

На правах рукописи

МОЛЛАЕВА
КАМИЛЛА ЮНУСОВНА

АЛГОРИТМЫ КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА МЫШЕЧНОЙ ГИПОТОНИИ У ДЕТЕЙ
ГРУДНОГО И РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Махачкала

2022

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

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Команцев Владимир Николаевич

Официальные оппоненты: Пальчик Александр Бейнусович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой психоневрологии ФГБОУ ВО «Санкт-
Петербургский государственный педиатрический меди-
цинский университет» МЗ РФ

Скрипченко Наталья Викторовна
доктор медицинских наук, профессор, заместителя
директора по научной работе ФГБУ «Детский научно-
клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный меди-
цинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава
России

Защита состоится «__» _____ 2022г. в ____ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-
исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и на сайте:
<http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2022г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Синдром мышечной гипотонии (СМГ) у детей грудного и раннего детского возраста является одной из фундаментальных проблем детской неврологии и педиатрии. СМГ представляет трудности нозологической диагностики. Основные клинические маркеры СМГ неспецифичны, а течение и исход переменчивы. Определение этиологии СМГ требует системного подхода, что имеет решающее значение для дальнейшего ведения и прогноза заболевания (Madhok S.,2021).

При топической направленности в диагностике СМГ методы стимуляционной и игольчатой ЭМГ являются наиболее адекватными. Кроме достаточной доступности, оперативности, быстроты выполнения, преимуществом миографического метода является его непосредственно прямая направленность на объект поражения (мышца, синапс, нерв, передние рога спинного мозга, двигательные центральные проводники), непосредственная характеристика функциональной активности пораженной структуры в состоянии покоя и при активации (Guillen D.,Ginsberg M., 2019).

Структурные миопатии, проявляющиеся СМГ миогенного генеза с прогрессирующим течением (СМГМГнт) и СМГ центрального генеза (СМГЦГ), являются наиболее сложными как для клинической, так и электронейромиографической диагностики, а также проведения дифференциальной диагностики между ними. Сложность обусловлена неоднозначностью данных специалистов о надежности электронейромиографической диагностики структурных миопатий и отсутствием позитивных критериев в диагностике СМГЦГ (Kang P.et al, 2020; Cetin E.et al., 2009).

Позитивные методы электронейромиографической диагностики супрасегментарных уровней поражения нервной системы на основе поверхностной ЭМГ, Н-рефлекса, F-волны и др. используются в неврологической практике при ДЦП, БАС, пирамидных синдромах (Puce L. et al, 2021; Todo M., 2020; McGibbon

C. et al., 2013). Однако по данным литературы попытки использовать эти методы в диагностике СМГЦГ не предпринимались.

Теоретические и практические данные показывают, что использование даже максимально большого числа значимых электронейромиографических критериев на основе ряда методик не может быть залогом успеха в диагностике различных форм СМГ, если отсутствует оптимальный путь направленного и последовательного их учета в диагностическом процессе по заданному алгоритму (Тимофеева В.В., 2018). Разработка таких алгоритмов клинико-ЭНМГ диагностики различных форм СМГ безусловно способствовала бы сокращению времени проведения ЭНМГ и учету всех вариантов топической локализации поражения нервно-мышечной системы.

Степень разработанности темы исследования

Представленные в современной литературе различные алгоритмы клинико-лабораторной диагностики заболеваний с синдромом мышечной гипотонии позволяют формировать стратегию диагностики, но не включают, как правило, электромиографические критерии и последовательность практических действий с учетом нейрофизиологических показателей (Мамаева Е.А., Пальчик А.Б., 2017; Дадали Е.Л. и соавт., 2007; Paro-Panjan D. et al., 2004; Christiansen S. et al., 2015). В доступной отечественной и иностранной литературе отсутствуют работы по клинико-ЭНМГ алгоритмам диагностики СМГ у детей. Повышение эффективности нейрофизиологической диагностики с минимизацией числа электронейромиографических методик в жесткой последовательности обследования способствует сокращению времени обследования и формированию диагноза в целом. До настоящего времени не проведено ни одного исследования по разработке изолированного клинико-электронейромиографического алгоритма СМГ у детей грудного и раннего детского возраста, что в итоге позволит надежно определить локализацию поражения.

Цель исследования

Повысить качество диагностики синдрома мышечной гипотонии у детей грудного и раннего детского возраста с поражением центральной нервной систе-

мы, периферической нервной системы и мышц на основе совершенствования клинико-электронейромиографических методов исследования.

Задачи исследования

1. Изучить клинические и электронейромиографические проявления СМГ у детей грудного и раннего детского возраста, обусловленные церебральной патологией гипоксически-ишемического генеза, спинальной мышечной атрофией, полинейропатией и миопатией.

2. Предложить дополнительные ЭНМГ критерии в комплексной клинико-нейрофизиологической диагностике мышечной гипотонии у детей грудного и раннего детского возраста при поражении центральной нервной системы, периферической нервной системы и мышц.

3. Предложить модель дифференциальной диагностики наиболее схожих по клинической картине синдрома мышечной гипотонии центрального и миогенного генеза на основе стандартных и дополнительных ЭНМГ критериев.

4. Разработать алгоритмы клинико-электронейромиографической диагностики синдрома мышечной гипотонии различного генеза у детей грудного и раннего детского возраста при центрально обусловленной мышечной гипотонии, спинальной мышечной атрофии, полинейропатии и миопатии.

Научная новизна исследования

Впервые обоснована возможность электронейромиографической диагностики при СМГЦГ у детей раннего возраста, используя позитивные методы, отражающие повышение уровня сегментарной возбудимости спинного мозга (Н-рефлекс, F-волна), субклинические проявления повышенного фазического компонента мышечного тонуса на основе миотатического рефлекса, закономерности преимущественно дистального распределения мышечной слабости при центральном характере пареза мышц (по показателю амплитуд произвольной активности проксимальных и дистальных мышц конечностей).

Впервые на основе математического моделирования предложены электронейромиографические критерии дифференциальной диагностики СМГ центрального генеза и СМГ миогенного генеза непрогрессирующего течения.

Представлен клинико-электронейромиографический (ЭНМГ) алгоритм, позволяющий проводить первичную диагностическую дифференциацию СМГ на основе топической локализации поражения.

Теоретическая и практическая значимость

В диагностике СМГЦГ рекомендовано дополнительно к стандартным миографическим критериям использовать электронейромиографические позитивные методы диагностики супрасегментарных нарушений: поверхностную ЭМГ, миотатический рефлекс и F-волну.

