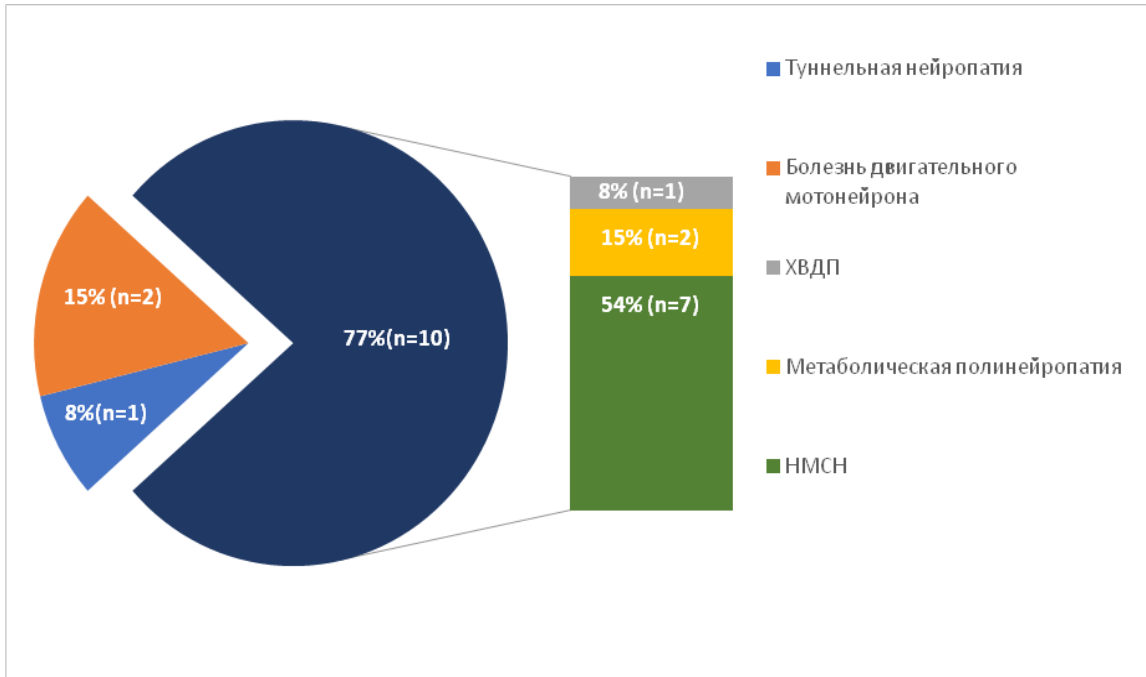
Среди пациентов с НМСНАД в большинстве случаев при направлении был указан диагноз "полинейропатия" - 70%(n=19), среди которых с подозрением на наследственную полинейропатию было 59% (n=16), с подозрением на ДН направлено 11% (n=3) – рисунок 56. В 11% (n=3) случаев у пациентов предполагался иной уровень поражения нервной системы (центральный парапарез – 3,7%(n=1), дистальная СМА – 14,8(n=4).

Рисунок 56. Структура предварительных диагнозов у пациентов с НМСН АД.



У пациентов с НМСН1Х типа полинейропатия выступала в качестве направительного диагноза также в большинстве случаев – 76,4% (n=13), среди них в 52,9% (n=9) был предположен именно диагноз НМСН, в 17,6% (n=3) – метаболлическая полинейропатия, в 5,8% (n=1) – дизиммунная полинейропатия (ХВДП). Другой уровень поражения указан в направительных диагнозах у 17,6% (n=3) пациентов, среди которых в 5,8% (n=1) определена туннельная нейропатия и в 17,6% (n=3) – БДН (рис. 57).

Рисунок 57. Структура предварительных диагнозов у пациентов с НМСН 1Х.



Среди пациентов с верифицированной ННСПС все случаи рассматривались первоначально как компрессионно-ишемическая нейропатия. Несмотря на наличие повторных эпизодов компрессионной невропатии (у взрослых пациентов повторные эпизоды обнаружены в 80%(n=4), у детей в 25%(n=1), диагноз ННСПС не был заподозрен врачами общей врачебной сети.

Все рассматриваемые случаи TTR САП были направлены с диагнозом «ХВДП» в связи со схожестью клинической картины. Окончательный диагноз был подтвержден при скрининговом молекулярно-генетическом исследовании.

Все случаи с выявленными ФКПН рассматривались первоначально как компрессионно-ишемическая нейропатия с болевым компонентом.

Из рисунков 5-7 видно, что наибольшее совпадение направительного диагноза с клиническим было при острых дизиммунных нейропатиях - ОВДП (83%) и ОМАН – в 60%; наследственных нейропатиях с аутосомно-доминантным и X-сцепленным наследованием НМСН (67% для НМСНАД и 54% для НМСН1Х), наименьшее совпадение у пациентов, имеющих дизиммунные полинейропатии (ММН - 8%, ХВДП – 18%).

Таким образом, наибольшие сложности с верификацией диагноза отмечены у пациентов с дизиммунными полинейропатиями с хроническим течением, особенно у пациентов с ММН. В таблице 81 представлена частота направительных диагнозов в сопоставлении с клиническим, подтвержденным диагнозом у пациентов с наследственными и дизиммунными полинейропатиями.

Таблица 81. Сравнительная клиничко-инструментальная характеристика пациентов с разными направительными диагнозами.

Полинейропатии	Совпадает % (n)	Не совпадает				
		Мото- нейрон	Туннели/ компрессия	ХВДП	Другая ПНП	Другое*
		%(n)				
ММН (n=25)	8(2)	36(9)	12(3)	16(4)	-	28(7)
ХВДП (n=23)	18(4)	-	-	-	60(14)	21,7(5)
ОВДП (n=12)	83(10)	-	-	17(2) *	-	-
ОМАН/ОМСАН (n=15)	60(9)	20(3)	-	-	-	20(3)
АнтиМАГ асс ПНП (n=2)	-	-	-	100(2)	-	-
НА (n=15)	53(8)		13,3(2)	-	-	33,3(5)
ФКПН (n=12)	-	-	100(12)	-	-	-
Всего (106):	31,1(33)	11,3(12)	16,0(17)	7,5(8)	13,2 (14)	18,8 (20)
НМСН АД (n=27)	59(16)	14,8(4)	-	11,1(3)	7,4(2)	7,4(2)
НМСН 1Х (n=17)	52,9(9)	17,6(3)	5,8(1)	5,8(1)	17,6 (3)	-
НМСН 2А (n=6)	83,3(5)	16,6(1)	-	-	-	-
TTR САП (n=3)	-	-	-	100(3)	-	-
ННСПС (n=5)	-	-	100(5)	-	-	-
Всего (n=58)	51,7(30)	13,7(8)	10,3(6)	12,0(7)	8,6(5)	3,4(2)

Таким образом, дизиммунные и наследственные нейропатии представляют собой сложную диагностическую проблему. Сопоставление клинического и предварительного диагнозов выявило, что корректный

диагноз при первичном осмотре у пациентов с выявленной ДН выявлен в 31,1% случаев и в 51,7% случаев при наследственных нейропатиях. Наибольшая выявляемость характерна для НМСН2А типа в связи с выраженным моторным дефицитом, арефлексией, медленным прогрессированием заболевания с рождения, ранним вовлечением рук. Наименьшая выявляемость была характерна для ММН, что связано с отсутствием чувствительных нарушений, асимметричным характером распределения гипотрофий. В настоящее время у врачей нет настороженности в отношении пациентов с ФКПН и ТТН САП, вследствие чего диагностика этих состояний основана на скрининге пациентов.

7.2. Клинические и электрофизиологические особенности пациентов с несоответствием предварительного и клинического диагноза

Все пациенты были разделены на три группы. В первую группу объединены случаи, когда предварительный диагноз совпал с клиническим на этапе первичной диагностики. Ко второй группе были отнесены пациенты, у которых предварительный и клинический диагноз не совпадали, но соответствовали синдрому полинейропатии. В третью группу вошли больные, у которых предположен был иной уровень повреждения периферической нервной системы. Для каждой из этих подгрупп оценивались клинические и электрофизиологические особенности (таб. 82).

Таблица 82. Клинико-электромиографические особенности пациентов с ДН и НМСН.

Характеристики	1 группа	2 группа	3 группа
ММН			
Количество случаев (n)	2	4	19
Возраст (лет) Me±SD	23 и 29	46,5±3,3	52,4±5,2
Возраст начала болезни (лет) Me±SD	24 и 29	40,4±9,8	44,2±5,3
Длительность течения (лет) Me±SD	1 и 1,5	8,5±3,2	3,4±1,63
Выраженность неврологического дефицита по MRC (средний балл) Me±SD	4,23 и 4,11	3,8±1,21	4,2±1,10
Количество блоков проведения Me (Mo)	3 и 4	2,3 (2)	2(1,5)
Дистальные атрофий %(n)	100 (2)	75(3)	47,4(9)
Проксимальные атрофий %(n)	-	25(1)	52,6(10)
ХВДП			
Количество случаев (n)	4	14	5
Возраст (лет) Me±SD	48±12,6	49,5±8,9	54,6±8,2
Возраст начала (лет) Me±SD	46±9,7	45,0±7,9	50,0±7,8
Длительность течения (лет) Me	4,7	5	7,8

Выраженность неврологического дефицита MRC (средний балл) Me±SD	4,14±0,66	4,46±0,75	4,42±0,50
Дистальные атрофий %(n)	100(4)	78,5(11)	60(3)
Проксимальные атрофий %(n)	-	14,2(2)	-
Отсутствие атрофий %(n)	-	7,1(1)	40(2)
CPB (n.tibialis), м/с	28±4,08	31,2±8,9	35,4
CPB (n.medianus), м/с	34,1±4,2	36,5±7,6	48,5±2,6
Амплитуда М-ответа n.tibialis, мВ	2,9±0,78	3,7±1,1	2,1 и 1,3
Отсутствие вызванного ответа с ног	-	7,1(1)	60 (3)
ОВДП			
Количество случаев (n)	10	2	-
Возраст (лет) Me±SD	35±5,2	35/43	-
Выраженность неврологического дефицита MRC (средний балл) Me±SD	4,21±0,21	4,24±0,55	-
Дистальные атрофий %(n)	80(8)	50(1)	-
Проксимальные атрофий %(n)	20(2)	100(2)	-
CPB (n.tibialis), м/с	32±2,5	32/28	-
CPB (n.medianus), м/с	41,2±3,4	37,2±2,5	-
Амплитуда М-ответа n.tibialis, мВ	3,2±0,38	3,7/2,3	-
ОМАН/ОМСАН			
Количество случаев (n)	9	-	6
Возраст (лет) Me±SD	24,3±3,2	-	37,3±4,4
Выраженность неврологического дефицита MRC (средний балл) Me±SD	3,44±0,88	-	4,01±1,10
Дистальные атрофий %(n)	100(9)	-	100(6)
Амплитуда М-ответа n.tibialis, мВ	1,6±0,8	-	0,5±0,2
Отсутствие вызванного ответа с ног	66,6(6)	-	(2)
НА			
Количество случаев (n)	8	-	7
Возраст (лет) Me±SD	39,2±4,3	-	41,2±5,6
Выраженность неврологического дефицита MRC (средний балл) Me±SD	4,14±0,66	-	4,42±0,50
Проксимальные атрофии %(n)	87,5(7)	-	14,2(1)
Дистальные атрофий %(n)	12,5(1)	-	71,4(5)
Амплитуда М-ответа n.tibialis, мВ	6,7±2,8	-	5,7±1,3
НМСНАД			
Количество случаев (n)	12	15	3
Возраст (лет) Me±SD	46,7±18,3	37,5±9,2	35,2
Выраженность неврологического дефицита MRC (средний балл)	3,44±0,88	4,21±0,77	4,01±1,10
CPB (n.tibialis), м/с	21,8±8,3	23,4±5,7	-
CPB (n.medianus), м/с	20,8±5,3	27,4±7,3	25,1±6,1
Амплитуда М-ответа (n.tibialis) мВ	1,04±0,6	1,63±0,8	-
Амплитуда М-ответа (n.medianus) мВ	2,48±0,89	1,78±1,0	1,98±0,56
Отсутствие вызванного ответа с ног	-	13,3(2)	100 (3)
НМСНІХ			
Количество случаев (n)	7	11	2
Возраст(лет) Me±SD	41,8±6,53	35,6±18,0	55,2 и 47
Выраженность неврологического дефицита MRC (средний балл)	4,13±0,32	4,43±0,87	4,21 и 4,76
CPB (n.tibialis), м/с	28,4±3,42	31,6±0,54	38,2
CPB (n.medianus), м/с	38,1±5,19	40,2±0,41	46,2
Амплитуда М-ответа (n.tibialis), мВ	3,12±1,19	2,08±0,32	3,2
Амплитуда М-ответа (n.medianus), мВ	4,21±0,84	3,87±1,13	4,1

На основании полученных данных были определены основные клинические и электрофизиологические особенности, которые привели к неправильному предполагаемому диагнозу (табл. 83).

Таблица 83. Анализ клинико-нейрофизиологических особенностей в группах с совпадением и несовпадением клинического и предварительного диагнозов.

Тип патологии	Клинический и предварительный диагноз	
	Не совпадает	Совпадает
ММН	<ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст пациента старше 40 лет 2. Длительность болезни более 2-х лет 3. Количество блоков проведения менее 2 или они не зарегистрированы 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст менее 30 лет 2. Длительность болезни менее 2-х лет 3. Количество достоверных блоков проведения более 2
ХВДП	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отсутствие атрофий (40%) 2. Отсутствие вызванного моторного ответа с ног (60%) 3. Параметры СРВ по n.medianus >40 м/с 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Дистальные атрофии 2. Падение СРВ n. Tibialis (<30 м/с) n.medianus (<40 м/с)
ОВДП	Клинически идентичные состояния, различия только при наблюдении за пациентом в динамике	
ОМАН/ ОМСАН	<ol style="list-style-type: none"> 1. Асимметричное распределение слабости и гипотрофий 2. Острое развитие моторного дефицита до 6 часов 3. Болевой синдром 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Симметричное распределение слабости и гипотрофий 2. Подострое развитие неврологического дефицита
НА	<ol style="list-style-type: none"> 1. Гипотрофия одной мышцы 2. Одновременное развитие гипотрофии и болевого синдрома 3. Длительное течение боли 4. Медленное нарастание боли 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Распространенные гипотрофии ограниченные зоной плечевого сплетения 2. Выраженная самоограничивающаяся боль
НМСНАД	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отсутствие вызванного моторного ответа с ног 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Регистрация вызванного моторного ответа
НМСН1Х	<ol style="list-style-type: none"> 1. Высокие значения параметров СРВ при исследовании n.tibialis (38 м/с и более) и n.medianus 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Низкие параметры СРВ

Таким образом, полученные данные показывают на комплекс клинико-электрофизиологических ситуаций, которые затрудняют постановку диагноза на этапе первичного приема и требуют проведения дополнительных методов обследования. Как видно из таблицы 83, выделены главные клинические особенности, которые затрудняют своевременную диагностику исследуемых форм полинейропатий. Обращает на себя внимание, что в 12%(n=20) приходится проводить дифференциальный диагноз с БДН, в 13%(n=22) с

патологическими состояниями, не связанными с полинейропатией, в 9,14(n=15) между классической ХВДП и атипичными формами (ММН, Анти Маг асс ПНП), в 14%(n=23) с компрессионно-ишемическими нейропатиями, что обосновывает внедрение дополнительного метода диагностики. Одним из таких методов выступает метод ультразвукового исследования периферических нервов. Проблема выделения между вариантами ДН с БДН и другими фокальными нейропатиями позволит увеличить выявляемость разных форм ПНП на 48,7%(n=80) на примере рассматриваемых групп полинейропатий.

ГЛАВА 8. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ МЕЖДУ ОТДЕЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ДИЗИММУННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕЙРОПАТИЙ

В данной главе рассматриваются дифференциальный диагноз между фенотипически схожими нейропатиями.

8.1 Дифференциальный диагноз между ОВДП и ХВДП с острым началом

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 84).

Таблица 84. Сравнение клинико-инструментальных характеристик пациентов с ОВДП и ХВДП с острым началом.

	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			
CPV n.med (м/с)	29,1±2,04	31,3	23,2±9,04	32,8±4,3

CPB n.tib (м/с)	28,7±6,94	29,6	23,7±6,94	25,9±5,9
A ответа n.med (мВ)	3,4±2,1	4,2	2,45±1,96	3,8±1,9
A 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=) - сравнение между ОВДП в первые 4 недели и через 3 мес);

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

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

⁴ – p=0,0032 (T=) – 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.

8.2. Дифференциальный диагноз между ХВДП и НМСН

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 85).

Таблица 85 Сравнительный анализ между НМСН и ХВДП

Признаки	НМСНАД	НМСН1Х	НМСН2А	ХВДП
	Осмотр			
Рефлексы	-	+/-	-	+/-
Проксимальная слабость	4,23±1,43	4,52±2,1	3,05±0,21	3,28±0,32

(MRC)				
Дистальная слабость (MRC)	3,21±0,31	3,94±0,87	2,82±1,02	3,76±1,24
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 с большим распространением при ХВДП 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 Х-сцепленным наследованием характерен 2А тип во всех представленных наблюдениях. Таким образом, типология перестройки фасцикулов в нерве, позволяет дифференцировать наследственную и дизиммунную нейропатию между собой.

