

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДАГЕСТАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Команцев Владимир Николаевич

Махачкала

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1 Синдром мышечной гипотонии: этиология и патогенез.....	17
1.2 Синдром мышечной гипотонии центрального генеза.....	20
1.3 Синдром мышечной гипотонии миогенного генеза.....	24
1.4 Синдром мышечной гипотонии при спинальной мышечной атрофии	46
1.5 Синдром мышечной гипотонии при полинейропатии.....	38
1.6 Синдром мышечной гипотонии при врожденных миастенических синдромах	34
1.7 Методы электронейромиографической диагностики.....	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	58
2.1 Общая характеристика обследованных групп пациентов.....	58
2.2 Методы обследования.....	64
2.2.1 Клинико-неврологическое обследование пациентов	64
2.2.2 Методы электронейромиографии.....	67
2.3 Дополнительные методы обследования детей с синдромом мышечной гипотонии.....	72
2.4 Методы статистической обработки полученных результатов.....	73
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	74
3.1 Клинико-неврологические и электронейромиографические критерии при синдроме мышечной гипотонии центрального генеза	74
3.2 Клинико-неврологические и электронейромиографические критерии при синдроме мышечной гипотонии миогенного генеза непрогрессирующего течения	86

3.3 Клинико-неврологические и электронейромиографические критерии при прогрессирующих мышечных дистрофиях	99	
3.4 Клинико-неврологические и электронейромиографические критерии при спинальной мышечной атрофии	122	
3.5 Клинико-неврологические и электронейромиографические критерии при полинейропатии.....	110	
3.6 Клинико-неврологические и электронейромиографические критерии при врожденном миастеническом синдроме	141	
ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА МЫШЕЧНОЙ ГИПОТОНИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗА И СИНДРОМА МЫШЕЧНОЙ ГИПОТОНИИ МИОГЕННОГО ГЕНЕЗА НЕПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА.....		146
ГЛАВА 5. АЛГОРИТМЫ КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА МЫШЕЧНОЙ ГИПОТОНИИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА.....		157
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ		167
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		185
ВЫВОДЫ		189
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		191
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ		192

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – аутосомно-доминантный

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АР – аутосомно-рецессивный

АСТ - аспаратаминотрансфераза

АХР – ацетилхолиновые рецепторы

АцхЭ – ацетилхолинэстераза

БАС – боковой амиотрофический склероз

ВГН – верхняя граница нормы

ВМД – врожденные мышечные дистрофии

ВМС – врожденный миастенический синдром

ВСМ – врожденные структурные миопатии

ДЦП - детский церебральный паралич

ЗМР – задержка моторного развития

ИЭМГ – игольчатая электромиография

КТ – компьютерная томография

КФК - креатинфосфокиназа

МГ – мышечная гипотония

МН – мотонейрон

МР – миотатический рефлекс

МРТ – магнитно-резонансная томография

НГН – нижняя граница нормы

НМ – непрогрессирующие миопатии

НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия

ННСПС - наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления

ПДЕ – потенциал двигательной единицы

ПМД – прогрессирующие мышечные дистрофии

ПМДД – прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна

ПНП – полинейропатия

ПНС – периферическая нервная система

ПОВ – положительная острая волна

ПФ – потенциал фибрилляции

ПФЦ – потенциал фасцикуляции

ПЭМГ – поверхностная электромиография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

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

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

ЦНС – центральная нервная система

ШМТ – Шарко-Мари-Тус

ЭКГ – электрокардиография

ЭМГ – электромиография

ЭНМГ – электронейромиография

ЭхоКг – эхокардиография

ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

ЭЭГ – электроэнцефалография

ВВЕДЕНИЕ

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 variabelны. Определение этиологии СМГ требует системного подхода, что имеет решающее значение для дальнейшего ведения и прогноза заболевания (Madhok S., 2021).

Известно, что поражения, приводящие к проявлению СМГ, могут локализоваться на 5-ти участках кортико-мышечного пути: на мышечном, синаптическом, невральном, на уровне передних рогов спинного мозга и на уровне центрального мотонейрона (проводников головного мозга) (Mann J., 2020).

Поражение каждого из участков этого нервно-мышечного пути может быть обусловлено одним или группой заболеваний, из которых наиболее значимыми являются 6 групп: (1) врожденные мышечные дистрофии, (2) конгенитальные структурные миопатии, (3) врожденные миастенические синдромы, (4) наследственные демиелинизирующие моторно-сенсорные полинейропатии, (5) спинальные мышечные атрофии (СМА) 1-2 типов, (6) врожденные наследственные и приобретенные заболевания головного мозга. В арсенале параклинических диагностических возможностей СМГ различного генеза находятся методы генетической, биохимической, гистологической, нейровизуализационной, электронейромиографической диагностики.

Однако 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.