На основе игольчатой ЭМГ у детей раннего детского возраста предложен алгоритм, позволяющий повысить надежность диагностики СМГ миогенного генеза непрогрессирующего течения.

Разработанный клинико-электронейромиографический алгоритм является стратегическим и тактическим инструментом в проведении дифференциальной диагностики различных типов СМГ.

Разработан способ дифференциальной диагностики мышечной гипотонии центрального и первично-мышечного генеза у детей раннего возраста (патент РФ № 2700261 от 13.09.2019г.).

Методология и методы исследования

В работе проанализированы результаты обследования 268 пациентов с СМГ в период с 2014 по 2020 годы, с группой здоровых испытуемых. В ходе обследования использовались методы клинико-неврологической диагностики, электронейромиографии (ЭНМГ) и статистической обработки полученных результатов.

Клинические симптомы СМГ включали диффузную мышечную гипотонию, задержку моторного развития (ЗМР), мышечную слабость, снижение общей двигательной активности, нарушение походки.

Электронейромиографические критерии включали исследование СПИ по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов, оценку M-ответа, F-волн, H-рефлекса, декремент-тест, игольчатую ЭМГ, поверхностную ЭМГ с оценкой миотатического рефлекса.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни и Хи-квадрата Пирсона. Оценка диагностической способности количественных показателей осуществлялась методом построения ROC-кривых. Построение модели прогноза природы мышечной гипотонии проводилось посредством дискриминантного анализа. Статистические расчеты проводились с использованием программных пакетов Statistica версия 13.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комплексное клинико-неврологическое обследование в сочетании с изученными нейрофизиологическими возрастными показателями позволяет обоснованно сформировать количественные электронейромиографические критерии у детей в диагностике спинальной мышечной атрофии, полинейропатии, миопатии, центрально обусловленного синдрома мышечной гипотонии.

2. В дифференциальной диагностике синдрома мышечной гипотонии центрального и миогенного генеза у детей грудного и раннего детского возраста наряду с клиническими симптомами высокоинформативными являются ЭНМГ критерии миотатического рефлекса, дистальной произвольной мышечной активности, формы F-волны и использование предложенного алгоритма проведения игольчатой ЭМГ.

3. Использование разработанного клинико-электронейромиографического алгоритма дифференциации синдрома мышечной гипотонии у детей на основе минимально необходимого числа обоснованных количественных электро-нейромиографических критериев позволяет повысить эффективность диагностики различных уровней поражения нервно-мышечной системы при миопатии, полинейропатии, спинальной мышечной атрофии и центрально обусловленной мышечной гипотонии.

Апробация результатов работы

Основные материалы диссертационного исследования были представлены на I Международном конгрессе по клинической нейрофизиологии стран СНГ, ШОС, Азии и Европы, г. Алматы, 2018г., на Российской научно-практической

конференции «Перекрестные синдромы и фенотипы при наследственных и приобретенных болезнях нервной системы» г. Москва, 2018г., на VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация, г. Санкт-Петербург, 2018г., на VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация, г. Санкт-Петербург, 2019г., 6th International Congress of Myology (abstracts), Bordeaux, 2019г.

Приз в конкурсе работ «Способ дифференциальной диагностики мышечной гипотонии центрального и первично-мышечного генеза у детей раннего возраста» (патент № 2700261 от 13.09.2019г.), который был удостоен золотой медали в Международном салоне изобретений и инноваций «Гран-при Эйфель», г. Париж, 5-8 декабря 2019г.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, выполнен обзор мировой литературы. Лично автором проведено клинико-инструментальное обследование (клинический осмотр и ЭНМГ диагностика), проанализирован и статистически обработан представленный материал, сформулированы положения, выводы и практические рекомендации. Автором написан текст диссертации и автореферат. Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ полученных данных и написание диссертации – 100%.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, среди них 4, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, получен 1 патент РФ на изобретение.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую клиническую работу Медицинского центра «НЕЙРОМЕД» и образовательную

работу на кафедре неврологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 213 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка используемой литературы (200), включающего 32 отечественных и 168 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 33 рисунками и 24 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы клинического исследования

В исследование включили 268 пациентов, обследованных в период с 2014 по 2020 гг., в возрасте от 1 месяца до 3-х лет, с диагнозом синдром мышечной гипотонии. Пациенты обследовались в рамках лечебно-диагностического процесса в Медицинском Центре «НЕЙРОМЕД», г. Махачкала.

В исследование вошли 5 подгрупп пациентов основной клинической группы с СМГ, диагностика которого проводилась с использованием ЭНМГ алгоритмов с 2016 по 2020 гг.:

Первую подгруппу составили 30 пациентов с синдромом мышечной гипотонии центрального генеза (СМГЦГ): 18 мальчиков, 12 девочек; средний возраст детей составил 1 год 8 месяцев \pm 9,3 месяцев.

Во вторую подгруппу вошли 26 пациентов с СМГ миогенного генеза непрогрессирующего течения (СМГМГнт): 18 мальчиков и 8 девочек; средний возраст детей составил 1 год 8 месяцев \pm 11,8 месяцев.

Третью подгруппу составили 11 мальчиков с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна (ПМДД); средний возраст детей составил 2 года 11 месяцев \pm 8,9 месяцев.

В четвертую подгруппу вошли 36 пациентов со СМА 1-2 типов (n=36): 19 (53%) мальчиков и 17 (47%) девочек; средний возраст детей составил 1 год 6 месяцев \pm 1 год 3 месяца.

Пятую подгруппу составили 17 пациентов с ПНП (n=17): 5 (29,4%) мальчиков и 12 (70,6%) девочек; средний возраст детей составил 2 года 7 месяцев \pm 3,3 месяца.

Дополнительно рассматривался редкий случай, не входящий в предыдущие 5 подгрупп (на примере девочки в возрасте 2 года 9 месяцев) с врожденным миастеническим синдромом, характеризующий нарушение нервно-мышечного проведения.

Первую контрольную группу составили 20 здоровых детей: 14 (70%) мальчиков и 6 (30%) девочек без неврологической симптоматики; средний возраст детей составил 1 год 6 месяцев \pm 7,9 месяцев.

Вторую контрольную группу составили 127 детей с СМГ с аналогичными формами, представленными в основной группе, диагностика которого проводилась до использования ЭНМГ алгоритмов с 2014 по 2016 гг.: 71 (55,9) мальчиков и 56 (44,1) девочек; средний возраст детей составил 1 год 9 месяцев \pm 6,1 месяц.