8.3. Дифференциальный диагноз между болезнью мотонейрона и исследуемыми формами полинейропатий

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 (таблица 86).

Таблица 86 Сравнительная клинико-инструментальная характеристика пациентов с БДН, ММН, НА и ОМАН

	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.

Таким образом, обнаружены достоверные различия в ППС нервов рук между БДН и полинейропатиями с максимальной выраженностью изменений у пациентов с ММН. У пациентов с ОМАН максимальные различия были зарегистрированы для уровня UN3 в сравнении с БДН, при этом отсутствие изменений спинномозговых нервов плечевого сплетения будет исключать ММН у этих пациентов. Пациенты с перенесенной НА не имеют достоверных отличий с БДН, однако обнаружение у этих пациентов болевого синдрома в анамнезе требует пересмотра диагноза болезни мотонейрона.

8.4 Дифференциальный диагноз между TTR САП, ХВДП, НМСН, MADSAM

Пациенты с TTR САП характеризовались прогрессирующей сенсорной и моторной нейропатией, которая часто расценивается как атипичный вариант ХВДП. При последовательном применении глюкокортикоидной терапии у пациентов не наступает значимого улучшения, что часто ставит вопрос о природе изменений с проведением биопсии икроножного нерва. Как было показано в наших наблюдениях, результаты биопсии могут быть неспецифичными, в том числе не обнаруживать отложение амилоида при окрасе конго-красным. Клиника прогрессирующей аксональной моторной и сенсорной нейропатии позволяет дифференцировать указанные состояния от БДН, НМСН 1 и 2 типа (манифестация болезни в позднем возрасте). Отсутствие отложения амилоида в тканях не является основанием для пересмотра диагноза, в этой связи поиск дополнительных диагностических критериев является актуальным. В связи с особенностью течения дифференциальный диагноз проводится между вариантом ХВДП. Нами проведено сопоставление основных сонографических и электрофизиологических показателей у пациентов с TTR САП и ХВДП, а также MADSAM и НМСНАД (таблица 87).

Таблица 87. Клинико-сонографические изменения ПН у пациентов TTR,ХВДП, MADSAM и НМСНАД.

	TTR САП	ХВДП	MADSAM	НМСНАД
	Клиническая картина			
Атрофии коротких мышц кистей %(n)	100 (3)	100(23)	100(2)	100(27)
Атрофия	100 (3)	56,5(13)	50(1)	85,1(23)

плечевого пояса %(n)				
Атрофия мышц голени	100(3)	52,1(12)	-	100(27)
Атрофия мышц бедра	100(3)	34,7(8)	-	85,1(23)
	Сонографические изменения			
ППС (MN1/MN2/MN 3) мм ²	5,3±1,1 5,2±2,1 11,4±10,9	10,8±4,1 10,2±1,1 13,4±10,9	6,3±2,4 7,5±1,5 16,2±2,1	19,4±2,3 ² 20,6 ±1,8 ² 22,9±1,4 ²
ППС C5/C6/C7 мм ²	7,3±2,8 6,4±1,6 ¹ 13,2±3,4	9,3±2,8 13,4±1,6 ¹ 14,2±3,4	11,2±1,5 15,2±3,2 ¹ 17,2±4,5	14,7±2,4 ² 21,9±3,8 ² 20,1±2,7 ²
ППС (n.suralis)	7,8±2,1	7,5±3,2	4,0±0,9	3,2±1,1
Распространен ные изменения ППС	Преимуществен но проксимально	Диффузно	Проксимальн о	Диффузно
Симметрия изменений	Асимметрично	Симметрич но	Асимметрич но	Симметрич но
Степень увеличения ППС от границы нормы	Умеренно 50- 80%	Более 100%	Более 100%	Более 100%
Тип перестройки нервов	Тип 1, 2А	Тип 1, 2А, 2В.	Тип 1, 2В	2В

¹- P=0,0021 – сравнение между ППС С6 спинномозгового нерва у пациентов с TTR САП и ХВДП; p=0,0014 между TTR САП и MADSAM.

- ²- $p < 0,01$ – достоверно большие значения ППС у пациентов с НМСН в сравнении со всеми исследуемыми группами.

Таким образом, дополнительными усиливающими диагностическими признаками в отношении ТТР будет служить преимущественно проксимальное асимметричное изменение ППС с нарушением дифференцировки на фасцикулы. Изменение ППС икроножного нерва, значительно отличающееся от уровня нормы, позволит дифференцировать ТТР САП от сонографической картины MADSAM, где данный нерв не отличим от нормы. Регистрация достоверного БП была обнаружена у пациентов с MADSAM и не наблюдалась у пациентов с ТТР САП. При ХВДП падение амплитуды проксимального моторного ответа по отношению к дистальному сочеталось с увеличением длительности моторного ответа.

В дополнении проведено сравнение пациентов с НА, которые характеризовались локальным увеличением ППС спинномозговых нервов, а также участков ПН на разных уровнях при сохранной структуре остальных сегментов, с ННСПС, имевшими сходные характеристики (локальные веретеновидные изменения ППС ПН, выходящие за пределы анатомических туннелей). Выявленные сонографические изменения объединяет общая картина – изменения ППС нервов, не выходящие за пределы одной анатомической зоны – НА и ННСПС. **Фокальность изменений ПН** – изменение качественных и количественных характеристик ПН, не выходящее за пределы одного сегмента конечности. Соответственно, наличие измененных нервов с вовлечением нескольких сегментов, при обязательном наличии интактных участков нервов, характеризуется как мультифокальные изменения.

В таблице 88 приведены основные рассматриваемые формы, классифицируемые по топографии выявленных изменений.

Таблица 88. Формы ПНП в зависимости от топографии и распространения сонографических изменений ПН.

Генерализованные изменения (n=83)	Мультифокальные изменения (n=52)	Фокальные изменения (n=40)	Нервы не изменены (n=33)
Взрослые пациенты (n=164)			
ОВДП (n=12)	ММН (n=25)	ФКПН и торсия нерва (n=12)	ОМАН (n=9)
ХВДП (n=23)	MADSAM (n=2)	НА (n=15)	ОМСАН (n=6)
Анти-МАГ асс ПНП (n=2)	НМСН1Х (n=17)	ННСПС (n=5)	НМСН2А (n=6)
НМСНАД (n=27)	ТТR САП (n=3)		
Дети (n=44)			
ОВДП (n=9)	НМСН1Х (n=5)	ФКПН (n=1)	ОМАН (n=6)
ХВДП (n=5)		НА (n=3)	ОМСАН (n=3)
НМСНАД (n=5)		ННСПС (n=4)	НМСН2А (n=3)

При очевидных сонографических различиях у пациентов с фокальными, мультифокальными и генерализованными изменениями представленный перечень форм полинейропатий имеет в ряде случаев сходные фенотипические проявления.

Заключение

Обобщающие отличительные диагностические признаки исследуемых форм нейропатий представлены в соответствующей таблице 89.

Таблица 89. Обобщающие признаки исследуемых форм нейропатий

Признаки		БДН	ММН	ОМАН	ОМСАН	ОВДП	ХВДП	НМСН1	НМСН2	TTR	НА
Число наблюдений		17	25	9	6	12	23	44	6	3	15
Течение	Острое	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+
	Подострое	+/-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
	Прогрессирующее	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-
	Ремиттирующее	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	Врожденное	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
ЭМГ	Аксональный	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-
	Демиелинизирующий	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-
	БП	+/-	+	-	+/-	+/-	+/-	-	-	-	-
Клиника	Болевой синдром	-	+/-	+/-	+	+/-	-	-	-	-	+
	Сенсорные нарушения	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
УЗИ	Увеличение ППС	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+/-
	Проксимальное увеличение ППС	-	+	-	-	+	+/-	-	-	+	-
	Диффузное увеличение ППС	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
	Увеличение ППС n. Suralis	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе проведен анализ клинико-инструментальных характеристик пациентов с наследственными и дизиммунными полинейропатиями, а также состояниями, проявляющимися фокальными изменениями нервов у взрослых и детей. В процессе изучения полинейропатий на протяжении более 100 лет основное внимание уделялось вопросам клиники, вариантам течения, результатам электрофизиологического тестирования и лабораторным методам диагностики [13; 14]. Несмотря на достижения современной клинической медицины, научная проблема диагностики и дифференциальной диагностики разных патологических состояний периферической нервной системы на сегодняшний день не решена [11; 13; 28; 152]. Большую роль в этом играет генетическая гетерогенность фенотипически схожих состояний, меняющих наши представления о механизмах развития болезни [188].

При накоплении данных о новых вариантах течения, схожести клинической картины наследственных и дизиммунных нейропатий, описании сочетанных форм, неоднократно поднимался вопрос о неспецифичности клинических и электрофизиологических методов [11; 12]. В литературе описаны новые формы ДН с нормальной электрофизиологической картиной, чисто моторные, сенсорные формы и за последние годы число новых форм продолжает пополняться. Все это стимулирует развитие методов нейровизуализации, позволяющих повысить специфичность клинико-электрофизиологического обследования. Метод МРТ имеет ограничение в широком применении в клинике ввиду невозможности сканирования нервов на протяжении, дороговизны исследования, сложности мониторинга состояния нервов на фоне терапии.

В этой связи метод УЗИ ПН представляется наиболее удобным для повседневного использования в клинике, скрининге пациентов на предмет наследственных нейропатий, оценки изменения состояния нервов на фоне

патогенетического лечения. Основной сложностью, ограничивающей широкое применение метода, является субъективность анализа изображений и трудность интерпретации количественных данных.

По результатам исследования рассчитана чувствительность и специфичность метода УЗИ отдельно для ДН (чувствительность – 85%; специфичность – 82,3%) и наследственных нейропатий (чувствительность – 71%; специфичность – 79,3%). В литературе у разных авторов представлен разброс показателей чувствительности от 73% до 95% [31; 49; 299]. При этом максимальная чувствительность получена при НМСН АД и ХВДП (93%-95%), что также подтверждено в работах других авторов [49; 300]. Пациенты с НМСН2А типом и ОМАН – имели показатели площади не отличимые от нормальных значений, вследствие чего метод УЗИ не может быть применен для диагностики указанных состояний. Подобная особенность хорошо освещена во многих работах по изучению аксональных форм полинейропатий [103; 104; 300]

В данной работе нами впервые предложен программный метод анализа с установленным протоколом исследования, позволяющий объединять данные сонографического и электрофизиологического тестирования, анализа пространственного распределения изменений нервов при разных формах наследственных и дизиммунных нейропатий. Программа выпущена на двух языках и может быть размещена на сервере для широкого доступа в сети. Представленный в ходе нашего исследования УЗ-протокол сопоставим с аналогичными протоколами, применяемых в других центрах, что дает возможность автоматического расчета валидизированных ультразвуковых шкал [98; 105; 108; 300].

По мере распространения УЗИ в диагностике нервно-мышечных болезней встал вопрос о нормативных значениях и унификации алгоритмов обследования при оценке периферических нервов. Основным общепринятым количественным УЗ-параметром является ППС. В ходе обследования измерена ППС основных нервов верхних и нижних конечностей с обеих

сторон у 80 здоровых добровольцев, не имеющих анамнеза и жалоб, позволяющих заподозрить у них наличие болезней нервной системы, а также иных патологических состояний, потенциально способных вызвать поражение периферических нервов. Полученные данные сопоставимы с результатами измерения других авторов (Приложение), что свидетельствует о корректности дизайна обследования и соответствии методических подходов к УЗИ нервов, принятых в других лабораториях.

В ранних работах С. Zaidmann et al 2009 [299] и М. Cartwright et al 2008 [48] у здоровых лиц не выявлено корреляции ППС с весом, индексом массы тела, ростом и полом; предположена связь среднего значения ППС по срединному и локтевому нервам и возрастом. В этих работах было показано прямо пропорциональное изменение ППС с ростом ребенка до 12 летнего возраста. В последующих исследованиях эта зависимость не была достоверной [36; 51].

В нашем исследовании также не выявлено зависимости ППС от роста, веса, индекса массы тела и пола, что полностью согласуется с отсутствием зависимости ППС периферических нервов во взрослой популяции от антропометрических данных. В работах по изучению возрастной динамики в качестве анализируемого параметра использовалась сумма результатов измерения ППС на всех уровнях. В нашем исследовании проведен анализ возрастной динамики средней ППС для каждого отдельно взятого нерва. Наибольшая степень прироста была зарегистрирована нами для крупных нервов конечностей (седалищный, большеберцовый), наименьшая для нервов с малым значением ППС (икроножный, малоберцовый, лучевой). Нервы имеют относительно равномерное увеличение ППС с возрастом с наибольшей степенью прироста примерно до 12-14 лет, что согласуется с результатами, полученными другими авторами [48; 299]. Величина интраВ и интерВ не изменяются с возрастом, что свидетельствует о равномерном росте нервов как в проксимальном, так и в дистальном отделах. Учет этих

особенностей в процессе обследования позволит повысить качество диагностики при разных патологических состояниях.

По аналогии с исследованием Boehm et al. (2014), был рассчитан коэффициент внутриклассовой корреляции при сопоставлении первичных и повторных изменений одних и тех же лиц. Среднее значение коэффициента на примере 5 повторных измерений - 0,82, что не имело существенных различий с результатами, полученными другими авторами - 0,93 [36]. Это свидетельствует о воспроизводимости полученных измерений. Таким образом, проведенный анализ ППС нервов рук и ног, а также спинномозговых нервов у здоровых добровольцев не обнаружил значимых различий от результатов других авторов. Высокий коэффициент внутриклассовой корреляции позволяет использовать УЗИ в качестве инструмента динамического наблюдения за пациентами в ходе естественного течения болезни или на фоне патогенетической терапии.

Объектом изучения в нашем исследовании были пациенты с нейропатиями, с дизиммунным и наследственным патогенетическим механизмом развития болезни. Мы не рассматривали нейропатии как осложнение другого заболевания (например, сахарного диабета, инфекции, интоксикации, опухолевого процесса), в связи с особым патогенезом, поэтому все вторичные формы нейропатий были исключены из исследования. В качестве группы сравнения выбраны пациенты с болезнью двигательного мотонейрона, где, согласно общепринятой теории патогенеза, происходит поражение мембраны клетки периферического мотонейрона.

Целью сравнения было определить характерные качественные и количественные изменения ПН при гибели преимущественно клетки периферического нерва. При сравнении измерений ППС между пациентами с болезнью мотонейрона и группой контроля выявлены достоверные различия на уровне срединного и локтевого нервов на уровне плеча (MN3, UN3, UN2). Наши данные сопоставимы с результатами исследования Cartwright et al., 2011, также выявившими уменьшение площади поперечного сечения

проксимального сегмента срединного нерва [51]. Достоверные различия ППС локтевого нерва в группе больных с БАС были описаны ранее только для проксимальных сегментов нерва [280], в то время как в нашем исследовании получены также достоверное уменьшение ППС локтевого на уровне верхней трети предплечья. Полученные различия могут быть объяснены разным соотношением моторных и сенсорных волокон в срединном и локтевом нервах с большей представленностью моторных волокон в локтевом нерве.

В группе пациентов с дизиммунными нейропатиями средний возраст больных с ХВДП составил $47,6 \pm 14,8$ лет; с ММН - $41,5 \pm 9,9$ лет, с СГБ – 37,6 что сопоставимо с данными о среднем возрасте, представленными в литературе. Так, средний возраст пациентов с ХВДП, по данным литературы, составляет 48 лет [11; 190; 198; 227], с ММН – 40 лет [155]. В 43,5% случаев ХВДП у лиц старше 18 лет имела ремитирующее течение и в 56,5% прогрессирующее течение, что соответствует частоте разных форм по данным литературы [156; 191]. Все пациенты с ММН имели медленно прогрессирующее течение, что также соотносится с данными зарубежных исследователей [117; 157], хотя в литературе есть описание случаев ММН с острым началом [7].

Мышечная слабость и гипотония, как основной клинический симптом, наблюдалась у всех наших пациентов с ДН, что соответствует данным литературы [11; 37; 112]. За исключением ММН и ОМАН, для остальных форм была характерна гипо- арефлексия.

Нами были обнаружены клинические особенности распределения мышечной слабости у больных с ДН. У пациентов с ХВДП доминировала дистальная симметричная слабость ног - 85,6%, тогда как слабость в руках отмечена только в 39,1% случаев; слабость в проксимальных мышцах ног выявлена у 34,7% больных и у 8,6% в руках. Преобладание дистальной слабости в конечностях при ХВДП отмечено в отечественных и зарубежных исследованиях [4; 7; 8; 173]. При оценке мышечной силы по шкале MRC в руках и ногах выявлено преобладание легких парезов над глубокими. В

группе больных с ММН снижение мышечной силы отмечено преимущественно в дистальных отделах рук - в 88% случаев, тогда как только проксимальные мышцы страдали реже - у 52% пациентов. При сравнении с группой ХВДП у больных с ММН слабость в проксимальных мышцах ног отмечена только в 8% и в 40 % - в дистальных мышцах ног. Все пациенты с ММН имели асимметричную мышечную слабость с преимущественным вовлечением рук, в то время как больные с ХВДП имели симметричное распределение двигательных нарушений. Аналогичный паттерн двигательных нарушений описан в литературе и внесен в качестве клинического критерия в рекомендации по диагностике этих состояний [130].