Использование методов стимуляционной и игольчатой электромиографической диагностики позволяет относительно надежно диагностировать переднероговый, невральный, первично-мышечный уровни поражения (Guillen D.,Ginsberg M., 2019).

Вместе с этим, электронейромиографическая диагностика начальных проявлений СМГ с локализацией процесса на этих уровнях не всегда информативна и требует использования к стандартным дополнительным электронейромиографических показателей для повышения надежности диагностики.

Отсутствие стандартизированной методологии регистрации миопатического паттерна при СМГМГнт игольчатым электродом у детей раннего возраста составляет одну из причин низкой эффективности диагностики. Разработка алгоритмизированной методики игольчатой ЭМГ у этой группы пациентов позволило бы значительно повысить эффективность диагностики.

Структурные миопатии, проявляющиеся СМГ миогенного генеза с непрогрессирующим течением (СМГЦГнт) 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 (Cetin E. et al., 2009; Kang P.et al, 2020).

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 (McGibbon C. et al., 2013; Todo M.,2020; Puce L.et al, 2021).Однако, по данным литературы попытки использовать эти методы в диагностике СМГЦГ не предпринимались, несмотря на то, что разработка

«позитивных» методов диагностики СМГЦГ, а также расширение электронейромиографических критериев в диагностике и других вариантов топической локализации поражения нервно-мышечного аппарата позволила бы повысить надежность диагностики в целом, а также дифференциальную диагностику различных форм СМГ.

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. В литературе представлены различные алгоритмы клинко-лабораторной диагностики заболеваний с синдромом мышечной гипотонии (Мамаева Е.А., Пальчик А.Б., 2017; Christiansen S. et al., 2015 и др.), которые включают критерии на основе комплекса клинических методов диагностики матери и ребенка, генетических, биохимических, гистологических, МРТ, электронейромиографических методов. Вместе с этим специфические электромиографические алгоритмы диагностики СМГ в отечественной и иностранной литературе отсутствуют. Разработка таких алгоритмов клинко-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 клинко-лабораторной диагностики заболеваний с синдромом мышечной гипотонии (Дадали Е.Л. и соавт., 2007; Paro-Panjan D. et al., 2004; Christiansen S. et al., 2015), позволяющие формировать стратегию диагностики, но не включающие электромиографические критерии и определяющие последовательность

практических действий с учетом нейрофизиологических показателей. В доступной отечественной и иностранной литературе отсутствуют работы по клинико-ЭНМГ алгоритмам диагностики СМГ у детей. Трудность электронейромиографической диагностики наиболее часто встречающегося СМГЦГ обусловлена практически отсутствием в арсенале стандартных электронейромиографических методов по выявлению супрасегментарных двигательных нарушений, которыми проявляется СМГЦГ, т.е. методик «позитивной» диагностики. В результате диагностика СМГЦГ проводится, как правило, после исключения схожего по клинической картине СМГ периферического генеза – методом «негативной» диагностики (Volpe J., 2015; Guillen D. et al., 2019; Madhok S., 2021). 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 системы, 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 (20 детей). В ходе обследования использовались методы клинико-неврологического обследования, электронейромиографии (ЭНМГ) и статистической обработки полученных результатов.

Клинические симптомы 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 М-ответа, F-волн, Н-рефлекса, декремент-тест, игольчатую ЭМГ, поверхностную ЭМГ с оценкой миотатического рефлекса.

Работа представляла клинико-инструментальное наблюдательно-экспериментальное лонгитудинальное исследование больных основной группы с алгоритмизированной ЭНМГ диагностикой, которое проходило в 2 этапа:

1. Основной этап – наблюдательно-экспериментальное исследование
2. Дополнительный этап – проспективное лонгитудинальное исследование на протяжении 1-4 лет с подтверждением локализации нервно-мышечного поражения и нозологической принадлежности на основе комплекса методов: клинико-неврологических, ЭНМГ, биохимических, гистологических, генетических.

Эффективность рутинной ЭНМГ диагностики оценивалась на основе ретроспективного исследования во второй контрольной группе, сформированной на основе архивных документальных данных.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием показателя различия на основе 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.

Методы и дизайн исследования

Исследование проводилось по следующей схеме:

1. На основе клинико-электронейромиографического наблюдательного и проспективного исследования через 1-4 года с использованием дополнительных инструментальных, гистологических, генетических и биохимических данных пациентов с СМГ в рамках основной группы проведено формирование 5 подгрупп топически различных по уровню поражения нервно-мышечной системы: поражение мышц - (1) поражение церебральных двигательных структур гипоксически-ишемического генеза (СМГЦГ), (2) миопатии непрогрессирующего течения (СМГМГнт), (3) миопатии прогрессирующего течения (СМГМГпт), (4) поражение передних рогов спинного мозга - спинальная мышечная атрофия (СМА), (5) поражение периферических нервов (ПНП).