Клинические методы исследования включали изучение анамнестических данных и неврологического статуса больных. Проводились лабораторные и инструментальные методы обследования (общий и биохимический анализы крови, по показаниям магнитно-резонансная томография головного мозга, мышц и другие).

Неврологическое обследование младенцев в возрасте от 2 до 24 месяцев проводили с помощью функциональной моторной шкалы Хаммерсмит (Montes J. et al 2009; Swoboda K. J. et al., 2010; Romeo, D. M. et al 2016). Неврологическое обследование детей от 2-х до 3-х лет проводили с помощью, модифицированной функциональной моторной шкалы Хаммерсмит, которую применяют в клинических и научных исследованиях у пациентов со спинальной мышечной атрофией II и III типов (Montes J. et al 2009; Swoboda K. J. et al 2010). Оценку моторного развития детей проводили с помощью Шкалы моторного развития Альберта – Alberta Infant Motor Scale (AIMS) (Piper M. C. et al, 1992; Spittle A. J., et al 2008).

Электронейромиографическое исследование проводили на 2-х и 4-х канальном электромиографах фирмы «Нейрософт» и 5-и канальном электро-

миографе «Нейромиан» фирмы Медиком МТД согласно рекомендациям (Команцев В.Н., Заболотных В.А.2001; Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology, 1999). Оценивали СПИ по моторным и сенсорным волокнам, М-ответ, F-волны, Н-рефлекс, проводили ритмическую стимуляцию, игольчатую ЭМГ, поверхностную ЭМГ с оценкой амплитуды миотатического рефлекса.

Результаты исследования

В неврологическом статусе у всех пациентов подгруппы СМГЦГ преобладал синдром диффузной мышечной гипотонии, мышечный тонус был резко снижен во всех группах мышц. Отмечалась разболтанность в суставах. Сила мышц у 23 (76,7%) пациентов была умеренно снижена в руках и в большей степени в ногах; в 56,7% имело место снижение сухожильных рефлексов. У всех больных наблюдалась задержка моторного развития: дети хорошо удерживали голову к 5-6 мес., самостоятельно сидели с 11 мес., самостоятельно стояли к 1 году 4 мес., начинали ходить лишь к 1 году 10 мес.

Позитивными и негативными ЭНМГ критериями в диагностике СМГЦГ явились высокий относительный показатель отношения амплитуды произвольной активности *m. rectus femoris* к амплитуде *m. extensor digitorum brevis* (aRF/aEDB) более 80%, повышение амплитуды миотатического рефлекса с двуглавой мышцей плеча и икроножной мышцы более 100 мкВ ($P < 0,001$) (Рисунок 1), наличие мономорфности F-волны по показателю повторяемости (более 46%) ($P < 0,001$) на стимуляцию большеберцового нерва и отсутствие изменений ПДЕ по данным игольчатой ЭМГ: наличие не более 15% «мелких ПДЕ».

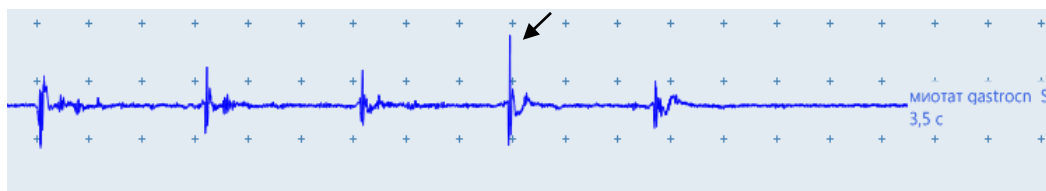


Рисунок 1 – Повышение амплитуды миотатического рефлекса с *m.gastrocnemius* - 779 мкВ у пациента П., 1 год 5 месяцев (мед/карта 14/02-2018) с мышечной гипотонией центрального генеза (размерность делений: 500 мкВ, 200 мс)

В неврологическом статусе пациентов подгруппы СМГМГнт мышечный тонус был умеренно и выражено снижен, практически во всех группах мышц, хотя более выраженное его снижение отмечалось в мышцах нижних конечностей. Сила мышц была умеренно снижена у 15 больных (58%), у 11 больных (42 %) отмечалось легкое снижение мышечной силы. Мышечная слабость обычно распространялась на тазовый пояс и проксимальные отделы нижних конечностей, в то время как мышцы плечевого пояса, верхних конечностей, голеней и стоп были менее паретичны. Сухожильные рефлексy средней живости были у 7 больных (26,9%), сниженными у 13 больных (50%) и отсутствовали у 6 больных (23,1%). Отмечалось затруднение в беге, больные часто спотыкались и падали. Психическое развитие всех больных соответствовало возрасту. Характерна была задержка моторного развития у всех больных, т.к. дети поздно начинали сидеть, вставать и ходить.

Основные ЭНМГ критерии у пациентов с СМГМГнт включали снижение относительного показателя амплитуды мышечной активности (Рисунок 2), особенно для нижних конечностей $<80\%$ (для $aRF/aEDB$) ($P<0,01$), снижение амплитуды миотатического рефлекса с *m.gastrocnemius* <100 мкВ, сохранность сенсорной и моторной СПИ, нормальные значения параметров F-волн и наличие более 15% «мелких ПДЕ» без спонтанной активности, что характеризовало первично-мышечное поражение, обусловленное врожденной непрогрессирующей миопатией. Эти критерии явились важными информативными параметрами в дифференциальной ЭНМГ диагностике СМГМГнт с другими формами СМГ.

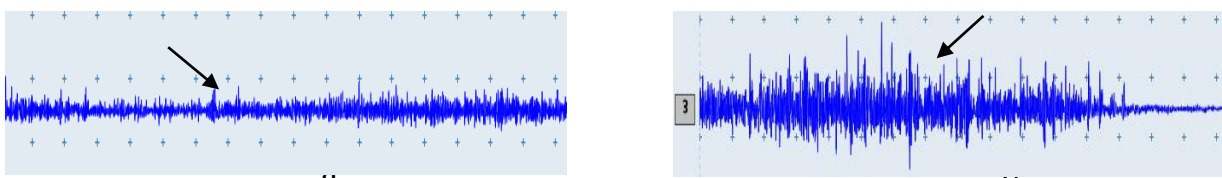


Рисунок 2 – Амплитуда насыщенной ЭМГ *m.rectus femoris*. Средняя амплитуда ЭМГ составила 155 мкВ (а). Амплитуда насыщенной ЭМГ *m.extensor digitorum brevis* (EDB). Средняя амплитуда ЭМГ составила 358 мкВ (б). Пациент М., 1 год 7 месяцев (мед/карта 20/11-2017). Диагноз – Врожденная непрогрессирующая миопатия (размерность делений: 250 мкВ, 200 мс)