У пациентов с ОВДП в 83,3% взрослой когорты больных вовлекались преимущественно дистальные сегменты конечностей и только в 41,6% случаев проксимальные сегменты. Полученные данные примерно сопоставимы с описанным паттерном распределения слабости: на долю дистальных сегментов конечностей приходится 73%, проксимальных – 68% [14; 20]. Отличительной особенностью распределения слабости у детей был её преимущественно проксимальный характер (в 100% при ОМАН, в 60% при ХВДП) в сравнении с взрослыми, ремиттирующий характер течения ХВДП, полное восстановление электрофизиологических показателей на фоне терапии. Подобная закономерность может быть связана с короткой длиной периферических нервов.

Нами не обнаружено достоверной корреляции между длительностью течения ДП и выраженностью двигательного дефицита, что возможно связано с тем, что в исследование взяты только больные с типичным вариантом ХВДП, получавшие адекватную патогенетическую терапию.

Чувствительные нарушения у пациентов с ХВДП были представлены в виде нарушения глубокой и поверхностной чувствительности с характерным для полинейропатий распределением сенсорного дефицита - по типу носков и перчаток. Во всех рассматриваемых случаях у детей и взрослых двигательные нарушения при ХВДП и ОВДП преобладали над

чувствительными. В группе ММН чувствительных расстройств отмечено не было, что соответствует литературным данным [8; 157; 189].

Клиническая картина ХВДП с острым началом и ОВДП – не имела отличий по выраженности моторного дефицита, распределению гипотрофий. Основным отличием было только то, что при ХВДП с острым началом после 8 недель развития заболевания возможно развитие эксацербации болезни и переход в ремиттирующее или прогрессирующее течение. В связи с тем, что при ОВДП назначение ГКС противопоказано, терапия этих состояний на этапе до 8 недель применяется одинаковая – ВВИГ. Все попытки на основании осмотра дифференцировать эти состояния не увенчались успехом, что также отражено в литературе [7; 8; 34].

Всем нашим пациентам проведено ЭМГ обследование, которое является основным методом исследования при подозрении на полинейропатию. Одним из оцениваемых параметров была СРВ, по снижению которой пациенты с ДН разделились на две четкие группы. В группе ХВДП у всех больных отмечено симметричное снижение СРВ при тестировании сенсорных и моторных волокон нервов рук и ног с обеих сторон, а также увеличение ДЛ для исследованных нервов. Причем в большинстве случаев выявлено отсутствие сенсорных ответов - у 72,2% пациентов и в 45,5% случаев вызванного моторного ответа при тестировании нервов ног.

Отсутствие вызванного моторного ответа затрудняет интерпретацию данных ЭМГ, вследствие чего метод теряет свою диагностическую ценность. В этих ситуациях визуализация периферических нервов играет важную диагностическую роль. По степени изменений основных параметров проведения нервного импульса пациенты с ХВДП и НМСН 1 типа не различались. Так при НМСН АД отсутствие М-ответов при стимуляции большеберцового нерва отмечено в 38,8% случаев и у 45,5% пациентов с ХВДП. При тестировании икроножного нерва у пациентов с НМСН во всех случаях не регистрировался ПД нерва. Электрофизиологические особенности

параметров ЭМГ у пациентов с НМСН 1 типа, полученные в нашем исследовании, сопоставимы с литературными данными [77]. В нашей работе показаны сонографические различия между НМСН и ХВДП, что в условиях отсутствия вызванного моторного ответа позволит различать эти состояния между собой.

У пациентов с ММН ни в одном случае, при условии соблюдения методики регистрации, а именно температурного режима, не выявлено снижение СРВ и увеличения ДЛ. Основной же нейрофизиологической находкой при ММН были мультифокальные блоки проведения вне зон анатомических туннелей нервов. Наличие БП является обязательным при данной форме патологии, что отмечено у всех включенных в исследование пациентов. Наличие достоверных БП включено в перечень обязательных критериев для диагностики ММН [129]. В ходе исследования нашей группы пациентов с ММН было выявлено 75% достоверных БП и 25% вероятных БП (согласно критериям EFNS), причем в 90% случаев БП наблюдались в нервах рук. Вероятный блок проведения чаще был получен из точки Эрба (техническое затруднение получение изолированного ответа при стимуляции плечевого сплетения), в условиях анастомоза Мартина-Грубера, а также в условиях низких амплитуд вызванного дистального моторного ответа. По данным литературы БП, как электрофизиологическая находка у больных с ММН, чаще встречается в руках, тогда как в нервах ног чаще обнаруживается аксональное поражение нервных стволов [272]. В связи с фенотипическим сходством курабельной ММН с болезнью двигательного мотонейрона в 25%, возникает необходимость разграничения этих форм между собой.

У всех нами обследованных пациентов с наследственной моторно-сенсорной полинейропатией наблюдался медленно прогрессирующий тип течения болезни с вовлечением как дистальной, так и проксимальной мускулатуры конечностей, что является типичными клиническими

проявлениями для пациентов с наследственной моторно-сенсорной полинейропатии 1 типа [225; 230].

Нами не обнаружено корреляции между выраженностью неврологического дефицита и возрастом больных. При условии одинаковой мутации, а именно наличие дупликации на коротком плече 17 хромосомы в гене RMR 22 в случаях 1А типа, в гене GJB1 при 1В типе и MPZ при 1Х типе, выраженность клинических проявлений у пациентов с НМСН разная. Этот факт объясняется влиянием рядом расположенных генов [210].

В нашем исследовании мы применили метод УЗИ ПН при всех исследуемых формах патологии. В 2000 г. впервые был описан факт изменения нервов при таком аутоиммунном генерализованном страдании как ХВДП [261]. В последующих публикациях увеличение ППС было обнаружено и при других приобретенных нейропатиях с особым акцентом интереса при ММН, MASDAM, анти-МАГ, СГБ, лепре и др. [31; 104; 175; 299]. Увеличение ППС оказалось яркой, но неспецифической находкой при поражениях периферических нервов. Однако, в условиях неотличимой клинической и электрофизиологической картины между такими формами как ОВДП и ХВДП с острым началом, ММН и БДН, метод УЗИ приобретает решающее диагностическое значение, что также упоминалось в литературе [104].

Ситуация еще больше осложнилась, когда увеличение ППС было показано при наследственных нейропатиях [49; 171; 299]. Потребовалось девять лет для понимания того, что при анализе периферических нервов методом УЗИ, независимо от формы предполагаемой патологии, необходим четкий алгоритм оценки ППС по анатомическим уровням [36; 48]. В конечном итоге был предложен перечень точек измерения ППС при патологии периферических нервов, который сегодня является общепринятым, что послужило основанием для его использования в настоящем исследовании.

Основным отличием дизайна нашей работы было обязательное условие использования стандартного протокола УЗИ с двух сторон при оценке нервов рук и ног, что не всегда проводилось в основных работах зарубежных авторов [48]. Таким образом, в условиях сложности в дифференциальном диагнозе наследственных и дизиммунных нейропатий, возникает необходимость в разработке алгоритма, включающего последовательное применение методов клинического осмотра, электрофизиологического тестирования и УЗИ ПН. При этом важно определить отличительные качественные и количественные характеристики метода для его максимальной диагностической ценности.

Сравнительный анализ нервов УЗ-методом у пациентов с НМСН 1А, 1В и 1Х типов и здоровых испытуемых выявил увеличение ППС во всех случаях, причём, максимальные значения отмечены у пациентов с 1А типом [194]. В нашем исследовании получены сходные результаты. Попытка разделения пациентов с НМСН на основании обнаруженной мутации (*MPZ* или *NEFL*) и последующий анализ особенностей УЗ-характеристик, не обнаружили достоверных закономерностей [194]. Необходимо отметить, что в цитируемом исследовании проанализировано всего 2 пациента, что недостаточно для окончательного вывода о том, что полученные результаты при рассматриваемой генетической патологии достоверны.

Степень увеличения ППС при НМСН и ДН в нашем исследовании не позволяет дифференцировать рассматриваемые патологии, что подтверждается и в работах зарубежных авторов [105; 108; 300]. Так, степень увеличения ППС периферических нервов рук и ног у пациентов с наследственной нейропатией не отличалась от значений ППС при дизиммунных полинейропатиях [256; 300].

Визуализация спинномозговых нервов - C5,C6,C7 в нашем исследовании также выявила отличное от нормы увеличение ППС, что было описано и в других работах. Так в исследовании спинномозговых нервов, проведенном Noto et al. (оценка ППС при НМСН проводилась только для

С6), обнаружено её увеличение относительно нормы [194]. Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых количественных изменений спинномозговых нервов между типами НМСН и рассматриваемыми ДН, их визуализация при подозрении на НМСН 1 типа и ДН позволяет выявить отличие от нормы.

Результаты, полученные в последнее время по сопоставлению визуализации нервных стволов с помощью МРТ с контрастным усилением и данных УЗИ практически во всех случаях обнаруживают совпадение факта увеличения нервов при использовании двух способов визуализации [86; 180; 248]. Таким образом, можно с большим доверием относиться к данным, получаемым при УЗИ сканировании всех доступных визуализации уровней периферических нервов. Следует оговорить, что по сравнению с МРТ УЗИ показатели имеют количественные характеристики, позволяющие использовать метод для оценки изменений в динамике, в то время как для МРТ пока не существует нормативной базы для оценки периферических нервов. Возможно, по аналогии с использованием МРТ технологий при болезнях мышц [47], ситуация изменится в ближайшем будущем.

Таким образом, отсутствие увеличения ППС нервов на уровне спинномозговых нервов по данным УЗИ ставит под сомнение предполагаемый диагноз НМСН 1 типа, ММН и ХВДП. В отношении случаев ОВДП, то чем раньше будет проведено исследование, тем больше вероятность выявить изменения, отличные от нормы. В ходе нашего исследования удалось обнаружить практически полное восстановление изменения ППС к 4-6 неделе от момента развития слабости у пациентов с ОВДП. Подобная закономерность подробно также описана в работе Grimm A. et all [104]. Важно отметить, что в случае с ХВДП эти изменения ни в одном из исследуемых нами случаев не достигало уровня нормальных значений. Таким образом, метод УЗИ позволяет при динамическом наблюдении дифференцировать ХВДП с острым началом от ОВДП к 4-6 неделе от момента развития моторного дефицита. Стойкость

сонографических изменений при ХВДП была описана также в литературных источниках [104; 107; 300]

Как уже отмечено выше, УЗИ нервов ног имеет свои методические особенности вследствие доступности их визуализации на ограниченных анатомических участках, что приводит к ограничениям при сонографическом анализе и снижает информативность получаемых результатов. Это объясняет малочисленность описаний УЗ изменений нервов ног в литературе [105]. Полученные нами результаты отражают общую тенденцию увеличения ППС в нервах ног, совпадающую с результатами других исследований при ДН и НМСН 1 типа [105; 108].

В представленной работе впервые выделены сонографические типы и паттерны изменения периферических нервов при ДН и НМСН 1 типа, которые позволяют дифференцировать рассматриваемые состояния между собой в условиях неспецифичности количественных показателей. При ХВДП и НМСН АД ультразвуковые изменения нервов представлены диффузным и симметричным паттерном, а для ММН и НМСН 1 Х изменения нервов носят фокальный характер с преимущественным вовлечением проксимальных отделов нервных стволов. Схожие УЗ - изменения при ДН и НМСН 1 типа показаны в ряде зарубежных работ [105; 299], однако в них не оцениваются качественные УЗ-характеристики нервов. Встречаемость 1 типа при ММН и 2 типа при ХВДП в 100 % случаев, показанная в нашем исследовании, позволяет использовать именно их для дифференциального диагноза ДН и клинически схожих состояний.

В ходе нашего исследования определены характерные сонографические изменения при отдельных вариантах СГБ. При ОВДП выявлены изменения ППС проксимальных отделов длинных нервов и плечевого сплетения, при аксональных формах достоверных изменений количественных показателей обнаружено не было. Полученные данные сопоставимы с результатами исследований других авторов [106; 134; 224; 285; 300]. При этом в литературе приводятся противоречивые данные

относительно аксональных форм. Так, по мнению Zaidman, M. et al. 2013 ППС при сравнении с ОВДП и контрольной группой аксональные формы ОМАН и ОМСАН не имеют достоверных различий в количественных характеристиках при соблюдении стандартного протокола [300]. Напротив, в исследовании Mogi A. 2016 года выявлено увеличение ППС в дистальных отделах длинных нервов рук при аксональных формах в сравнении с группой здоровых лиц и ОВДП [181]. В ходе нашего наблюдения увеличения ППС основных длинных нервов верхних конечностей при сравнении с когортой здоровых испытуемых отмечено не было, за исключением икроножного нерва. Впервые в литературе приводится динамика эхогенности икроножного нерва на фоне терапии ВВИГ у пациента с ОВДП – отмечено увеличение эхогенности на фоне терапии, что требует дальнейшего исследования и проверки на большем числе наблюдений.

Изменение нейрофизиологических параметров при ЭМГ исследовании у пациентов с приобретенными и наследственными нейропатиями обладают большой информативностью, но малой специфичностью, но при этом на этапе клинического обследования ЭМГ методы по-прежнему остаются основными для оценки функционального состояния нерва. Сопоставление результатов ЭМГ исследований является постоянным предметом интереса исследователей разных клинических специальностей, однако все попытки получить корреляции между изменениями проведения, амплитудными характеристиками М-ответа и данными гистологических исследований периферических моторных и сенсорных волокон нервов в прижизненных биоптатах не увенчались успехом [238].

С внедрением УЗИ в очередной раз появилась надежда на получение корреляционных зависимостей клинико-электромиографических показателей с визуальными прижизненными образами измененного нерва. Однако даже в не систематизированных исследованиях [132; 246], которые в последующем были подтверждены работами с использованием унифицированного протокола УЗИ, не было выявлено достоверной связи между клиническими и

инструментальными методами исследования. Несмотря на то, что до настоящего времени не было выявлено корреляционных зависимостей во всех репрезентативных исследованиях с использованием общепринятого протокола, обязательным считается проведение корреляционного анализа клинико-нейрофизиологических параметров с результатами сонографического исследования, особенно если в исследование включены формы патологии, не включённые ранее в другие исследования.

Это обстоятельство послужило основанием для проведения корреляционного анализа и сопоставления его результатов с данными литературы, а также проведение аналогичного анализа для НМСН 1 типа, которое ранее не проводилось. Так же как для ММН и ХВДП, в нашем исследовании при НМСН не выявлено корреляции обсуждаемых параметров, что подтверждает данные литературы [132; 246]. Дополнительным результатом нашего исследования является отсутствие корреляции при НМСН 1 типа, что не было показано ранее. Отсутствие зависимости ППС и таких ЭМГ показателей, как СРВ, наличие БП и амплитуда М-ответа у пациентов с ДН и НМСН 1 типа не говорит о малой информативности или недостатках используемых методах исследования, а свидетельствует о том, что патофизиологическая природа блока проведения и СРВ не связана с процессами, которые приводят к изменению ППС нерва при дизиммунных или наследственных нейропатиях. Отсутствие связи между анализируемыми показателями, вероятно, свидетельствует о том, что параметры УЗИ и ЭМГ оценивают разные уровни повреждения периферического нерва.

В настоящем исследовании проанализированы сонографические находки при наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС), выявившие фокальное увеличение ППС нервов, выходящее за пределы анатомических туннелей. Описания увеличения ППС ПН в анатомических туннелях, а также на участках, прилегающих к ним, в литературе проведены Beekman R. 2002 г [31], что согласуется с полученными нами данными. Авторы указывают, что диффузное увеличение

ППС в участках, прилегающих к туннелям, связано с томакулярным набуханием миелиновой оболочки нервов. Напротив, результаты исследования Hooper et al. [120] продемонстрировали увеличение ППС в участках компрессии без изменения нервов в прилегающих участках, за исключением большеберцового нерва в тарзальном канале. В нашем исследовании обнаружены изменения ППС нервов как в анатомических туннелях, так и в прилегающих к ним участках для срединного, локтевого и малоберцового нервов. Подобные сонографические различия между компрессионными нейропатиями, обусловленными внешними причинами, и проявлениями ННСПС, являются чрезвычайно важным в определении индексного пациента для исследования на делецию в гене RMR22, что в дальнейшем определяет вторичную профилактику повторных рецидивов.

В нашем исследовании представлено наблюдение за пациенткой с верифицированным случаем ТТР САП. Фенотипическая гетерогенность болезни [243], даже у монозиготных близнецов [2; 183], позднее начало симптомов, отсутствие семейного анамнеза часто задерживают постановку правильного диагноза на годы, а в ряде случаев пациент наблюдается с неверным диагнозом [213]. По данным литературы пациенты с неврологическим фенотипом ТТР амилоидоза чаще всего наблюдаются с диагнозами "идиопатическая аксональная полинейропатия", "хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия" (ХВДП) или стеноз спинномозгового канала [17].

Признаки сенсорно моторной нейропатии, арефлексия, белково-клеточная диссоциация при исследовании ликвора, изменение ЭМГ параметров, характерные для демиелинизации, делает ХВДП самым частым ошибочным диагнозом [61; 169]. При этом следует обратить внимание, что обнаруживаемые изменения в этих случаях соответствуют клиническим и электрофизиологическим критериям ХВДП, предложенных EFNS 2010 г, что в определённой степени оправдывает диагноз [130]. У обсуждаемой пациентки биопсия, направленная на поиск возможного этиологического

фактора, проводилась дважды, причем из разных тканей. Отсутствие признаков аутоиммунного воспаления, отложений амилоида в образцах тканей, вовлеченных в процесс (слюнной железы и икроножного нерва) определили мнение об отсутствии дизиммунного процесса или амилоидной нейропатии, переведя диагноз в категорию идиопатической полинейропатии. В диагностическом поиске не был учтен факт, что отсутствие отложений амилоида не является основанием для отрицания диагноза.

Среди причин отсутствия отложений амилоида в обсуждаемом случае, так же как и в подобных ситуациях, описанных в литературе [18], в первую очередь обращается внимание на соблюдение методических требований при выполнении морфологического исследования; во-вторых, как сказано выше, чувствительность данного метода для разных тканей не одинакова [46; 67; 146]. Таким образом, отсутствие амилоида при гистологическом исследовании выбранной ткани не является редкостью и, тем более в сомнительных ситуациях для продолжения поиска причины болезни, включая TTR амилоидоз. В ходе нашего наблюдения удалось на примере 2-х случаев определить характерные сонографические особенности изменения нервов при TTR САП, а также показать возможность использования УЗИ в качестве метода скрининга ближайших родственников.

Влияние патогенетической терапии (кортикостероиды, ВВИГ, плазмаферез) на изменение ППС периферических нервов при оценке с использованием УЗИ описано при разных дизиммунных нейропатиях - хронической воспалительной нейропатии (ХВДП) [136; 299], мультифокальной приобретенной демиелинизирующей сенсорной моторной и сенсорной нейропатии (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy – MADSAM) [239; 249; 260]. В отличие от исследований по ХВДП с большим числом проспективных [136] и ретроспективных [299] случаев, оценка эффективности терапии с помощью УЗИ у пациентов с MADSAM в упомянутых работах основана на описании единичных случаев. Наблюдений динамики ППС на фоне ВВИГ по данным УЗИ у больных с

ММН в литературе не представлено. Независимо от формы болезни, это связано со значительно более редкой встречаемостью данных форм патологии по сравнению с ХВДП [133; 155; 260]. Это делает актуальным каждый случай попытки объективной оценки состояния нервов при ММН на фоне ВВИГ.

В ходе наших наблюдений удалось показать однонаправленное уменьшение ППС основных нервов рук и плечевого сплетения на фоне регулярной терапии ВВИГ, при этом чем более строго соблюдаются интервалы введения и доза препарата, тем ближе изменения соответствуют нормальным значениям, но никогда не достигают уровня нормы. В случае же несвоевременной отмены препарата мы зарегистрировали увеличение ППС, более выраженное чем до терапии. У пациента, не получающего терапию ВВИГ, мы наблюдали медленное прогрессирующее увеличение ППС, прямо пропорционально с медленным ухудшением моторного дефицита. Обнаруженные закономерности обосновывают возможность применения УЗИ в качестве инструмента мониторинга за состоянием периферических нервов на фоне терапии, а также необходимость строгого соответствия схемы введения ВВИГ.

В исследовании Scheidl [241] с использованием УЗИ, обсуждается наблюдение за двумя пациентами с диагнозом MADSAM. В первом случае рассмотрены результаты УЗИ локтевого, лучевого и малоберцового нервов у пациента через два года после проведения последовательного лечения глюкокортикоидами с хорошим эффектом, дополнительного курса плазмафереза после присоединении поражения лучевого нерва и, в связи с неэффективностью плазмафереза, назначения повторных курсов ВВИГ в адекватных дозах. При этом, авторы не предоставляют исходных результатов УЗИ до использования того или иного вида лечения, включая ВВИГ. Во втором случае предоставлены данные УЗИ периферических нервов только на этапе установления диагноза без дальнейшей оценки изменений, так как терапия не проводилась. Констатация факта устойчивости фокального

увеличения ППС и нарушения эхогенности периферических нервов является полезной информацией, без относительного того, как выявленные изменения меняются в результате лечения. В обоих случаях авторы не исследовали спинномозговые нервы плечевого сплетения.

В опубликованном третьем случае MADSAM [260] исходные фокальные увеличения ППС по данным УЗИ приведены только для нервов конечностей до лечения и через 6 месяцев после двух эффективных курсов ВВИГ по 2,0 г/кг массы тела (без указания интервала введения). Показано уменьшение ППС исходно увеличенных нервов до нормы.

В описанных нами наблюдениях УЗ изменения периферических нервов исследованы более полно, с предоставлением также результатов УЗИ спинномозговых нервов плечевого сплетения, что важно в оценке пациентов с MMN и MADSAM, так как большинство исследователей не только указывают на вовлечение плечевого сплетения, но и используют этот факт в дифференциальной диагностике с другими вариантами неврологических нарушений [80; 155; 157; 161].

Представленные проспективные наблюдения на фоне терапии ВВИГ в течение 6 месяцев с указанием интервалов введения, позволили показать относительную устойчивость достигнутых положительных результатов ВВИГ для нервов рук и спинномозговых нервов. Положительные изменения, как показало наблюдение, для плечевого сплетения были выражены меньше и не достигали нормальных значений. Кроме того, необходимо отметить, что в рассматриваемом случае улучшение моторных функций, которое субъективно оценивалось как практически нормальное состояние, по-прежнему сопровождалось асимметричными изменениями ППС периферических нервов. Последнее обстоятельство, устойчивые блоки проведения по данным ЭМГ, обнаруживаемые независимо от клинического улучшения [9; 10; 133], а также ухудшение показателей УЗИ при вынужденном перерыве ВВИГ в данном наблюдении еще раз

свидетельствует о том, что ММН является текущим хроническим заболеванием, отвечающим на ВВИГ.

Представленные наблюдения, в совокупности с немногочисленными данными литературы показывает, что УЗИ периферических нервов у пациентов с ММН, также, как и при других дизиммунных нейропатиях, может быть использовано как способ наблюдения за ответом на патогенетическую терапию. Для анализа ответа на ВВИГ изменений ПН, лежащих в основе рассматриваемых нейропатий, требуется объединение усилий научных коллективов по изучению дизиммунных нейропатий.

В ходе нашего исследования проведено описание 12 случаев обнаруженной фокальной констрикции ПН у пациентов с вялым парезом, причем обычно в руке. 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 синдрома невралгической амиотрофии как отдельного нозологического варианта. При этом однозначного мнения о том, что ФКПН является осложнением невралгической амиотрофии или самостоятельным заболеванием в литературе нет [204; 244].

Определенное замешательство в рассмотрение этого вопроса внесли первые описания ФКПН, сделанные хирургами, которые проводили реконструктивное хирургическое лечение стойкого монопаралича в руке [15; 287]. В последующем появилось сообщение об обнаружении ФКПН у нескольких пациентов при УЗИ, что послужило основанием для оперативного лечения [186]. Таким образом, вопрос о том, является ли ФКПН проявлением НА, остается открытым.

При рассмотрении вовлечения в патологический процесс, заканчивающийся формированием ФКПН, того или иного нерва, а также число измененных нервов остается неясным и требует дальнейших

исследований на большем числе пациентов. Показано, что прежде всего страдают нервы, расположенные вблизи суставов, имеющие большую подвижность [204]. Описано формирование ФКПН в переднем межкостном [185; 186; 274] и заднем межкостном нервах [162], лучевом [87], срединном нервах в карпальном канале [25], мышечно-кожном [290], подмышечном [195; 277] и надлопаточном нервах [277]. Несмотря на малое число представленных случаев вследствие редкости данной патологии, что отмечено многими авторами [217; 244], лучевой нерв и его ветви в нашем исследовании вовлекались в 73% случаев. Большой интерес представляют случаи вовлечения больше чем одного нерва в патологический процесс. В ряде работ описано вовлечение нескольких нервов [204; 205; 294]. В анализируемых нами случаях в 43% поражению подверглись больше 1 нерва. Нами также было обнаружена множественная ФКПН, описанная в литературе при УЗИ и МРТ исследовании [217].

Этиология и патогенез обсуждаемой патологии, а также ее связь с НА сегодня по-прежнему остаются дискуссионными. Еще совсем недавно ФКПН была случайной находкой при оперативном лечении. Распространение методов нейровизуализации и, в первую очередь УЗИ, позволяет обнаруживать констрикцию на дооперационном этапе [57; 186; 204]. Показанные нами и другими исследователями при патоморфологическом исследовании участка констрикции признаки фиброза, отека коллагеновых волокон, с наличием лимфоцитарной клеточной инфильтрацией [164] согласуется с теорией иммунной воспалительной реакции. 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.

Проспективное наблюдение в течение 15 месяцев за пациенткой с ФКПН позволило проследить эволюцию изменения нерва от момента обнаружения до восстановления диаметра нерва с невозможностью различить ранее выявленные изменения. Выраженность болевого синдрома и моторного дефицита не совпадала по времени с изменениями лучевого нерва по данным УЗИ. По результатам ЭМГ-исследования выявлено падение моторного и сенсорного ответа нерва вплоть до его полного отсутствия в период 16-30 дней и позже.

Обнаружение ФКПН при УЗ-сканировании возможно в период от 16-30 дней и позднее от момента развития болевого синдрома, тогда как на ранних этапах структура нерва не отличается от нормальных значений, несмотря на выраженный характер болевого синдрома. В период от 1-3 месяцев возможно появление дополнительных участков констрикции в сочетании с небольшим увеличением ППС нерва. При наблюдении позднее 9 месяцев дифференцировать участок ФКПН становится затруднительно в связи с уменьшением диаметра нерва в 3 раза от исходного. При продольном УЗ-сканировании участок нерва, ранее дифференцируемый как ФКПН, определяется в виде локального изменения эхогенности, но невозможно измерить участок констрикции.

Острое развитие нейропатической боли с формированием плегии в короткие сроки не позволяет однозначно остановиться на диагнозе «невралгическая амиотрофия», хотя в литературе подобные случаи расцениваются рядом авторов в рамках НА [24; 117; 294].

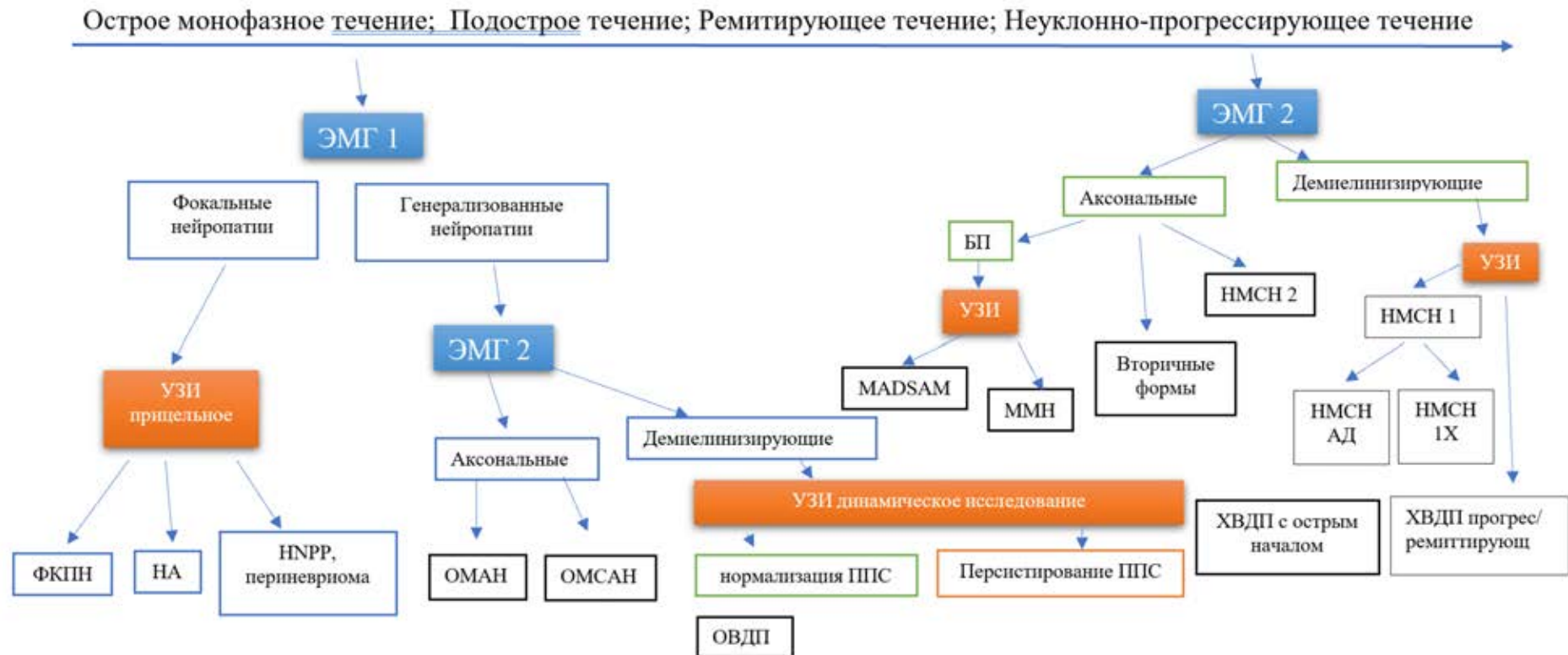
Моторный неврологический дефицит до 1 месяца наблюдения складывался из паралича разгибателей запястья и пальцев, с появлением первых признаков движения в лучевом разгибателе запястья к 30 суткам наблюдения, разгибателе указательного пальца к 49 суткам и общем

разгибатели пальцев к 57 суткам наблюдения. Последовательное включение указанных мышц в разные сроки может быть объяснено разным удалением от очага поражения нерва.

На основании приведенного наблюдения под ФКПН следует понимать локальный участок сужения (уменьшение диаметра менее 0,3 мм) при неизменных диаметрах на участках $\pm 0,5$ см, выявляемый в период от 1-9 месяца от момента манифестации болевого синдрома. Это требует дальнейшей проверки на большем статистическом материале с использованием унифицированного протокола УЗИ исследования. Наблюдение показало, что эволюция ФКПН с невозможностью её обнаружения на поздних сроках наблюдения, возможно связано с расширением участка поражения нерва, что может соответствовать неполному клиническому улучшению утраченной функции.

Таким образом, на основе полученных данных 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.

Рисунок 58. Алгоритм Диагностики Наследственных и Дизиммунных полинейропатий



ЭМГ 1 – методы игольчатой ЭМГ с определением денервационных изменений как в клинически вовлеченных, так и интактных конечностях. Цель: определение генерализации процесса

ЭМГ 2 – методы стимуляционной миографии с оценкой СРВ, ДЛ, наличия БП.

ВЫВОДЫ

1. Демиелинизирующие аутоиммунные хронические и демиелинизирующие наследственные периферические neuropathies 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 neuropathies 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 neuropathies 71%; специфичность для ДН – 82,3%, для наследственных neuropathies – 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 эскалации 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 литературы

1. Зиновьева, О.Е. Транстиретиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения. / О.Е. Зиновьева, Э.И. Сафиулина // Manage painю. - 2017. - № 4.- С. -12-15.
2. Ковальчук, М.О. Семейная амилоидная полинейропатия TTR Cys 114 у монозиготных братьев-близнецов (клинический случай) / М.О. Ковальчук, И.А. Строков // Нервно-мышечные болезни. - 2017. ; Т.6. № 2. - С. 54-61.
3. Куренков А.Л., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Никитин С.С. Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у детей. Нервно-мышечные болезни. Лекции и обзоры Нервно-мышечные болезни, 1'2016 Том 6 Vol. 6 2012;(2):40–51.
4. Меркулова, Д.М. Механизмы формирования и проблемы реабилитации типичных и атипичных форм приобретенных демиелинизирующих полиневропатий (текст): дис. ... доктора мед. наук / Д.М. Меркулова. - Москва.-2000.- 358с
5. Никитин, С.С. Оценка динамики площади поперечного сечения нервов при мультифокальной моторной нейропатии по данным ультразвукового исследования на фоне терапии иммуноглобулинами: описание клинического случая/С.С. Никитин, Е.С.Наумова, Д.С. Дружинин, С.С.// Нервно-мышечные болезни. 2016. - Т. 6. № 4. - с. 46-51.
6. Николлс, Д. От нейрона к мозгу / Пер. с англ. П. М. Балабана, А.В. Галкина, Р.А. Гиниатуллина, Р.Н. Хазипова, Л.С. Хируга. - М.: Едиториал УРСС. - 2003. - С. - 672.
7. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук 2015;70(2):183–7.
8. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых:

- принципы диагностики и терапия первой линии. Нервно-мышечные болезни. 2016;6(1):44-53. doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53.
9. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А., Меркулова Д.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью. Нервные болезни 2007;(1):40–4.
 10. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Воспалительные полиневропатии: проблемная ситуация в России. Современные наукоемкие технологии 2010;(2):114–5.
 11. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Павлов Э.В. Анализ причин острого вялого тетрапареза на примере московской популяции. В сб.: Неотложные состояния в неврологии Труды Национального конгресса. Под ред.: З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. 2009. С. 345.
 12. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. и др. Синдром Гийена– Барре: анализ оказания диагностической и лечебной помощи пациентам. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(4):45–9.
 13. Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. Врач 2009;(9):43–4.
 14. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. и др. Синдром Гийена– Барре: анализ оказания диагностической и лечебной помощи пациентам. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(4):45–9.
 15. Abe, T. Isolated paralysis of the deep branch of the radial nerve thought to be the entrapment neuropathy [in Japanese]. / T. Abe, M. Hoshiko, N. Shinohara et al. // Rinsho Seikei Geka. - 1966. - №1. - P. - 617-621.
 16. Abe, Y. Characteristic MRI features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. / Abe Y, Terashima H, Hoshino H, et al. // Brain Dev. - 2015. - Vol.37. - № 9. - P. 894-896.