Начало клинических проявлений у всех пациентов в подгруппе ПМД отмечалось от 1,5 до 2,5 лет. Доминирующим в клинической картине у всех пациентов являлись частые падения при ходьбе, затруднения при подъеме по лестнице, мышечная слабость. Преобладала диффузная мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия. Мышечная слабость преобладала в проксимальных мышцах конечностей, в большей степени в нижних конечностях. Пациенты вставали с пола, используя миопатические приемы Говерса. У пациентов выявлялись изменения походки по типу «утиной», псевдогипертрофии икроножных мышц, поясничный гиперлордоз, симптом крыловидных лопаток. Коленные и ахилловы сухожильные рефлексы у всех детей были симметрично снижены, бицепитальные и карпорадиальные в норме.

Основными ЭНМГ критериями у пациентов подгруппы ПМД явились снижение амплитуды М-ответа проксимальных мышц с *m.VB* и *m.RF*, также показатель количества выявленных мелких ПДЕ (Рисунок 3), патологическое значение которого составляет более 15% ($P < 0,001$). Данные ЭНМГ критерии использовались для выявления первично-мышечного поражения и проведения дальнейшего молекулярно-генетического исследования, назначения адекватной терапии и улучшения качества жизни больного ребенка.

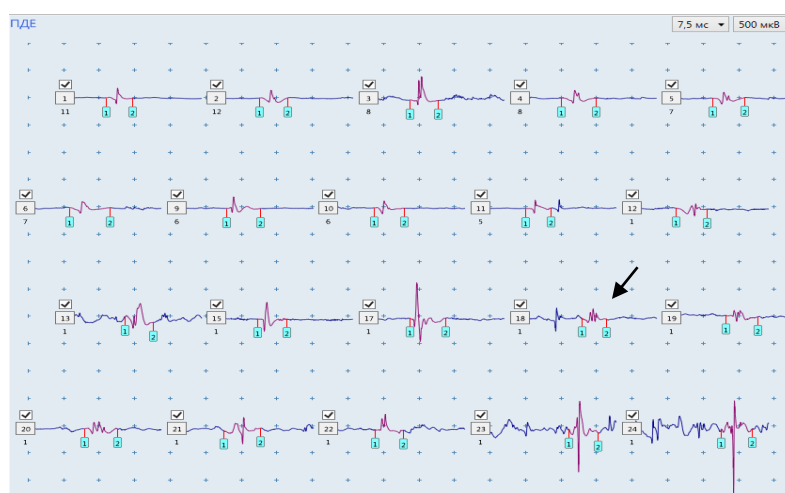


Рисунок 3 – Отдельные ПДЕ при исследовании *m.vastus lateralis* слева у пациента 3., 2 года 10 месяцев (мед/карта 17/07-2019). Диагноз – Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. 40% ПДЕ уменьшенной длительности и сниженной амплитуды

В клинической картине пациентов с ХВДП, ШМТ 2 типа, ШМТ 3 типа и, в меньшей степени, с ШМТ 1 типа, отмечались неспецифические нарушения в двигательной сфере: диффузная мышечная гипотония, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов; признаки дистального пареза, а в подгруппе ХВДП также проксимальные парезы; ЗМР; задержка формирования самостоятельной ходьбы; нарушения походки (Рисунок 4).



а



б

Рисунок 4 – Пациент Н., 3 г. 4 м. (мед/карта 10/05-2018). Диагноз ПНП ШМТ 3 типа (болезнь Дежерина - Сотта). Кадры походки, демонстрирующие нарушение равновесия(а,б), неадекватные размахивающие движения рук и ног при ходьбе с поддержкой взрослого

ЭНМГ критерии при СМГ, обусловленным ПНП ШМТ и ХВДП характеризовались грубым снижением моторной СПИ по срединному нерву ниже 15 м/с ($P < 0,05$), что было характерно для демиелинизирующей ПНП ШМТ 3 и 4 типов. Для демиелинизирующей ПНП ШМТ 1 типа и ХВДП было характерно умеренное снижение моторной СПИ по срединному нерву в диапазоне 30-15 м/с. Основным критерием разделение ПНП ШМТ 1 типа и ХВДП явился критерий длительности М-ответа мышц стопы на проксимальную стимуляцию малоберцового или большеберцового нервов. Умеренное повышение длительности М-ответа, до 15 мс, характерно для ПНП ШМТ 1 типа, выше 15 мс – для ХВДП ($P < 0,05$). Не измененные показатели моторной и сенсорной СПИ по срединному нерву в совокупности со снижением амплитуды М-ответа с мышц стопы и наличия в них

нейрогенной перестройки позволили констатировать аксональный характер ПНП (ШМТ 2 типа).

В подгруппе больных с СМА 1 типа начало клинических проявлений у детей отмечалось с самого рождения. В клинической картине у всех детей с СМА 1 типа превалировало заметное снижение двигательной активности ребенка и задержка темпов его моторного развития. У всех детей преобладала выраженная диффузная симметричная мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия и арефлексия, тихий голос. Мышечная слабость и гипотония доминировали в проксимальных мышцах конечностей, в большей степени в нижних конечностях с характерным типичным симптомом “поза лягушки” с отведением и наружной ротацией бедер. Гипотрофии и атрофии мышц были заметны у троих детей (20%), то есть небольшого числа пациентов, так как маскировались хорошим развитием подкожно-жирового слоя. У двоих детей были заметны фасцикулярные подергивания языка (13,3%). Дети не удерживали голову, не переворачивались со спины на живот, не садились. Воронкообразная деформация грудной клетки была выявлена у 5 больных (33,3%). Сухожильные рефлексы у всех детей были симметрично снижены с рук, коленные и ахилловы рефлексы у пациентов не вызывались. Задержка психического развития у детей с СМА 1 типа не наблюдалась.