17. Adams, D. Amyloid neuropathies. / D. Adams, P. Lozeron, C. Lacroix // *Curr Opin Neurol.* - 2012. - Vol. 25. № 5. - P. - 564-572.
18. Adams, D. European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. / D. Adams, O. Suhr, E. Hund et al. // *Curr Opin Neurol.* 2016. - № 29. - P. - 14-26.
19. Allen, J. Chronic Demyelinating Polyneuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. / J. Allen // *Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders.* - 2017.- Vol. 23. №5.- P. - 1310-1331.
20. Alzaidi, M. Guillain-Barre syndrome. Pattern of muscle weakness. / M. Alzaidi, K. Nouri // *Neurosciences (Riyadh).* - 2002. - Vol. 7. - № 3. - P. - 176-178.
21. Amato, A. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: association with central nervous system demyelination. / A. Amato, R. Barohn // *Muscle Nerve.* - 1996. - Vol. 19. - № 6. - P. - 770-773.
22. American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine. Recommended policy for electrodiagnostic medicine (2013). // <https://www.aanem.org>.
23. Ando, Y. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. / Ando Y, Coelho T, Berk J et al. // *Orphanet J Rare Dis.* - 2013. Vol. 8. - №31.
24. Arányi, Z. Ultrasonographic identification of nerve pathology in neuralgic amyotrophy: Enlargement, constriction, fascicular entwinement, and torsion. / Z. Arányi, A. Csillik, K. Dévay // *Muscle Nerve.* - 2015. - Vol. 52. - № 4. - P. -503-511.
25. Arons, J. Results of treatment of carpal tunnel syndrome with associated hourglass deformity of the median nerve. / J. Arons, N. Collins, M. Arons // *J Hand Surg Am.* - 1999. - Vol. 24. - № 6. - P. - 1192-1195.

26. Asbury, A. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. /A. Asbury , D. Cornblath // Ann Neurol. -1990. - № 27. - P. - 21–24.
27. Ayers, M. Development of onion bulb neuropathy in the trembler mouse: comparison with normal nerve maturation. / M. Ayers, R. Anderson // Acta Neuropathol. - 1975. - Vol. 32. - № 1. - P. - 43-59.
28. Balke, M. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy / M. Balke, G. Wunderlich, A. Brunn et al. // Fortschr Neurol Psychiatr. - 2016. - Vol. 84. - №12. - P. 756-769.
29. Barbato, F. Recurrent miller fisher: a new case report and a literature review. / F. Barbato, A. Di Paolantonio, M. Distefano et al. // Clin Ter. - 2017. - Vol. 168. № 3.- P. -208-213.
30. Barreto, L. Epidemiologic Study of Charcot-Marie Tooth Disease: A Systematic Review. / L. Barreto, F. Oliveira, P. Nunes et al.// Neuroepidemiology - 2016. - Vol. 46. - P. 157–165.
31. Beekman, R. Sonographic detection of diffuse peripheral nerve enlargement in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. / R. Beekman, L. Visser // J Clin Ultrasound. - 2002. - № 30. - P. - 433–436.
32. Beekman, R. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. / R. Beekman, L.H. van den Berg, H. Franssen et al. // Neurology. - 2005. - Vol. 65. - № 2. - P. 305-307.
33. Belsole, R. Polyarteritis: a cause of nerve palsy in the extremity. / R. Belsole, G. Lister, H. Kleinert // J Hand Surg (Am). - 1978. - Vol. 3. - № 4. - P. - 320-325.
34. Berciano, J.. Proximal nerve lesions in early Guillain-Barrésyndrome: implications for pathogenesis and disease classification. / J. Berciano, M. Sedano, A. Pelayo-Negro , et al. // J Neurol. - 2017. - Vol. 264.- № 2. - P. - 221-236.

35. Bergoffen, J. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. / J. Bergoffen, S.S. Scherer, S. Wang et al. // Science. -1993. - Vol. 262. - P. 2039–2042.
36. Boehm, J. High-resolution ultrasonography of peripheral nerves: measurements on 14 nerve segments in 56 healthy subjects and reliability assessments. / J. Boehm, E. Scheidl, D. Berezki, et al. // Ultraschall Med. - 2014. - Vol. 35. P. 459–467.
37. Bouchard, C. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy/ C. Bouchard, C. Lacroix, V. Plante et al. // Neurology. - 1999.-Vol. 52. - P. - 498-503.
38. Bourque, P. Autoimmune peripheral neuropathies. / P. Bourque, J. Chardon, R. Massie. // Clin Chim Acta. - 2015. - № 449. P. - 37- 42.
39. Bromberg, M.B. Practical rules for electrodiagnosis in suspected multifocal motor neuropathy. / M. B. Bromberg, H. Franssen // J Clin Neuromuscul Dis.- 2015. - Vol. 16. № 3. - P. 141-152.
40. Bukhari, S. A Case of Miller Fisher Syndrome and Literature Review. / S. Bukhari, J. Taboada // Cureus. 2017. - Vol. 22. № 9. - P.- 10 - 48.
41. Burns, J. Localized constrictive radial neuropathy in the absence of extrinsic compression: three cases. / J. Burns, G. Lister // J Hand Surg Am. - 1984. - Vol. 9 A. - № 1. - P. - 99-103.
42. Burns, T. The evaluation of polyneuropathies./ T. Burns, M. Mauermann // Neurology. - 2011. -Vol. 76. - № 7. - P. -6 - 13.
43. Callaghan, B. Distal symmetric polyneuropathy: a review. /B. Callaghan, R. Price, E. Feldman // JAMA. - 2015. - Vol. 314. - № 20. - P. - 2172 - 2181.
44. Callaghan, B. The evaluation of distal symmetric polyneuropathy: a physician survey of clinical practice. / B. Callaghan, K. Kerber, A. Smith et al. // Arch Neurol. - 2012.- Vol. 69. - № 3.- P. - 339 - 345.

45. Callaghan, B. The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy: a review./ B. Callaghan, R. Price, K. Chen et al. // JAMA Neurol. - 2015. - Vol. 72. - № 12. - P. - 1510 - 1518.
46. Cappellari , M. Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in seventeen patients. / M. Cappellari, T. Cavallaro, M. Ferrarini et al. // J Peripher Nerv Syst. - 2011. Vol. 16. - № 2. - P. - 119-129.
47. Carlier, P. Роль количественной магнитно-резонансной томографии и спектроскопии скелетных мышц в оценке результатов клинических исследований (часть I и часть II)*/ P. Carlier, B. Marty, O. Scheidegger et al. // Нервно-мышечные болезни - 2016. - Vol. 3.- № 1. - P. 1–28.
48. Cartwright, M. Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. / M. Cartwright, L. Passmore, J. Yoon et al. // Muscle Nerve - 2008. - Vol. 37. - P. 566–571.
49. Cartwright, M. Diagnostic nerve ultrasound in Charcot-Marie-Tooth disease type 1B. / M. Cartwright, M. Brown, P. Eulitt. et al. // Muscle Nerve. - 2009. - Vol. 40. № 1. - P. 98-102.
50. Cartwright, M. Nerve cross-sectional area in extremes of age. / M. Cartwright, D. Mayans, N. Gillson, et al. // Muscle Nerve. - 2013. - Vol. 47. № 6. - P. 890-893.
51. Cartwright, M. Peripheral nerve and muscle ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis. / M. Cartwright, F. Walker, L. Griffin et al. // Muscle Nerve. - 2011. - № 44. - P. - 346 -351.
52. Cartwright, M. Validity and reliability of nerve and muscle ultrasound. / M. Cartwright, S. DeMar, L. Griffith et al. //Muscle Nerve. - 2013. - № 47. - P. - 515–521.
53. Cavanagh, J. The problems of neurons with long axons. / J. Cavanagh // Lancet. - 1984. Vol. 1. - № 8389. - P. - 1284 - 1287.

54. Chan, A. Small fiber neuropathy: getting bigger! / A. Chan , E. Wilder-Smith // Muscle Nerve. - 2016. - Vol. 53. -№ 5. - P. - 671 - 682.
55. Chance, P. Inherited focal, episodic neuropathies: hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and hereditary neuralgic amyotrophy. / P. Chance // Neuromolecular Med. - 2006. - Vol. 8. - № 1-2. - P. - 159-174.
56. Chang, S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in children: a report of four patients with variable relapsing courses. / Chang SJ, Lee JH, Kim SH, et al. // Korean J Pediatr. - 2015. - Vol. 58. - № 5. - P. - 194-198.
57. Chiou, H. Peripheral nerve lesions: role of highresolution US. / H. Chiou, Y. Chou, S. Chiou, et al. // RadioGraphics. - 2003. - Vol. 23. - № 6. - P. - 15.
58. Choi, S. Ultrasonographic and Surgical Findings of Acute Radial Neuropathy Following Blunt Trauma. / S. Choi, J. Park, D. Kim // Am J Phys Med Rehabil. - 2016. - Vol. 95. - № 11. - P. - 177-182.
59. Cohen, B. Simultaneous posterior and anterior interosseous nerve syndromes. / Cohen B., Cukier J. // J Hand Surg Am. - 1982. - Vol. 7. - № 4. - P. - 398-400.
60. Conceição, I. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. / I. Conceição, A. González-Duarte, L. Obici et al. // J Peripher Nerv Syst. - 2016. - Vol. 21. № 1. - P. - 5-9.
61. Cortese, A. Diagnostic challenge of a treatable hereditary neuropathy. / A. Cortese, E. Vegezzi, A. Lozza et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2017. - Vol. 88. - № 5. - P. - 457-458.
62. Cruz-Martínez, A. Neuralgic amyotrophy: variable expression in 40 patients. / A. Cruz-Martínez, M. Barrio, J. Arpa // J Peripher Nerv Syst.-2002. - Vol. 7. № 3. - P. - 198-204.
63. Cusimano, M. Hypertrophic brachial plexus neuritis: a pathological study of two cases. / M. Cusimano, J. Bilbao, S. Cohen // Ann Neurol. - 1988. - Vol. 24. - № 5. - P. - 615-622.

64. Dalakas, M. Close to the node but not far enough: what nodal proteins tell us about CIDP and its therapies. / M. Dalakas, C. Gooch // *Neurology*. - 2016. - Vol. 86. - № 9. - P.- 796 - 797.
65. Davies, D. Recurrent peripheral nerve palsies in a family. / D. Davies // *Lancet*. -1954. - Vol. 267. - № 6832. - P. - 266-268.
66. Davis, C. The peroneal muscular atrophy syndrome: clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies. I. Clinical, genetic and electrophysiological findings and classification. / C. Davis, W. Bradley, R. Madrid // *J Genet Hum*. 1978. - Vol. 26. № 4. - P. 311-349.
67. de Paula Eduardo, F. Minor salivary gland biopsy for the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. / F. de Paula Eduardo, L. de Mello Bezinelli, D. de Carvalho // *Neurol Sci*. - 2017. - Vol. 38. - № 2.- P. - 311-318.
68. de Paula Eduardo, F. Minor salivary gland biopsy for the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. / F. de Paula Eduardo, L. de Mello Bezinelli, D. de Carvalho et al. // *Neurol Sci*. - 2017. - Vol. 38. - № 2. - P. - 311-318.
69. Décard, B. Nerve ultrasound in Miller Fisher variant of Guillain-Barré syndrome. / B. Décard, J. Fladt, H. Axer // *Muscle Nerve*. - 2015. Vol. 52.- № 6. - P.-1106-1110.
70. Delmont, E. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: A single entity? / E. Delmont, J. Azulay, R. Giorgi et al. // *Neurology* - 2006. - Vol. 67. - P. 592-596.
71. Devaux, J. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. / J. Devaux, Y. Miura, Y. Fukami // *Neurology*. - 2016.- Vol. 86. № 9. - P.- 800- 807.

72. Di Pasquale, A. Peripheral nerve ultrasound changes in CIDP and correlations with nerve conduction velocity. / A. Di Pasquale, S. Morino, S. Loreti et al. // *Neurology*. - 2015. - Vol. 84. № 8. - P. 803-809.
73. Donofrio, P. Guillain-Barré Syndrome. *Continuum (Minneapolis)*. / P. Donofrio // *Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders*. - 2017. - Vol. 23. - № 5. - P. 1295-1309.
74. Drew, A. Molecular genetics and mechanisms of disease in distal hereditary motor neuropathies: insights directing future genetic studies. / A. Drew, I. Blair, G. Nicholson // *Curr Mol Med*. - 2011. - Vol. 11. - № 8. - P. 650 - 665.
75. Dubourg, O. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. / O. Dubourg, P. Mouton, A. Brice et al. // *Neuromuscul Disord*. - 2000. - Vol. 10. - № 3. - P. 206-208.
76. Duggins, A. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. / A. Duggins, J. McLeod, J. Pollard, et al. // *Brain* - 1999. - Vol. 122. - P. 1383-1390.
77. Dyck, P. Hereditary motor and sensory neuropathies. / P. J. Dyck, P. Chance, R. Lebo et al. // In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, editors. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: W.B. Saunders Company - 1993. - P. 1094-1136.
78. Dyck, P. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. / P. Dyck, K. Oviatt, E. Lambert // *Ann Neurol*. - 1981. - Vol. 10. - № 3. - P. 222 - 226.
79. Dyck, P. Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. / P. Dyck, J. Dyck, I. Grant et al. // *Neurology*. - 1996. - Vol. 47. - № 1. - P. 10 -17.
80. Echaniz-Laguna, A. Neurological picture. Seeing the blocks: MRI of the brachial plexus in multifocal motor neuropathy. / A. Echaniz-Laguna, J.

- Dietemann // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2011. - Vol. 82. - № 7. - P. 728.
81. England, J. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research. / J. England, G. Gronseth, G. Franklin. // Neurology. - 2005. - Vol. 64. - № 2. - P. - 199 - 207.
82. England, J. Neuralgic amyotrophy: an increasingly diverse entity. / J. England, A. Sumner // Muscle Nerve. - 1987. - Vol. 10. № 1. - P. - 60-68.
83. England, J. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). / J. England, G. Gronseth, G. Franklin. et al. // Neurology. - 2009. Vol. 72. - № 2. - P. -185 - 192.
84. England, J. The variations of neuralgic amyotrophy. / J. England // Muscle Nerve. - 1999. - Vol. 22. № 4. - P. - 435-436.
85. Englert, H. Partielle faszikuläre Medianus-Atrophie ungeklärter Genese. / H. Englert // Handchirurgie. 1976. - Vol. 8. - № 1. - P. - 61-62.
86. Eurelings, M. MRI of the brachial plexus in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. / M. Eurelings, N.C. Notermans, H. Franssen et al. // Muscle Nerve. - 2001. - Vol. 24. - P. 1312–1328.
87. Fernandez, E. Radial nerve palsy caused by spontaneously occurring nerve torsion: case report. / E. Fernandez, A. Di Rienzo, E. Marchese et al. // J Neurosurg. 2001. - Vol. 94. № 4. - P. - 627-629.
88. Fisher, M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). / M. Fisher // N Engl J Med. - 1956. - Vol. 255. - № 2. - P.- 57-65.
89. Fokke, C. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. / C. Fokke, B. van den Berg, J. Drenthen et al. // Brain. - 2014. - Vol. 137. - № 1. -P. 33-43

90. Foley, C. Charcot-Marie-Tooth disease in Northern England. / C. Foley, I. Schofield, G. Eglon et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. - 2012. - Vol. 83. - № 5. - P. - 572-573.
91. Fontes, C. Magnetic resonance imaging findings in Guillain-Barré syndrome caused by Zika virus infection. / C. Fontes, A. Dos Santos, E. Marchiori // *Neuroradiology*. - 2016. - Vol. 58. - № 8. - P. - 837-838.
92. Franssen, H. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-part 1: neuroscience. / H. Franssen, D. Straver // *Muscle Nerve*. - 2013. - Vol. 48. № 6. - P. - 851-864.
93. Franssen, H. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-part 2: neurology. / H. Franssen, D. Straver // *Muscle Nerve* 2014. - Vol. 49. - № 1. P. - 4-20.
94. Fridman, V. Inherited Neuropathies Consortium. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross - sectional analysis. / V. Fridman, B. Bundy, M. Reilly et al.// *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. - 2015. - Vol. 86. № 8. - P. 873-878.
95. Gabreëls-Festen, A. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood. / A. Gabreëls-Festen, F. Gabreëls, E. Joosten et al. // *Neuropediatrics*. - 1992. - Vol. 23. - № 3. - P. - 138-143.
96. Gabreëls-Festen, A. Human nerve pathology caused by different mutational mechanisms of the PMP22 gene. / A. Gabreëls-Festen, R. Wetering // *Ann N Y Acad Sci*. - 1999. - Vol. 14. - № 883. - P. -336-343.
97. Gasparotti, R. Neuroimaging in diagnosis of atypical polyradiculoneuropathies: report of three cases and review of the literature. / R. Gasparotti, M. Lucchetta, M. Cacciavillani et al. // *J Neurol*. - 2015. -Vol. 262. - № 7. - P. -1714-1723.
98. Goedee, S. Diagnostic value of sonography in treatment-naive chronic inflammatory neuropathies. / S. Goedee, L. van der Pol, J. van Asseldonk et al. // *Neurology*. - 2017. - Vol. 88. - № 2. - P. - 143-151.