В подгруппе больных СМА 2 типа основными клиническими проявлениями были диффузная мышечная гипотония, снижение мышечной силы в проксимальных группах мышц конечностей, гипотрофии мышц преимущественно тазового пояса. Дети отставали в моторном развитии, 10 (47,6%) детей сидели без поддержки, 6 (28,6%) сидели с поддержкой, 3 (14,3%) не стояли и 17 (81%) не ходили, 4(19%) могли ходить с поддержкой. Сухожильные рефлексы в ногах у всех детей были резко снижены, в руках вызывались. Контрактуры коленных суставов наблюдались у 2 (9,5%) больных. Основные ЭНМГ критерии в подгруппе детей с СМА включали сохранность сенсорной и моторной СПИ, снижение амплитуд проксимальных и дистальных М-ответов (Рисунок 5) и

наличие нейрогенно измененных ПДЕ, которые в первую очередь должны быть использованы в диагностическом алгоритме ЭНМГ- диагностики СМА.

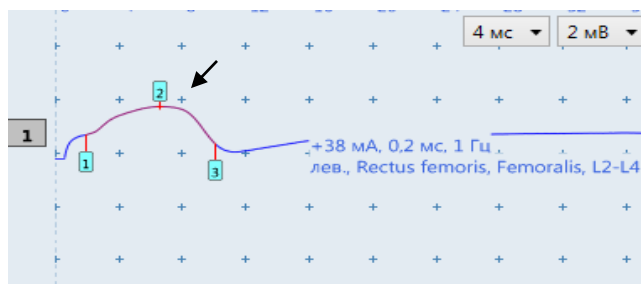


Рисунок 5 – Амплитуда М-ответа *m.rectus femoris* слева у пациента М., 2 года 1 месяц (мед/карта 01/02-2017). Диагноз – Спинальная мышечная атрофия, 2 тип. Амплитуда М-ответа снижена - 1,1 мВ

Низкая встречаемость врожденных миастенических синдромов (ВМС) позволила наблюдать только одного пациента с синдромом мышечной гипотонии, вследствие ВМС.

Больная Н., 2 года 9 месяцев (мед/карта 04/04-2019) была направлена на ЭНМГ исследование с жалобами на слабость в руках и ногах, опущение век, тихий голос, быструю утомляемость. В неврологическом статусе двусторонний птоз, больше справа. Дисфония, дисфагия. Выраженная диффузная мышечная гипотония, симптом «свисающей головы». Сила мышц в проксимальных отделах рук и ног умеренно снижена, в дистальных отделах рук и ног легко снижена. Сухожильные рефлексy с рук и ног снижены.

Значимым в ЭНМГ диагностике врожденного миастенического синдрома явился критерий декремента мышечной активности более 10% на ритмическую стимуляцию нерва (Рисунок 6).

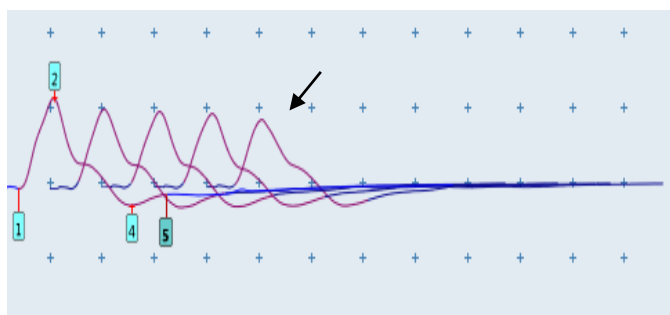


Рисунок 6 – Декремент амплитуды М-ответа 19,8 % с *m. abductor digiti minimi* справа у пациента Н., 2 года 9 месяцев (мед/карта 04/04-2019) с диагнозом врожденный миастенический синдром. Чувствительность – 4 мВ

Дифференциально-диагностические ЭНМГ критерии диагностики СМГЦГ и СМГМГнт у детей грудного и раннего детского возраста.

Для выбора минимального числа наиболее значимых из полученных 15 показателей ПЭМГ и стимуляционной ЭМГ с целью использования их в дифференциальной диагностике СМГЦГ и СМГМГнт была использована математическая модель на основе дискриминантного анализа. Модель представлена двумя уравнениями линейных дискриминантных функций (ЛДФ) на основе выявленных четырех основных диагностических детерминант:

$$\text{ЛДФ1(СМГЦГ)} = -24,63 + 9,08 \times X_1 + 0,1 \times X_2 + 0,15 \times X_3 + 2,62 \times X_4, \quad (1)$$

$$\text{ЛДФ2 (СМГМГнт)} = -5,88 + 2,62 \times X_1 + 0,03 \times X_2 + 0,09 \times X_3 + 1,6 \times X_4.$$

где X_1 - ранг амплитуды миотатического рефлекса,

X_2 - процент мономорфности F-волн,

X_3 – процент отношения амплитуды произвольной активности m.rectus femoris к m.extensor digitorum brevis,

X_4 - амплитуды М-ответа с двуглавой мышцы плеча

Больной относится к той группе, для которой полученное значение оказалось большим (с учетом знака). Классификационная способность модели на основе отобранных 4-х показателей показала большую чувствительность по отношению к больным с СМГЦГ – 100,0% и несколько меньшую, но вполне достаточную, в отношении больных с СМГМГнт – 95,5%. В целом статистически значимая ($p < 0,001$) модель оказалась классификационно способной на 97,6%.

Алгоритмы клинико-электронейромиографической диагностики СМГ у детей грудного и раннего детского возраста.

Усовершенствованная ЭНМГ-диагностика СМГ при различных уровнях поражения нервно-моторного аппарата, на основе обследования 121 пациента грудного и раннего детского возраста с 2016 по 2020 гг. позволила получить категориальные ЭНМГ данные, а также сформировать и предложить для использования алгоритм разветвляющегося типа с пошаговой детализацией (Рисунок 7).

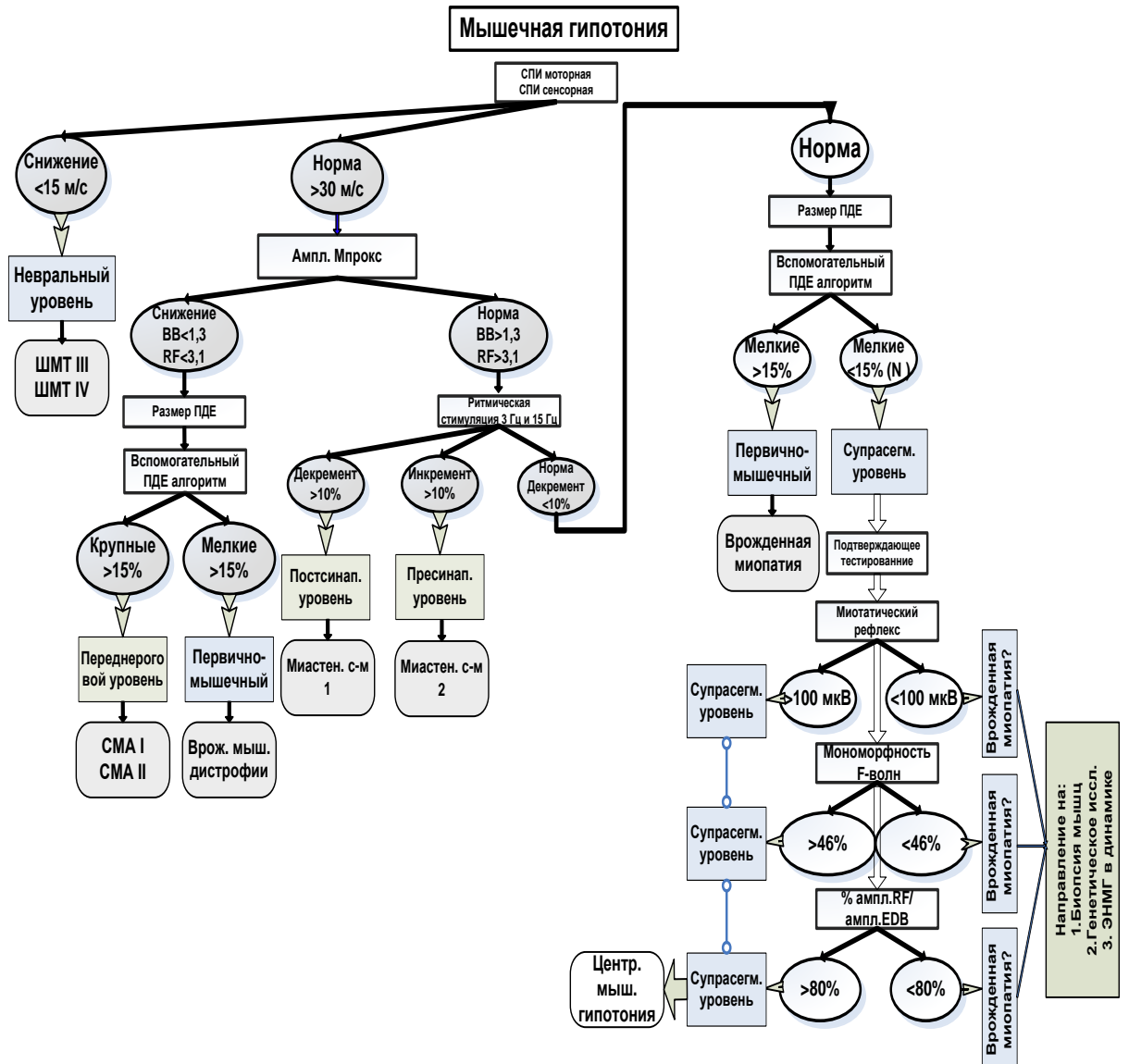


Рисунок 7 – Блок-схема общего клиничко-ЭНМГ алгоритма топической диагностики СМГ у детей

Основной алгоритм клиничко-ЭНМГ-диагностики состоит из этапных блоков, включающих (1) опорный критерий (вариант ЭНМГ методики в светлом прямоугольнике) и (2) диагностический критерий (значения нормативного показателя в эллипсе), на основе которого происходит разделение обследуемых на две или три вариантные группы (норма-патология, крупные-мелкие и др.) в ходе реализации конкретного вида ЭНМГ методики. В результате последующих повторяющихся шагов диагностической детализации окончательно формируются группы по уровням локализации поражения (указаны в темных прямоугольни-

ках), которые согласуются с соответственными нозологическими формами (темные прямоугольники со сглаженными углами).

Предложенный алгоритм игольчатой ЭМГ для детей раннего возраста, сформированный на эмпирической основе, позволил сократить время обследования и повысить надежность диагностики (Рисунок 8).