99. Goedee, S. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy a review of the literature. / S. Goedee, J. Brekelmans, T. van Asseldonk et al. // *Eur J Neurol.* - 2013. - Vol. 20. № 10. - P.1342-1351.
100. Goedee, S.H. Distinctive patterns of sonographic nerve enlargement in Charcot-Marie-Tooth type 1A and hereditary neuropathy with pressure palsies./ S.H. Goedee, G.J., L.H. Brekelmans van den Berg et al. // *Clin Neurophysiol.* - 2015. - Vol. 126. № 7. - P. 1413-1420.
101. Gouider, R. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. / R. Gouider, E. LeGuern, M. Gugenheim, et al. // *Neurology.* - 1995. - Vol. 45. - № 11. - P. - 2018-2023.
102. Granata, G. Ultrasound visualization of nerve morphological alteration at the site of conduction block. / G. Granata, C. Pazzaglia, P. Calandro et al. // *Muscle Nerve-* 2009. - Vol. 40. - P. 1068–1070.
103. Grimm A., Rasenack M., Athanasopoulou I.M. et al. The modified ultrasound pattern sum score mUPSS as additional diagnostic tool for genetically distinct hereditary neuropathies. / A. Grimm, M. Rasenack, I. Athanasopoulou et al. // *Neurol.* - 2016. - Vol. 263. № 2. - P. 221-230.
104. Grimm, A. Nerve ultrasound for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy/ A. Grimm, B.F. Décard, I. Athanasopoulou et al. // *J Neurol.* - 2015. - Vol. 262.- № 4. - P. 870-880.
105. Grimm, A. The modified ultrasound pattern sum score mUPSS as additional diagnostic tool for genetically distinct hereditary neuropathies./ A. Grimm, M. Rasenack, I. Athanasopoulou et al. // *Neurol.* - 2016. - Vol. 263. - № 2. - P. - 221-230.
106. Grimm, A. Ultrasound and electrophysiologic findings in patients with Guillain-Barré syndrome at disease onset and over a period of six months. / A. Grimm, B. Décard, A. Schramm et al. // *Clin Neurophysiol.* - 2016. - Vol. 127. - № 2. - P. - 1657-1663.

107. Grimm, A. Ultrasound aspects in therapy-naive CIDP compared to long-term treated CIDP. / A. Grimm , D. Vittore , V. Schubert et al. // J Neurol. - 2016. - Vol. 263. № 6. - P. 1074-1082.
108. Grimm, A. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies. / A. Grimm, D. Vittore, V. Schubert et al. // Clin Neurophysiol. - 2016. - Vol. 127. № 7. - P. 2618-2624.
109. Guerra, W. Peripheral nerve palsy by torsional nerve injury. / W. Guerra, H. Schroeder // Neurosurgery. - 2011. - Vol. 68. - № 4. - P. - 1018-1024.
110. Gwathmey, K. Sensory neuronopathies. / K. Gwathmey // Muscle Nerve. - 2016. - Vol. 53. - № 1. - P. - 8 -19.
111. Gwathney, K. Vasculitic neuropathies. / K. Gwathney, T. Burns, M. Collins et al. // Lancet Neurol. - 2014. - Vol. 13. - №1 - P. - 67 - 82.
112. Hahn, A.F. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / A.F. Hahn, H. Hartung, P. Dyck // Peripheral Neuropathy. Ed. P. Dyck, P. K. Thomas. Philadelphia: Elsevier Saunders-th ed. - 2005.- Vol. 2. - P. 2221-2255.
113. Hanewinckel, R. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population/ R. Hanewinckel, J. Drenthen, M. van Oijen, et al. // Neurology. - 2016. - Vol. - 87. - № 18. P. - 1892-1898.
114. Hashizume, H. Posterior interosseous nerve paralysis related to focal radial nerve constriction secondary to vasculitis. / H. Hashizume, H. Inoue, K. Nagashima et al. // J Hand Surg Br.- 1993. -Vol. 18. - № 6. - P. -757-760.
115. Hausmann, P. Intraepineurial constriction of nerve fascicles in pronator syndrome and anterior interosseous nerve syndrome./ P. Hausmann, M. Patel // Orthop Clin North Am.- 1996. - Vol. 27.- № 2. - P. - 339-344.
116. Hausmann, P. Oligofaszikuläres Medianus-Kompressions syndrom. / P. Hausmann, K. Kendel // Handchirurgie. - 1981. - Vol.13. - № 3-4. - P. - 268-271.

117. Hobson-Webb, L. Multifocal motor neuropathy: 30 years from onset to diagnosis. / L. Hobson-Webb, S. Donahue, R. Bey // *Muscle Nerve*. - 2016. - Vol. 53. - № 3. - P. - 490-491.
118. Hobson-Webb, L. Ultrasound of Focal Neuropathies. / L. Hobson-Webb, L. Padua // *J Clin Neurophysiol*. - 2016. - Vol. 33. - № 2. - P. - 94
119. Hong, Y. Clinical and electrophysiologic features of HHCPIC patients with 17p11.2 deletion / Y. Hong, M. Kim, H. Kim et al. // *Acta Neurol Scand*. - 2003. - Vol. 108. № 5. P. - 352-358.
120. Hooper, D. Sonographic features in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. / D. Hooper, W. Lawson, L. Smith et al. // *Muscle Nerve*. - 2011. - № 44. - P. - 862 - 867.
121. Hosi, K. Median nerve paresis with hourglass deformed funiculi: a case report [in Japanese]. / K. Hosi, N. Ochiai, H. Shinoda, et al // *Rinsho Useikeigeka*. - 1993. - № 28. -P. - 1171-1174.
122. Hughes, R. Controlled trial of prednisolone in acute poly neuropathy./ R. Hughes, J. Newson Davis, G. Perkin et al. // *Lancet*. 1978. - P. - 750–753.
123. Imamura, K. Peripheral nerve hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy detected by ultrasonography. / K. Imamura, Y. Tajiri, H. Kowa et al. // *Intern Med*. - 2009. - Vol. 48. - P. 581–582.
124. Infante, J. Diagnostic strategy for familial and sporadic cases of neuropathy associated with 17p11.2 deletion. / J. Infante, A. García, O. Combarros, et al. // *Muscle Nerve*. - 2001. - Vol. 24. - № 9. - P. - 1149-1155.
125. Inoue, G. Constrictive paralysis of the posterior interosseous nerve without external compression./ G. Inoue, K. Shionoya // *J Hand Surg Br*. -1996.- Vol. 21. - № 2. - P.- 164-168.
126. Iwasaki, Y. CNS involvement in hereditary neuropathy with pressure palsies (HHCPIC). / Y. Iwasaki, H. Iguchi, K. Ikeda et al. // *Neurology*. - 2007. Vol. 68. - № 23. - P. 2046.

127. Jang, J. Ultrasonographic findings in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. / J. Jang, J. Yoo, B. Kim // *Am J Phys Med Rehabil.* - 2012. - Vol. 91. - P. 546–547.
128. Jindal, G. Isolated ptosis as acute ophthalmoplegia without ataxia, positive for anti-GQ1b immunoglobulin G. / G. Jindal, V. Parmar, V. Gupta // *Pediatr Neurol.* - 2009. - Vol. 41. - № 6. - P. - 451-452.
129. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. // *J Peripher Nerv Syst.* - 2010. - Vol. 15. № 4. - P. 295–301.
130. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-First Revision. // *J Peripher Nerv Syst.* - 2010. - Vol. 15. - P. 1-9.
131. Kerasnoudis A. Nerve ultrasound in a case of chronic inflammatory demyelinating neuropathy. / A. Kerasnoudis // *Muscle Nerve* - 2013. - Vol. 47. № 3. - P. 443-446.
132. Kerasnoudis, A. Correlation of nerve ultrasound, electrophysiological, and clinical findings in post Guillain-Barré syndrome./ A. Kerasnoudis, K. Pitarokoili, V. Behrendt, et al. // *J Peripher Nerv Syst.* - 2013. - Vol. 18. № 3. - P. - 232-240.
133. Kerasnoudis, A. Correlation of nerve ultrasound, electrophysiological and clinical findings in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. / A. Kerasnoudis, K. Pitarokoili, V. Behrendt, et al. // *J Neuroimaging.* - 2015. - Vol. 25. № 2. - P. 207-216.
134. Kerasnoudis, A. Increased cerebrospinal fluid protein and motor conduction studies as prognostic markers of outcome and nerve ultrasound

- changes in Guillain-Barre syndrome. / A. Kerasnoudis, V. Pitarokoili, R. Behrendt et al. // J. Neurol. Sci. - 2014. - № 340. - P. - 37–43.
135. Kerasnoudis, A. Multifocal motor neuropathy: correlation of nerve ultrasound, electrophysiological, and clinical findings. / A. Kerasnoudis, K. Pitarokoili, V. Behrendt, et al. // J Peripher Nerv Syst. - 2014. - Vol. 19. № 2. -P. 165-174.
136. Kerasnoudis, A. Nerve Ultrasound and Electrophysiology for Therapy Monitoring in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. / A. Kerasnoudis, K. Pitarokoili, R. Gold et al. // J Neuroimaging. - 2015. - Vol. 25. - № 6. - P. - 931-939.
137. Kerasnoudis, A. Nerve Ultrasound in Peripheral Neuropathies: A Review / A. Kerasnoudis, G. Tsivgoulis // J neuroimaging. - 2015. - Vol. 25. - P. 528-538.
138. Kerasnoudis, A. Role of the neuromuscular ultrasound in the diagnostic of the multifocal motor neuropathy./ A. Kerasnoudis, K. Pitarokoili, M. Yoon // Neuroimmunol Neuroinflammation - 2014. - Vol. 1. № 3. - P. 103-106.
139. Kijima, Y. An unusual digital nerve lesion with two constriction rings./ Y. Kijima, T. Sunagawa, M. Ochi // J Hand Surg Eur. - 2009. - Vol. 34. - № 3. - P. - 404-405.
140. Kim, S. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HHCIIC) patients of Korean ancestry with chromosome 17p11.2-p12 deletion. / Kim S, Chung K, Choi B et al. // Exp Mol Med. - 2004. - Vol. 29. № 36. - P. - 28-35.
141. Kincaid J. Neurophysiologic studies in the evaluation of polyneuropathy. Continuum (Minneap Minn) / J. Kincaid // Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders). - 2017. - Vol. 23. № 5. - P. - 1263-1275.
142. King, R. The nerve biopsy: indications, technical aspects, and contribution. In: G. Said, C. Krarup, eds. Handbook of clinical neurology. Vol 115. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier. - 2013. P. - 155 - 170.

143. Kissel, J. Understanding small fiber neuropathy: the long and the short of it. / J. Kissel, A. Smith // *JAMA Neurol.* - 2016. - Vol. 73. - № 6. - P. - 635 - 637.
144. Klein, C. Inherited neuropathies: clinical overview and update. / Klein C, Duan X, Shy M. // *Muscle Nerve.* - 2013. - Vol. 48. № 4. - P. - 604 - 622.
145. Koike, H. Age associated axonal features in HHCPIC with 17p11.2 deletion in Japan. / H. Koike, M. Hirayama, M. Yamamoto, et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 2005. - Vol. 76. № 8. - P. - 1109-1114.
146. Koike, H. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. H. Koike, R. Hashimoto, M. Tomita et al. // *Amyloid.* - 2011. - Vol. 18. № 2. - P. - 53-62.
147. Kollmer, J. Sural nerve injury in familial amyloid polyneuropathy: MR neurography vs clinicopathologic tools. / J. Kollmer , F. Sahm , U. Hegenbart et al. // *Neurology.*- 2017. - Vol. 89. - № 5. - P. - 475 - 484.
148. Kotani, H. Posterior interosseous nerve paralysis with multiple constrictions. / H. Kotani, T. Miki, F. Senzoku et al. // *J Hand Surg Am.* - 1995. - Vol. 20. № 1. - P. - 15-17.
149. Kotevoglou, N. Ultrasound imaging in the diagnosis of carpal tunnel syndrome and its relevance to clinical evaluation. / N. Kotevoglou, S. Gülbahce-Saglam // *Joint Bone Spine.* - 2005. - Vol. 72. № 2. - P. 142-145.
150. Kronlage, M. Diffusion Tensor Imaging in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Diagnostic Accuracy and Correlation With Electrophysiology. / M. Kronlage, K. Pitarokoili, D. Schwarz, et al. // *Invest Radiol.* - 2017. - Vol. 52. - № 11.- P.- 701-707.
151. Kronlage, M. Large coverage MR neurography in CIDP: diagnostic accuracy and electrophysiological correlation./ M. Kronlage, P. Bäumer, K. Pitarokoili et al. // *J Neurol.* - 2017. - Vol. 264. № 7. - P. - 1434-1443.
152. Kuntzer, T. What is new in 2015 in dysimmune neuropathies? / T. Kuntzer // *Rev Neurol (Paris).* - 2016. - Vol. 172. - № 12. - P. - 779-784.

153. Kuwabara, S. Electrophysiology in Fisher syndrome. / Kuwabara S, Sekiguchi Y, Misawa S. // Clin Neurophysiol. - 2017. - Vol. 128. № 1. - P. - 215-219.
154. Lancaster, E. Subtype-specific therapy for autoimmune neuropathies. / E. Lancaster, S. Scherer // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. - 2015. - Vol. 2. - № 5. - P. - 152.
155. Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. / V. H. Lawson, W.D. Arnold // Neuropsychiatr Dis Treat. 2014. - Vol. 5. - №10. - P. - 567-576.
156. Lefter, S. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. / S. Lefter, O. Hardiman, A. Ryan // Neurology. -2017. - Vol. 88. - P. 304–313.
157. Léger, J. The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options. / J. Léger, R. Guimarães-Costa, R. Iancu Ferforgia // Ther Adv Neurol Disord. - 2015. - Vol. 8. - № 3. - P. 109-122.
158. Lenssen, P. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Phenotypic differences between patients with the common deletion and a PMP22 frame shift mutation. / P. Lenssen, A. Gabreëls-Festen, L. Valentijn et al. // Brain. - 1998. Vol. 121. - № 8. P. - 1451-1458.
159. Li, J. Loss-of-function phenotype of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. / J. Li, K. Krajewski, R. Lewis et al. // Muscle Nerve. - 2004. Vol. 29. - № 2. - P. - 205-210.
160. Lloyd, T. Axonal transport disruption in peripheral nerve disease. / T. Lloyd // J Peripher Nerv Syst . - 2012. - №3. - P. - 46 - 51.
161. Loewenbrück, K.F. Nerve ultrasound in the differentiation of multifocal motor neuropathy (MMN) and amyotrophic lateral sclerosis with predominant lower motor neuron disease (ALS/LMND). / K.F. Loewenbrück, J. Liesenberg, M. Dittrich et al. // J Neurol. - 2016. - Vol. 263. № 1. - P. 35-44.

162. Loizides, A. Triple hourglass-like fascicular constriction of the posterior interosseous nerve: a rare cause of PIN syndrome. / A. Loizides, E. Baur, M. Plaikner et al. // Arch Orthop Trauma Surg. - 2015. - Vol. 135. - № 5. - P. - 635-637.
163. Low P.A., Suarez G.A., Benarroch E.E. Clinical autonomic disorders: classification and clinical evaluation. In: Clinical autonomic disorders: evaluation and management. 2nd edn. Ed.: P.A. Low. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997. Pp. 3–15. 29.
164. Lundborg, G. Commentary: hourglass-like fascicular nerve compressions. / G. Lundborg // J Hand Surg Am. - 2003. - Vol. 28. № 2. - p. - 212-214.
165. Lunn, M. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. / M. Lunn, H. Manji, P. Choudhary et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 1999. - Vol. 66. - P. 677-680.
166. Lupski, J. Hereditary Motor and Sensory Neuropathies Involving Altered Dosage or Mutation of PMP22: The CMT1A Duplication and HHC1C Deletion. / J. Lupski, P. Chance // In: Peripheral Neuropathy. Fourth. P. Dyck, P. Thomas editor. Philadelphia: Elsevier Saunders. - 2005.- P. - 1659–1680.
167. Mahdi-Rogers, M. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in south-east England. / M. Mahdi-Rogers, R. Hughes // Eur J Neurol. - 2014. - Vol. 21. № 1. - P. 28-33.
168. Malhotra, A. MRI findings of optic pathway involvement in Miller Fisher syndrome in 3 pediatric patients and a review of the literature. / Malhotra A, Zhang M, Wu X, et al. // J Clin Neurosci. - 2017.- №39. - P. - 63-67.
169. Mariani, L. French Familial Amyloid Polyneuropathies Network (CORNAMYL) Study Group. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. / L. Mariani, P. Lozeron, M. Théaudin et al. // Ann Neurol. - 2015. - Vol. 78. - № 6. - P. - 901-916.