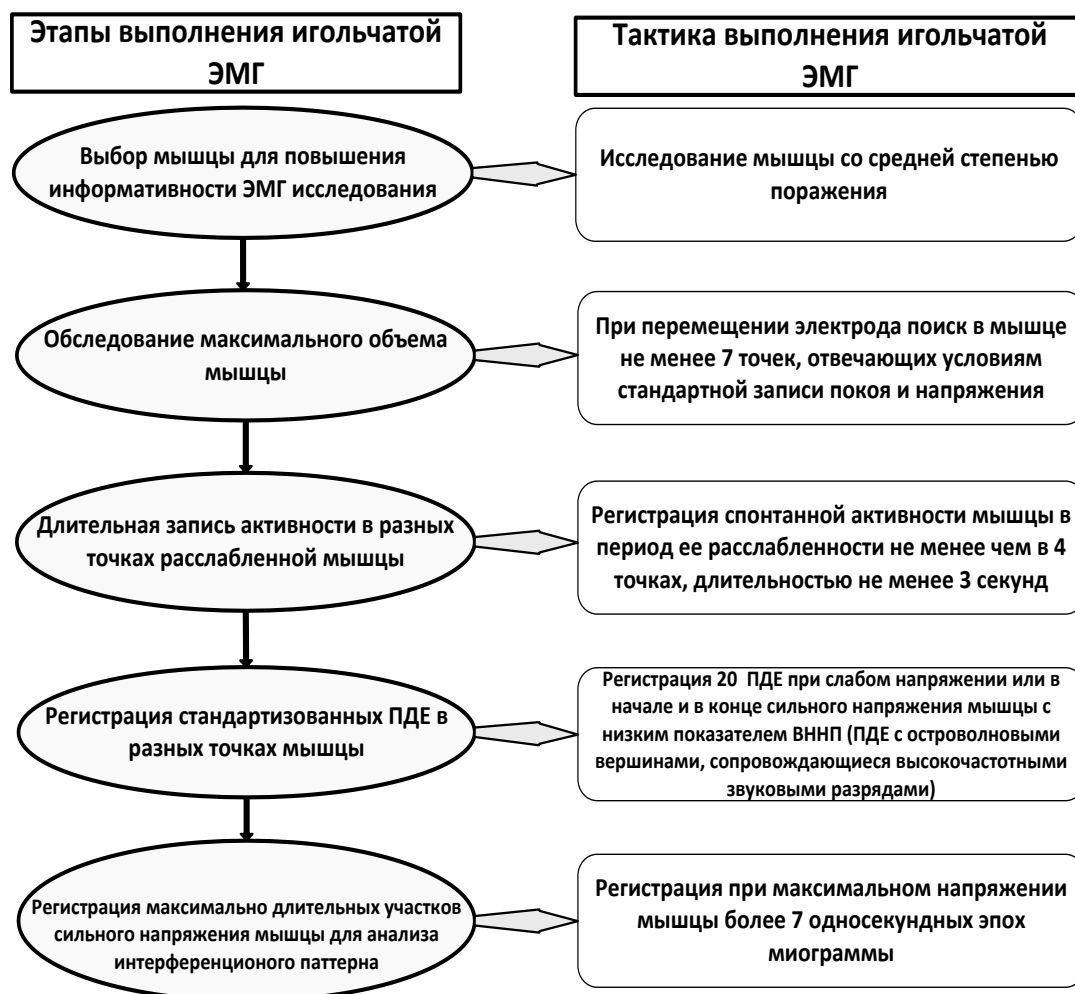


Рисунок 8 – Вспомогательный алгоритм проведения игольчатой ЭМГ

Стандартные и дополнительно предложенные ЭНМГ критерии дифференциации ПНП на типы ШМТ 1, 2, 3 типов и ХВДП положены в основу клинико-ЭНМГ алгоритма диагностики различных типов ПНП у детей раннего возраста с синдромом мышечной гипотонии (Рисунок 9).

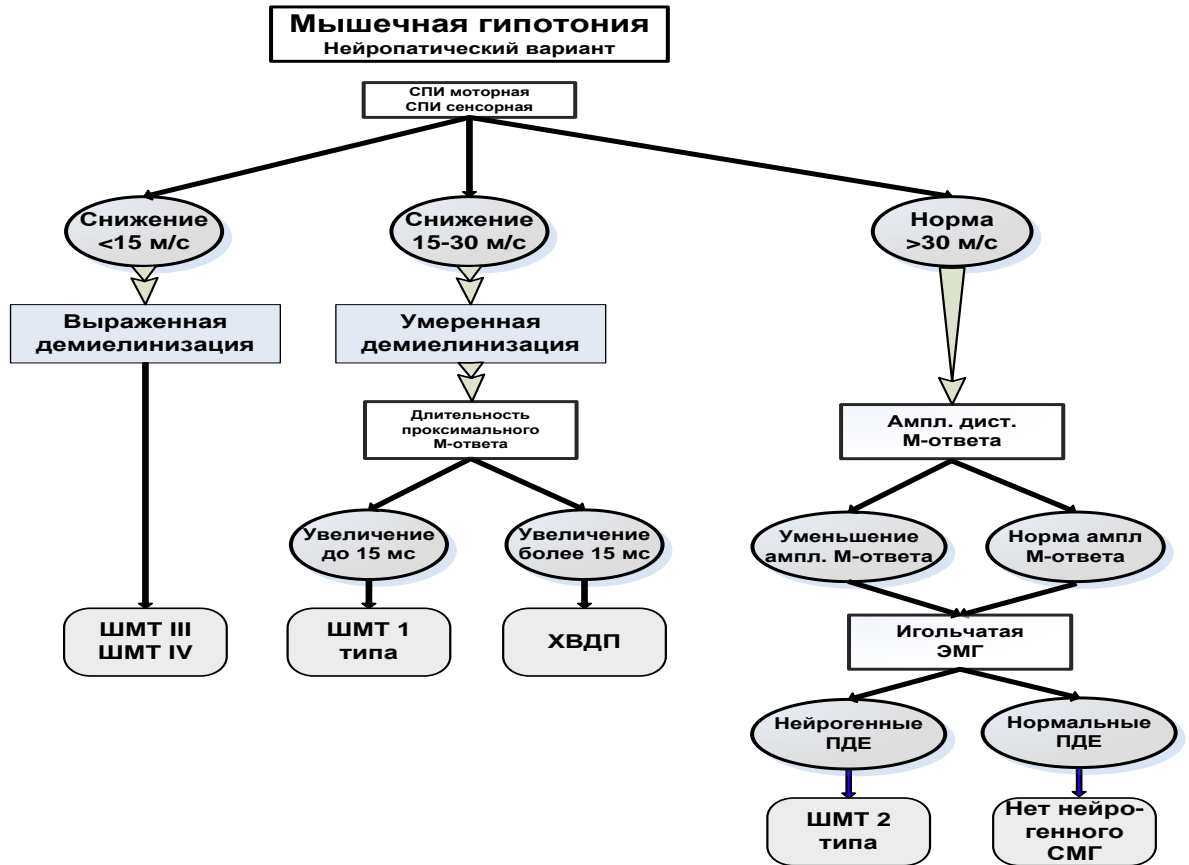


Рисунок 9 – Алгоритм клиничко-ЭНМГ диагностики различных типов ПНП у детей раннего возраста с синдромом мышечной гипотонии

Для оценки эффективности алгоритмизированного метода ЭНМГ проведено сравнение значимости электронейромиографической диагностики в 1, 2, 3, 4, 5 подгруппах основной группы и второй контрольной группе. Эффективность ЭНМГ диагностики рассчитывалась путем отношения числа совпадения ЭНМГ заключений по топической локализации поражения нервно-мышечного аппарата с верифицированной топической локализацией поражения к общему числу обследованных пациентов в группе. Процент совпадений ЭНМГ заключений о локализации поражения с верифицированным диагнозом в основной клинической группе был высоко значимым и составил 94,2%, в то время как во 2-й контрольной группе без использования алгоритмизированной диагностики только 55,1% ($P=0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные в проведенном исследовании клиничко-электронейромиогра-

фические алгоритмы позволяют использовать на каждом диагностическом уровне адекватную ЭНМГ методику и оценивать по рекомендуемым критериям варианты дихотомического и трихотомического деления на топически связанные виды патологии. Новым элементом алгоритма является использование в арсенале диагностических показателей, подтверждающих не только поражение периферического, но и супрасегментарного звена, ответственного за развитие СМГ. Учитывая высокую значимость проведения дифференциальной диагностики СМГ между наиболее часто встречающимися структурными миопатиями и перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией, предложенный дополнительный линейный алгоритм по проведению игольчатой ЭМГ и предложенная диагностическая математическая модель позволяют повысить надежность их дифференциации.

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления синдрома мышечной гипотонии при центральном, нейрональном, невральном и миогенном уровнях поражения имеют сходную картину в виде снижения мышечного тонуса, сухожильных рефлексов и двигательной активности. Показатели скорости проведения импульса по нервным волокнам, параметры игольчатой электромиографии, значимые для диагностики спинального, неврального и мышечного уровней поражения, малоинформативны при центрально обусловленном синдроме мышечной гипотонии и дифференциации его с первично-мышечным генезом поражения.