170. Markowitz, J. Jeste SS, Kang PB. Child neurology: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children./ J. Markowitz, S. Jeste, P.Kang // Neurology – 2008. Vol.7.№2.-P.74-78.
171. Martinoli, C. Ultrasonography of peripheral nerves. / C. Martinoli, G. Serafini, S. Bianchi, et al. // J Periph Nerv Sys. -1996. - №1. - p. - 169-178.
172. Martinoli, C. Ultrasound of tendons and nerves. / C. Martinoli, S. Bianchi, M. Dahmane et al. // Eur Radiol. - 2002. - Vol. 12. - № 1.- P. - 44-55.
173. Mathey, E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. / E. Mathey, S. Park, R. Hughes et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry.- 2015. - Vol. 86. - P. - 973-985.
174. Matsuda, M. Hypertrophic neuritis due to chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): a postmortem pathological study. / M. Matsuda, S. Ikeda, S. Sakurai et al. // Muscle Nerve -1996. - Vol. 19. - P. 163–169.
175. Matsuoka, N. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. / N. Matsuoka, T. Kohriyama, K. Ochi et al. // J Neurol Sci. - 2004. - Vol. 219. - P. 15-21.
176. Mazen, M. Multifocal Motor Neuropathy, Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy and Other Chronic Acquired Demyelinating Polyneuropathy Variants. / M. Mazen, M. Dimachkie, J. Richard et al. // Neurol Clin. - 2013. - Vol. 31. № 2. - P. 533–555.
177. Meretoja, P. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HHCPIC) in south western Finland./ P. Meretoja, K. Silander, H. Kalimo et al.// Neuromuscul Disord. 1997. - Vol. 7. -№ 8. - P. - 529-532.
178. Merola, A. Peripheral Nerve Ultrasonography in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Multifocal Motor Neuropathy: Correlations with Clinical and Neurophysiological Data. / A. Merola, M. Rosso, A. Romagnolo et al. // Neurol Res Int. - 2016.- 2016. - 9478593.

179. Midroni, G. MRI of the cauda equina in CIDP: clinical correlations. / G. Midroni, L. de Tilly, B. Gray et al. // *J Neurol Sci.* -1999. - Vol. 170. - P. 36–44.
180. Mizuno, K. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with diffuse and massive peripheral nerve hypertrophy: distinctive clinical and magnetic resonance imaging features. / K. Mizuno, M. Nagamatsu, N. Hattori, et al. // *Muscle Nerve* -1998. - Vol. 21. - P. 805–808.
181. Mori, A. Response to "Sonographic evaluation of peripheral nerves in subtypes of Guillain-Barré syndrome". / A. Mori, H. Nodera, N. Takamatsu et al. // *J Neurol Sci.* - 2016. - № 15. - P. - 366 - 234.
182. Mouton, P. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HHCPIC patients with the 17p11.2 deletion. / P. Mouton, S. Tardieu, R. Gouider et al. // *Neurology.* -1999. - Vol. 52. - № 7.- P. - 1440-1446.
183. Munar-Qués, M. Two pairs of proven monozygotic twins discordant for familial amyloid neuropathy (FAP) TTR Met 30. / M. Munar-Qués, J. Pedrosa, T. Coelho et al. // *J Med Genet.* - 1999. - Vol. 36. № 8. - P. - 629-632.
184. Murphy, S.M. X inactivation in females with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. / S. M. Murphy, R. Ovens, J. Polke et al. // *Neuromuscul Disord.* - 2012. - Vol. 22. № 7. - P. 617-621.
185. Nagano, A. Spontaneous anterior interosseous nerve palsy with hourglass-like fascicular constriction within the main trunk of the median nerve. / A. Nagano, K. Shibata, H. Tokimura et al. // *J Hand Surg Am.* - 1996.- Vol. 21. - № 2. - P. - 266-270.
186. Nakashima, Y. High-resolution ultrasonographic evaluation of "hourglass-like fascicular constriction" in peripheral nerves: a preliminary report / Y. Nakashima , T. Sunagawa , R. Shinomiya et al. // *Ultrasound Med Biol.* - 2014. - Vol. 40. - № 7.- P. - 1718-1721.

187. Nevo, Y. CD59 deficiency is associated with chronic hemolysis and childhood relapsing immune-mediated polyneuropathy/ Y. Nevo, B. Ben-Zeev, A. Tabib et al. // *Blood*. - 2013. - Vol. 121. № 1. - P. 129-135.
188. Nevo. 88th ENMC international workshop: childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria)/ Nevo, Y. Topaloglu. // *Neuromuscular disorders* - 2002. - P. - 195-200.
189. Nguyen, T. Multifocal motor neuropathy. / T. Nguyen, V. Chaudhry // *Neurol India*. - 2011. - Vol. 59. № 5. - P. 700–706.
190. Nicolas, G. Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. / G. Nicolas, T. Maisonobe, N. Le Forestier et al. // *Muscle Nerve*. - 2002. -Vol. 25.- P. 26-30.
191. Nobile-Orazio, E. Chronic Inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Where we are, where we should go. / E. Nobile-Orazio // *J Peripher Nerv Syst*. -2014. - Vol. 19. - P. 2-13.
192. Nodera, H. Activity dependent conduction block in multifocal motor neuropathy: magnetic fatigue test./ H. Nodera, H. Bostock, Y. Izumi et al. // *Neurology* - 2006. - Vol. 67. - P. 280-287.
193. Noto, Y. Ultrasound diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. / Y. Noto // *Brain Nerve*. - 2014. - Vol. 66. - № 3. - P. - 237- 246.
194. Noto, Y. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. / Y. Noto, K. Shiga, Y. Tsuji et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. -2015. - Vol. 86. № 4. - P. 378-384.
195. Oberlin, C. Hourglasslike constriction of the axillary nerve: report of two patients. / Oberlin C, Shafi M, Diverres J, et al. // *J Hand Surg Am*. - 2006. - Vol. 31. № 7. - P. - 1100-1104.
196. Ochi, K. Fascicular constrictions in patients with spontaneous palsy of the anterior interosseous nerveand the posterior interosseous nerve. / K. Ochi,

- Y. Horiuchi , K. Tazaki et al. // J Plast Surg Hand Surg. - 2012. - Vol. 46. - № 1. - P. - 19-24.
197. Oh, S. Multifocal sensory demyelinating neuropathy: Report of a case./ S. Oh // Muscle Nerve.- 2017. - Vol. 56. - № 4. - P.- 825-828.
198. Oh, S. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy. / S. Oh, K. Kurokawa, D. de Almeida et al. // Neurology. - 2003. - Vol. 61. - № 11. P. - 1507-1512.
199. Ohkoshi, N. Acute vocal cord paralysis in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. / N. Ohkoshi, Y. Kohno, A. Hayashi, et al. // Neurology. -2001. - Vol. 56. - № 10. - P. - 1415.
200. Omura, T. Simultaneous anterior and posterior interosseous nerve paralysis with several hourglass-like fascicular constrictions in both nerves. / T. Omura, A. Nagano, H. Murata et al. //J Hand Surg Am. - 2001. - Vol. 26. № 6. - P. - 1088-1092.
201. Ouvrier, R. What can we learn from the history of Charcot-Marie-Tooth disease? / R. Ouvrier // Dev Med Child Neurol.- 2010. - Vol. 52. № 5. - P. 405-406.
202. Padua, L. Contribution of ultrasound in the assessment of nerve diseases. / L. Padua , G. Liotta, A. Di Pasquale et al.// Eur J Neurol. - 2012. - Vol. 19. № 1. - P. 47-54.
203. Padua, L. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. / L. Padua, G. Granata, M. Sabatelli et al. // Clin Neurophysiol. - 2014. - Vol. 125/ № 1. -P. 160-165.
204. Pan, Y. Hourglass-like constrictions of peripheral nerve in the upper extremity: a clinical review and pathological study. / Y. Pan , S. Wang , D. Zheng et al. // Neurosurgery. - 2014. - Vol. 75. - № 1. - P.- 10-22.
205. Pan, Y. Typical brachial neuritis (Parsonage-Turner syndrome) with hourglass-like constrictions in the affected nerves. / Y. Pan, S. Wang, G. Tian et al. // J Hand Surg Am. - 2011. - Vol. 36. - № 7. - P. - 1197-1203.

206. Pareyson, D. Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2-12 deletion. / D. Pareyson, V. Scaiola, F. Taroni et al. // *Neurology*. - 1996. - Vol. 46. - № 4. - P. - 1133-1137.
207. Pareyson, D. Mitochondrial dynamics and inherited peripheral nerve diseases. / D. Pareyson, P. Saveri, A. Sagnelli, et al. // *Neurosci Lett*. - 2015. - Vol. 596. - P.- 66 - 77.
208. Pegg, E. An Overlapping Case of Miller Fisher Syndrome, Bickerstaff's Encephalitis, and the ASMAN Variant of Guillain-Barre Syndrome. / E. Pegg, S. Chhetri, U. Lekwuwa et al. // *Case Reports in Neurological Medicine*. - 2016. - P. -1-3.
209. Phillips MS, Stewart S, Anderson JR. Neuropathological findings in Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984; 47(5):492-495.
210. Piscoquito, G. Mutational mechanisms in MFN2-related neuropathy: compound heterozygosity for recessive and semidominant mutations. / G. Piscoquito, P. Saveri, S. Magri et al. // *J Peripher Nerv Syst*. - 2015. - Vol. 20. - № 4. - P. - 380-386.
211. Pitarokoili, K. Nerve ultrasound in a case of multifocal motor neuropathy without conduction block. / K. Pitarokoili, R. Gold, M. Yoon // *Muscle Nerve*. - 2015. - Vol. 52. № 2. - P. 294-299.
212. Planté-Bordeneuve, V. Familial amyloid polyneuropathy. / V. Planté-Bordeneuve, G. Said // *Lancet Neurol*. - 2011. - Vol. 10. - № 12. -P. -1086-1097.
213. Plante-Bordeneuve, V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. / V. Plante-Bordeneuve // *J Neurol*. - 2017.
214. Poloni, T. Facial nerve is liable to pressure palsy. / Poloni T, Merlo I, Alfonsi E, et al. // *Neurology*. - 1998. Vol. 51. - № 1. - P. - 320-322.
215. Potulska-Chromik, A. Are electrophysiological criteria useful in distinguishing childhood demyelinating neuropathies? / A. Potulska-

- Chromik, B. Ryniewicz, K. Aragon-Gawinska et al. // *J Peripher Nerv Syst.* - 2016. - Vol. 21. - № 1. - P. - 22-26.
216. Pourmand, R. Evaluating patients with suspected peripheral neuropathy: do the right thing, not everything./ R. Pourmand // *Muscle Nerve.* - 2002. Vol. 26. - № 2.- P. - 288 - 290.
217. Qi, H. The role of ultrasonography and MRI in patients with non-traumatic nerve fascicle torsion of the upper extremity. / H. Qi, X. Wang, S. Li et al. // *Clin Radiol.* - 2013. - Vol. 68. - № 9. - P. 479-483.
218. Querol, L. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. / L. Querol, G. Nogales-Gadea, R. Rojas-Garcia, et al. // *Neurology.* - 2014. Vol. 82. № 10. P. - 879 - 886.
219. Querol, L. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy./ L. Querol, G. Nogales-Gadea, R. Rojas-Garcia, et al. // *Ann Neurol.* - 2013. - Vol. 73. - № 3. - P. - 370- 380.
220. Querol, L. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins./ L. Querol, R. Rojas-Garcia, J. Diaz-Manera, et al. // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.*-2015. Vol. 32. - № 5. - P. - 149.
221. Raeymaekers, P. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). The HMSN Collaborative Research Group. / P. Raeymaekers, V. Timmerman, E. Nelis et al. // *Neuromuscul Disord.* - 1991. - Vol.1. № 2. -P. 93-97.
222. Rankin, J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II Prognosis. / J. Rankin // *J Scott Med.*-1957. - № 2. - P.- 200–215
223. Rattay, T. Nerve ultrasound as follow-up tool in treated multifocal motor neuropathy. / T. Rattay, N. Winter, B. Décard et al. // *Eur J Neurol.* - 2017. - Vol. 24. - № 9. - P. - 1125-1134.
224. Razali, S. Serial peripheral nerve ultrasound in Guillain-Barre syndrome. / S. Razali, N. Arumugam, F. Yuki et al. // *Clin. Neurophysiol.* - 2016. - Vol. 127. -№ 2. - P. - 1652-1656.

225. Reilly, M. Charcot-Marie-Tooth disease. / M. Reilly, S. Murphy, M. Laurá // *J Peripher Nerv Syst.*- 2011. - Vol. 16. № 1. - P. 1-14.
226. Remiche, G. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) associated to hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HHCIIC) and revealed after influenza AH1N1 vaccination. / G. Remiche, M. Abramowicz, N. Mavroudakis // *Acta Neurol Belg.* - 2013. - Vol. 113. - № 4. - P. - 519-522.
227. Rentzos, M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a 6 year retrospective clinical study of a hospital-based population / M. Rentzos, C. Anyfanti, A. Kaponi et al. // *J. of Clinical Neuroscience.*-2007.-Vol. 14. - P. 229-235.
228. Ropper, A. Miller Fisher syndrome and other acute variants of Guillain-Barré syndrome. / A. Ropper // *Baillieres Clin Neurol.*- 1994. - Vol. 3. - №1. - P. - 95-106.
229. Rossey-Marec, D. Ultrasonographic appearance of idiopathic radial nerve constriction proximal to the elbow. / D. Rossey-Marec, J. Simonet, R. Beccari et al. // *J Ultrasound Med* 2004. - № 23. - P. - 1003–1007.
230. Rossor, A. A practical approach to the genetic neuropathies. / A. Rossor, M. Evans, M. Reilly // *Pract Neurol.* - 2015. - Vol. 15. - № 3. - P. - 187 - 198.
231. Rossor, A. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. / A. Rossor, J. Polke, H. Houlden et al. // *Nat Rev Neurol.* - 2013. - Vol. 9. № 10. - P. 562-571.
232. Russell, J. General Approach to Peripheral Nerve Disorders. Continuum (Minneapolis Minn). / J. Russell // *Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders.* - 2017. - Vol. 23. - № 5. - P. - 1241-1262.
233. Rydevik, B. Effects of graded compression on intraneural blood flow. / B. Rydevik, G. Lundborg, U. Bagge // *J Hand Surg.* - 1981. Vol. 6. - № 1. - P. - 3-12.
234. Rydevik, B. Permeability of intraneural microvessels and perineurium following acute, gradual experimental nerve compression. *Scand* / B.

- Rydevik, G. Lundborg // *J Plast Reconstruct Surg.* - 1977. - № 11. - P. - 179-187.
235. Sanahuja, J. Central nervous system involvement in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: description of a large family with this association. / J. Sanahuja, E. Franco, R. Rojas-García et al. // *Arch Neurol.* - 2005. - Vol. 62. - № 12. - P. -1911-1914.
236. Sanderson, A. The clinical spectrum of isolated peripheral motor nerve dysfunction. / A. Sanderson, W. Arnold, B. Elsheikh et al. // *Muscle Nerve* 2015. - Vol. 51. - № 3. - P. -358 - 362.
237. Saperstein, D. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. / D. Saperstein, J. Katz, A. Amato et al. // *Muscle Nerve.* 2001. - Vol. 24. - № 3. - P. - 311 - 324.
238. Savazzi, G. The influence of uraemic neuropathy on muscle: EMG, histoenzymatic and ultrastructural correlations. / G. Savazzi, V. Cambi, L. Migone et al. // *Proc Eur Dial Transplant Assoc.*- 1980. - Vol. 17. - P. 312-317
239. Scheidl, E. Ultrasonography of MADSAM neuropathy: focal nerve enlargements at sites of existing and resolved conduction blocks. / E. Scheidl, J. Böhm, M. Simó et al. // *Neuromuscul Disord.* - 2012. - Vol. 22. - № 7. - P. 627-631.
240. Schreiber, S. Peripheral nerve ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis phenotypes. / S. Schreiber, S. Abdulla, G. Debska-Vielhaber, et al. // *Muscle Nerve.* - 2015. - Vol. 51. - № 5. - P. - 669-675.
241. Schreiber, S. Sonography of the median nerve in CMT1A, CMT2A, CMTX, and HHCPIC. / S. Schreiber, A. Oldag, C. Kornblum et al. // *Muscle Nerve.* - 2013. - Vol. 47. - № 3. - P. 385-395.
242. Sejvar, J. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta analysis./ J. Sejvar, A. Baughman , M. Wise, et al. // *Neuroepidemiology.* - 2011.- Vol. 36. № 2. -P. 123-133.

243. Sekijima, Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. / Y Sekijima // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. - 2015. - Vol. 86. - № 9. - P. - 1036-1043.
244. Seror, P. Neuralgic amyotrophy. An update. / P. Seror // *Joint Bone Spine*. - 2017. - Vol. 84. - № 2. - P. - 153-158.
245. Shimizu, F. Sera from patients with multifocal motor neuropathy disrupt the blood-nerve barrier.//F. Shimizu, M. Mooto, Y. Sano et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.-2014.- Vol. 85. № 5. -P. 526-537.
246. Simon, N. Precise correlation between structural and electrophysiological disturbances in MADSAM neuropathy. / N. Simon, M. Kiernan // *Neuromuscul Disord*. - 2015. - Vol. 25. - №11. - P. - 904-907.
247. Sinclair, C. Skeletal muscle MRI magnetisation transfer ratio reflects clinical severity in peripheral neuropathies, / C. Sinclair, J. Morrow, M. Miranda et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. -2012. - Vol. 83. - P. 29–32.
248. Sinclair, C. Skeletal muscle MRI magnetisation transfer ratio reflects clinical severity in peripheral neuropathies, / C. Sinclair, J. Morrow, M. Miranda et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* -2012. - Vol. 83. - P. 29 – 32.
249. Smith, E. Nerve ultrasound in motor conduction block: Pre- and post-treatment findings. / E. Smith, L. Hobson-Webb, E. Massey // *Clin Neurophysiol*. - 2009. - 120: e 120.
250. Smith, J. Structural basis for induction of peripheral neuropathy by microtubule-targeting cancer drugs./ J. Smith , B. Slusher , K. Wozniak et al. // *Cancer Res*.- 2016. -Vol. 76 № 17. -P. 5115-5123.
251. Sneag, D. MRI bullseye sign: An indicator of peripheral nerve constriction in parsonage-turner syndrome. / D. Sneag, E. Saltzman, D. Meister et al. // *Muscle Nerve*. - 2017. - Vol. 56. - №1. - P. - 99-106.
252. Sommer, C. PNS Nerve biopsy guideline on processing and evaluation of nerve biopsies. / C. Sommer, S. Brandner, P. Dyck et al. // *J Peripher Nerv Syst*. - 2010. - Vol. 15. - №3. - P. - 164 - 175.

253. Stögbauer, F. Hereditary recurrent focal neuropathies: clinical and molecular features. / F. Stögbauer, P. Young, G. Kuhlenbäumer et al. // *Neurology*. - 2000. - Vol. 54. - № 3. - P. - 546-551.
254. Stuart, R. Sonography of peripheral nerve pathology. / R. Stuart, E. Koh, W. Breidahl // *AJR Am J Roentgenol*. - 2004. - Vol. 182. № 1. - P. 123-129. Review.
255. Suarez, G. Immune brachial plexus neuropathy: suggestive evidence for an inflammatory-immune pathogenesis. / G. Suarez, C. Giannini, E. Bosch et al. // *Neurology*. - 1996. - Vol. 46. - № 2. - P. - 559-561.
256. Sugimoto, T. Ultrasonographic diagnosis of inflammatory neuropathies. / T. Sugimoto, K. Ochi, N. Hosomi et al. // *Brain Nerve*. - 2014. - Vol. 66. -№ 3. - P. 223-228.
257. Sumner, A. Idiopathic brachial neuritis. / A. Sumner // *Neurosurgery*. - 2009. - Vol. 65. - № 4. - P. - 150-152.
258. Sunagawa, T. Correlation between "hourglass-like fascicular constriction" and idiopathic anterior interosseous nerve palsy. / T. Sunagawa, Y. Nakashima, R. Shinomiya et al. // *Muscle Nerve*. - 2017. - Vol. 55. - № 4. - P. - 508 - 512.
259. Tackenberg, B. CNS involvement in hereditary neuropathy with pressure palsies (HHCIIC). / B. Tackenberg, J. Möller, H. Rindock et al. // *Neurology*. - 2006. - Vol. 67. - № 12. - P. - 2250 - 2252.
260. Tanaka, K. Normalization of sonographical multifocal nerve enlargements in a MADSAM patient following a good clinical response to intravenous immunoglobulin. / K. Tanaka, N. Ota, Y. Harada et al. // *Neuromuscul Disord*. - 2016. - Vol. 26. № 9. - P. - 619-623.
261. Taniguchi, N. Sonographic detection of diffuse peripheral nerve hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. / N. Taniguchi, K. Itoh, Y. Wang et al. // *J Clin Ultrasound* -2000. - Vol. 28. - P. - 488-491.

262. Tazaki, K. Paralysis of anterior interosseous nerve and posterior interosseous nerve due to fascicular constriction. / K. Tazaki, Y. Horiuchi, T. Ichikawa et al. // J Jpn Soc Surg Hand. - 1996. - № 13. - P. - 788 - 792.
263. Terenghi, F. How long is IVIG effective in multifocal motor neuropathy? / F. Terenghi, A. Cappellari, A. Bersano et al. // Neurology. - 2004. - Vol. 62. № 4. - P. - 666–668.
264. Themistocleous, A. The clinical approach to small fiber neuropathy and channelopathy. / A. Themistocleous, J. Ramirez, J. Serra et al. // Pract Neurol. - 2014. - Vol. 14. - № 6. - P. - 368 - 379.
265. Tourtellotte, W. Axon transport and neuropathy relevant perspectives on the etiopathogenesis of familial dysautonomia. / W. Tourtellotte // Am J Pathol. - 2016. - Vol. 186. - № 3. - P. - 489 - 499.
266. Ueno, T. Unilateral Oculomotor Nerve Palsy Following Campylobacter Infection: A Mild Form of Miller Fisher Syndrome without Ataxia. / T. Ueno, T. Kon, A. Kurihara et al. // Intern Med. - 2017. - Vol. 1. - № 21. - P. - 2929-2932.
267. Umehara, F. Posterior interosseous nerve syndrome with hourglass-like fascicular constriction of the nerve. / F. Umehara, S. Yoshino, Y. Arimura et al. // J Neurol Sci. - 2003. - Vol. 215. - № 1-2. - P. - 111-113.
268. Uncini, A. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. / A. Uncini, S. Kuwabara // J Neurol Neurosurg Psych. -2015. - Vol .86. - № 11. - P. - 1186 - 1195.
269. Vallat, J. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. / J. Vallat, C. Sommer, L. Magy // Lancet Neurol. - 2010. - Vol. 9. № 4. - P. 402-412.
270. van Alfen, N. Clinical and pathophysiological concepts of neuralgic amyotrophy. / N. van Alfen // Nat Rev Neurol. - 2011. Vol. 7. № 6. - P. - 315-322.

271. van Alfen, N. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. / N. van Alfen, B. van Engelen // Brain. - 2005. - Vol.129. - № 2. - P. - 438-450.
272. Van Asseldonk, J. Demyelination and axonal loss in multifocal motor neuropathy: distribution and relation to weakness. / J. Van Asseldonk, L. Van den Berg, Van den Berg-Vos et al. // Brain. -2003. - Vol. 126. -Pt 1. -P. - 186-198.
273. Van Paassen, B. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. / B. Van Paassen, A. van der Kooi, K. van Spaendonck-Zwarts et al. // Orphanet Journal of Rare Diseases. - 2014. - Vol.9. - № 38.
274. Vastamäki, M. Prompt interfascicular neurolysis for the successful treatment of hourglass-like fascicular nerve compression./ M. Vastamäki // Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. - 2002. - Vol. 36. - № 2. - P.- 122-124.
275. Verhagen, W. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical, electroneurophysiological and morphological study. / W. Verhagen, A. Gabreëls-Festen, P. van Wensen et al. // J Neurol Sci.- 1993. - Vol. 116. - № 2. - P. - 176-184.
276. Verma, A. Neuropathic scapulooperoneal syndrome (Davidenkow's syndrome) with chromosome 17p11.2 deletion./ A. Verma // Muscle Nerve.- 2005. - Vol. 32. - № 5. - P. - 668-671.
277. Vigasio, A. Homolateral hourglass-like constrictions of the axillary and suprascapular nerves: case report./ A. Vigasio, I. Marcoccio // J Hand Surg Am. - 2009. - Vol. 34. - № 10. - P. - 1815-1820.
278. Vispo Seara, J. Monofascicular nerve rotation [in German]. / J. Vispo Seara, H. Krimmer, U. Lanz // Handchir Mikrochir Plast Chir. -1994. - Vol. 26. - № 4. - P. - 190-193.
279. Visser, N. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. / N. Visser, N Notermans, R. Linssen et al. // Neurology. - 2015. - Vol. 84. - № 3. - P. - 259 - 264.

280. Vlam, L. Immune pathogenesis and treatment of multifocal motor neuropathy. / L. Vlam, L. van den Berg, E. Cats, et al. // J Clin Immunol. - 2013. - Vol. 33 Suppl 1. - P. 38–42.
281. Wang, A. Autonomic function testing. / A Wang., H. Kaufmann // In: Clinical evaluation and diagnostic tests for neuromuscular disorders. Ed.: T.E. Bertorini. Boston, MA: Butterworth-Heinemann. - 2002.
282. Wang, A. Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis./ A. Wang, R. Fealey, T. Gehrking et al. // Mayo Clin Proc. - 2008. - Vol. 83. - №11. - P. - 1226 - 1230.
283. Wang, W. Target-enrichment sequencing and copy number evaluation in inherited neuropathy. / W. Wang, C. Wang, D. Dawson et al. // Neurology. - 2016. - Vol. 86. - №19. - P. - 1762 - 1771.
284. Watson, J. Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management. / J. Watson, P. Dyck // Mayo Clin Proc. - 2015. - Vol. 90. - № 7. - P. - 940 - 951.
285. Wijdicks, E. Guillain-Barré Syndrome. / E. Wijdicks, C. Klein // Mayo Clin Proc. - 2017. - Vol. 92. - № 3. - P. - 467-479.
286. Wilder-Smith, E. Swollen nerves slimming: sequential nerve ultrasound in acute Guillain-Barre syndrome. / E. Wilder -Smith // Clin. Neurophysiol. - 2016. -Vol. 127. -№ 2. - P. -1013-1014.
287. Wilhelm, A. Das Radialis irritations syndrom. / A. Wilhelm // Hand chirurgie. - 1970. - № 2. - P. - 139-142.
288. Willison, H. Ranvier revisited: novel nodal antigens stimulate interest in GBS pathogenesis. / H. Willison, S. Scherer // Neurology. - 2014. - Vol. 83. № 2. - P. - 106 - 108.
289. Winter, W. Hypoglossal neuropathy in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. / W. Winter, V. Juel // Neurology. - 2003. - Vol. 28. -№ 8. - P. - 1154-1155.

290. Wu, G. Hourglass-like constriction of the musculocutaneous nerve: case report. / G. Wu, C. Li, H. Sun et al. // *J Hand Surg Am.* - 2010. - Vol. 35. - № 10. - P. - 1652-1654.
291. Yamamoto, S. Fascicular constriction in the anterior interosseous nerve and other motor branches of the median nerve. / S. Yamamoto, A. Nagano, Y. Mikami et al. // *Muscle Nerve.* - 1999. - Vol. 22. - № 4. - P. - 547-548.
292. Yamamoto, S. Multiple constrictions of the radial nerve without external compression. / S. Yamamoto, A. Nagano, Y. Mikami et al. // *J Hand Surg Am.* - 2000. - Vol. 25. - № 1. P. - 134-137.
293. Yardimci, N. Bilateral facial nerve enhancement demonstrated by magnetic resonance imaging in Guillain-Barré syndrome. / N. Yardimci, A. Avci, E. Kayhan et al. // *Neurol Sci.* - 2009. - Vol. 30. - № 5. - P. - 431 - 433.
294. Yasunaga, H. Fascicular torsion in the median nerve within the distal third of the upper arm: three cases of nontraumatic anterior interosseous nerve palsy./ H. Yasunaga, T. Shiroishi, K. Ohta et al. // *J Hand Surg Am.* - 2003. - Vol. 28. - № 2. - P. - 206-211.
295. Yongwei, P. Nontraumatic paralysis of the radial nerve with multiple constrictions. / P. Yongwei, T. Guanglei, W. Jianing et al. // *J Hand Surg Am.* - 2003. - Vol. 28. - № 2. - P. - 199-205.
296. Yuan, C. Miller Fisher syndrome: a hospitalbased retrospective study. / C. Yuan, Y. Wang, C. Tsai // *Eur Neurol.* - 2000. - Vol .44. - № 2. - P. - 79-85.
297. Yuki, N. Acute ophthalmoparesis (without ataxia) associated with anti-GQ1b IgG antibody: clinical features. / N. Yuki, M. Odaka, K. Hirata // *Ophthalmology.* - 2001. - Vol. 108. - № 1. - P. - 196-200.
298. Zaidman, C. Nerve size in chronic inflammatory demyelinating neuropathy varies with disease activity and therapy response over time: a retrospective ultrasound study. / C. Zaidman, A. Pestronk // *Muscle Nerve.* - 2014. - Vol. 50. № 5. - P. 733-738.

299. Zaidman, C. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. / C. Zaidman, M. Al -Lozi, A. Pestronk // Muscle Nerve - 2009. - Vol. 40. - P. 960–966.
300. Zaidman, C. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. / C. Zaidman, M. Harms, A. Pestronk // Neurol. - 2013. - Vol. 260. № 12. - P. 3115-3121.

ПРИЛОЖЕНИЕ
Medical Research Council Paralysis (MRC-scale)

Баллы	Характеристика
5	Нормальная сила
4	Возможность активного движения против силы тяжести и против внешнего сопротивления
3	Возможность активного движения против силы тяжести
2	Возможность активного движения при отсутствии силы тяжести
1	Намек на сокращение (еле заметное)
0	Сокращение мышцы отсутствует

Medical Research Council Scale for Muscle Strength (MRS sum score)

	MRC 5	MRC 4	MRC 0-3
Разгибание в локте			
Сгибание в локте			
Сгибание пальцев			
Сгибание запястья			
Разгибание запястья			
Разгибание пальцев			
Отведение большого пальца кисти			
Противопоставление большого пальца кисти			
Разведение пальцев			
Приведение большого пальца			
Сгибание бедра			
Сгибание колена			
Разгибание колена			
Подошвенное сгибание стопы			
Сгибание пальцев стопы			
Тыльное сгибание стопы			
Разгибание пальцев			

Шкала нейропатического дисфункционального счета NDS (Neuropathy Disability Score)

	Правая сторона	Левая сторона	Сумма сторон
Исследование рефлексов (0-норма, 1-снижен,2-отсутствует)			
Коленный рефлекс			
Ахиллов рефлекс			
Исследование чувствительности (0-норма, 1-нарушение до основания)			

пальцев, 2-нарушение до середины стопы, 3-нарушение до лодыжек, 4-нарушение до колена)			
Болевая			
Тактильная			
Температурная			
Исследование вибрационной чувствительности			
ПВЧ на 1-м пальце			
ПВЧ на лодыжке			
Индекс НДС (0-4-норма, 5-13 -умеренная нейропатия, 14-28-тяжелая нейропатия)			

Среднее значение площади поперечного сечения (ППС мм²) периферических нервов у взрослых

Нерв	Уровень измерения	Собственные данные (n=80)	Boehm J et al. 2013 (n=56)	Mohammad Q., 2016 (n=75)	Won et al. 2012, 2013 (n=97)	Kerasnoudis et al. 2013 (n=75)	Cartwright et al. 2008 (n=60)
Срединный нерв	Запястье	6,3±1,93	5,7±1,3	10,4±2,4	8,3±1,5	8,43±2,07	9,8±2,4
	Круглый пронатор	6,38±2,05	-	7,3±1,7	6,5±1,82	6,6±1,6	7,5±1,6
	Середина плеча	7,55±2,02	8,9±1,8	10,3±3,4	9,4±1,86	8,4±2,87	8,9±2,1
Локтевой нерв	Запястье	4,09±1,38	5,2±1,3	5,0±1,7	6,3±1,0	5,46±1,26	6,3±1,0
	Локтевой сгибатель запястья	5,91±1,77	7,6±2,1	6,2±1,5	7,2±1,4	5,33±1,44	6,6±1,1
	Середина плеча	6,55±2,12	6,3±1,7	6,9±2,4	5,9±1,1	6,53±1,82	6,3±1,0
Лучевой нерв	Спиральный канал	5,04±1,81	4,2±1,0	6,5±1,7	2,0±0,5	3,26±1,52	7,9±2,7
C5	Спинномозговые нервы	4,78±1,59	5,6±1,6	2,4±1,2	10,4±1,86	-	6,3±2,4 (среднее значение ППС стволов плечевого сплетения)
C6		7,11±2,17	9,5±2,7	4,5±2,3	8,98±1,65	-	
C7		9,03±2,74	10,0±2,9	5,2±3,2	10,4±1,83	-	
Седалищный нерв	Граница средней и нижней трети бедра	40,06±18,5	-	-	-	-	52,6±14,0
Малоберцовый нерв	Головка малоберцовой кости	7,85±2,59	8,9±2,0	11,1±3,8	-	7,1±2,36	11,2±3,3
Большеберцовый нерв	Подколенная ямка	21,8±6,8	9,6±2,2	12,7±3,4	-	6,36±1,45	13,7±4,3
Икроножный нерв	Граница средней и нижней трети голени	1,5±0,9	1,8±0,6	2,1±0,8	-	1,82±0,64	5,3±1,8