2. В диагностике синдрома мышечной гипотонии центрального генеза у детей высокоинформативными и наиболее значимыми являются предложенные критерии диагностики супрасегментарных двигательных нарушений: повышение более 100 мкВ амплитуды миотатического рефлекса двуглавой мышцы плеча и икроножной мышцы, возрастание более 46% показателя мономорфности F-волны на стимуляцию большеберцового нерва. Для диагностики синдрома мышечной гипотонии при спинальной мышечной атрофии и миопатии значимым дополнительным критерием является снижение амплитуды М-ответа прямой мышцы бедра меньше 3,1мВ, при хронической воспалительной демиелинизирующей

полинейропатии – повышение длительности проксимального М-ответа более 15 мс.

3. Предложенная математическая модель на основании 4-х ЭНМГ критериев позволяет с надежностью 97,6% дифференцировать центральный и первично-мышечный генез синдрома мышечной гипотонии у детей.

4. Разработанный алгоритм клинико-электронейромиографической диагностики СМГ у детей позволяет на основе минимального числа данных проводить полную топически обусловленную дифференциальную диагностику с выделением первично-мышечного уровня, поражения нервно-мышечного синапса, невралного, переднерогового и супрасегментарного уровней. Разработанный линейный алгоритм проведения игольчатой ЭМГ у детей в различных режимах регистрации позволяет повысить качество диагностики первично-мышечной патологии (в особенности структурных миопатий) на 94,2%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности диагностики локализации поражения нервно-мышечного аппарата наряду со стандартными ЭНМГ методами рекомендуется использовать дополнительные: миотатический рефлекс, соотношение амплитуд произвольной активности проксимально-дистальных мышц, дисперсию моторного ответа, амплитуду М-ответа проксимальных мышц.

2. Для дифференциальной диагностики схожих по клинической картине СМГ центрального и миогенного генеза необходимо использовать ЭНМГ критерии отношения амплитуд произвольной мышечной активности *m.rectus femoris/m.extensor digitorum brevis*, показатель мономорфности F-волны, амплитуду М-ответа и амплитуду миотатического рефлекса *m.biceps brachii* с расчетом показателей линейных дискриминантных функций.

3. Для минимизации необходимого и достаточного числа ЭНМГ критериев, последовательного выполнения необходимых методик обследования в диагностике СМГ эффективным является использование разработанных клинико-электронейромиографических алгоритмов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее исследование целесообразно направить на изучение возможности разработанных критериев клинико-электронейромиографической диагностики различных форм синдрома мышечной гипотонии у детей грудного и раннего детского возраста для абилитации пациентов и оценке прогноза заболевания.

Необходимо изучение применения разработанных клинико-электронейромиографических алгоритмов в комплексной диагностике СМГ с методами лабораторного исследования, нейровизуализации, что позволило бы сократить сроки и сузить круг диагностического поиска для проведения дальнейшего целенаправленного морфологического и молекулярно-генетического исследований.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Моллаева, К.Ю. Электронейромиографическая диагностика синдрома мышечной гипотонии центрального и миопатического генезов у детей раннего возраста / К.Ю. Моллаева, В.Н. Команцев, З.Р. Умаханова, С.Г. Григорьев // **Научно-практический журнал Нейрохирургия и неврология детского возраста.** – 2019. – 2, 3 - С.16.

2. Моллаева, К.Ю. Младенческая и детская форма митохондриальной миопатии с мутациями в гене ТК2 с фенотипом спинальной мышечной атрофии 5q: первые случаи в России / С.А. Курбатов, П.Г. Цыганкова, К.Ю. Моллаева и соавт. // **Нервно-мышечные болезни.** – 2019. - 9(3). – С. 67-76.

3. Моллаева, К.Ю. Клинико-электронейромиографический алгоритм топической диагностики синдрома мышечной гипотонии у детей раннего возраста / В.Н.Команцев, К.Ю.Моллаева, З.Р. Умаханова // **Доктор.Ру.** – 2020. - 19(9). – С. 20-26.

4. Моллаева, К.Ю. Магнитно-резонансный паттерн изменений мышц тазового пояса и нижних конечностей у пациентов с дисферлинопатиями / В.А. Царгуш, С.Н. Бардаков, К.Ю. Моллаева и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2020. - 11(1). – С. 93-105.

5. Моллаева, К.Ю. ЭНМГ диагностика миотонического синдрома миогенного и центрального генеза у детей раннего возраста / К.Ю. Моллаева, Е.Е. Носова // Материалы первого международного конгресса по клинической нейрофизиологии стран СНГ, ШОС, Азии и Европы. – Алматы, 2018. – С.54.

6. Моллаева, К.Ю. ЭНМГ диагностика миотонического синдрома миогенного и центрального генеза у детей раннего возраста / В.Н. Команцев, К.Ю. Моллаева, Е.Е. Носова // Материалы VI Научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». – Санкт-Петербург, 2018. – С.17.

7. Моллаева, К.Ю. PREPL конгенитальный миастенический синдром (клинический случай) / Е. Чернец, С. Бардаков, К. Моллаева и соавт. // Материалы 6 Международного конгресса Миология 2019. – Бордо, Франция, 2019. – С. 67/288.

8. Моллаева, К.Ю. Миотатический рефлекс: методика исследования, диагностическое значение / В.Н. Команцев, К.Ю. Моллаева, Е.С. Сосина // Материалы VII Научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». – Санкт-Петербург, 2019. – С.33.

9. Моллаева, К.Ю. Способ дифференциальной диагностики мышечной гипотонии центрального и первично-мышечного генеза у детей раннего возраста: Патент №2700261 / К.Ю. Моллаева, З.Р. Умаханова, В.Н. Команцев // Бюл. Изобретения. Полезные модели. - 2019. - № 26. – С. 1-10.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВМС – врожденный миастенический синдром

ПМД – прогрессирующая мышечная дистрофия

ПМДД – прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна

ПНП – полинейропатия

ПЭМГ – поверхностная электромиография

СМА – спинальная мышечная атрофия

СМГ – синдром мышечной гипотонии

СМГМГнт - синдром мышечной гипотонии миогенного генеза непрогрессирующего течения

СМГЦГ – синдром мышечной гипотонии центрального генеза

СПИ – скорость проведения импульса

ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

ЦНС – центральная нервная система

ШМТ – Шарко-Мари-Тута

ЭМГ – электромиография

ЭНМГ - электронейромиография