Отдельно рассматривался редкий случай ребенка с врожденным миастеническим синдромом, не входящий в предыдущие 5 подгрупп, характеризующий нарушение нервно-мышечного проведения на постсинаптическом уровне.

2. Проведение комплексного ЭНМГ-исследования с поиском для каждой из 5 подгрупп минимально достаточного числа информативных показателей и значимых для них нормативных значений на основе сравнительной характеристики с первой контрольной группой здоровых детей.

3. В целях дифференциальной диагностики наиболее схожих по клиническим симптомам и течению СМГЦГ и СМГМГнт использовать наряду со стандартными и, предложенные в настоящей работе, дополнительные электронейромиографические критерии, определив наиболее значимые из них на основе математического моделирования.

4. Формирование алгоритма клинико-электронейромиографической диагностики СМГ на основе использования полученного минимального числа специфически характерных для каждой группы электронейромиографических критериев.

5. Для сравнительной диагностической оценки использования предложенного электронейромиографического алгоритма проведен сравнительный анализ эффективности диагностики стандартным и алгоритмизированным ЭНМГ методами. Для этого проведено ретроспективное обследование второй контрольной группы пациентов.

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 электронейромиографических 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Синдром мышечной гипотонии: этиология и патогенез

Синдром мышечной гипотонии (СМГ) у детей грудного и раннего детского возраста является одной из актуальных проблем педиатрии и детской неврологии. СМГ входит в структуру различных заболеваний, не имеет нозологической самостоятельности, его основные клинические маркеры неспецифичны, а течение и исход вариабельны.

Впервые описанная в 1900 году Н.Орпенгейм врожденная миатония, или амиотония, имеет характерные клинические проявления. Н.Орпенгейм наблюдал несколько новорожденных детей с характерным симптомокомплексом мышечной гипотонии, несхожим, по его мнению, с клинической картиной СМА Верднига-Гоффманна. Он считал, что основное отличие миатонии от проявлений СМА Верднига-Гоффманна заключалось в дебюте с самого раннего периода новорожденности, однако попытки, предпринятые в дальнейшем для установления специфического морфологического субстрата заболевания, не увенчались успехом. Впоследствии эта теория была опровергнута исследованиями С.Е.Веевор, который описал врожденную форму СМА. J.G. Greenfield и соавторы (1958) предложили обозначать врожденную мышечную гипотонию независимо от ее генеза термином «вялый ребенок» («floppy baby»), который получил в последние годы широкое распространение. Большинство авторов подвергают сомнению нозологическую самостоятельность миатонии Оппенгейма и рассматривают ее как клинический синдром.

V. Dubowitz (1969) предложил систему классификации мышечной гипотонии по клиническим критериям. Его классификация основана на наличии или отсутствии значительно выраженной мышечной слабости.

Слабость присутствует, если ребенок не в состоянии осуществлять движения конечностями произвольно или после стимуляции, или он не способен

сохранять конечности в приподнятом положении. Отсюда подразделение на две группы: 1) паралитические формы мышечной гипотонии; 2) непаралитические формы мышечной гипотонии. Первая группа включает состояния с различной патологией на сегментарном уровне (от спинальной амиотрофии Верднига-Гоффманна до прогрессирующих мышечных дистрофий). Вторая группа состоит из различных заболеваний, объединяющих поражения ЦНС (в первую очередь, атонически-астатическая форма ДЦП), соединительной ткани и метаболические расстройства.

Тонус мышц – это постоянное непроизвольное напряжение мышц, осуществляемое без участия сознания и воли человека (Jones С., 2021). Мышечная гипотония (МГ) это снижение сопротивления пассивным движениям с гипермобильностью в суставах. Мышечная слабость – это снижение максимальной мышечной силы. Важно отличать мышечную слабость от гипотонии. Мышечная слабость всегда связана с гипотонией, но гипотония может существовать и без мышечной слабости (Pehlivan D et al, 2018).

Топографически выделяют следующие уровни происхождения СМГ: центральный (надсегментарный) уровень и сегментарный (периферический) уровень.

К этиологическим факторам центральной гипотонии относят: гипоксически-ишемическую энцефалопатию, врожденные пороки развития головного и спинного мозга, генетические/хромосомные синдромы (синдром Прадера-Вилли (15q 11–13); трисомии), врожденные пороки развития сосудов головного мозга; доброкачественная врожденная гипотония, травматическое поражение головного мозга, спинальная травма, опухоли головного и спинного мозга, внутричерепные кровоизлияния и наследственные болезни обмена (Yozawitz E. et al, 2018).

Основными причинами периферической гипотонии являются: спинальная мышечная атрофия, группа наследственных и приобретенных полинейропатий, миастения и врожденные миастенические синдромы, врожденные структурные

миопатии, врожденные мышечные дистрофии, воспалительные и метаболические миопатии (Mercuri E., 2019; Jennifer Mann J., 2020).

В настоящее время известно более 100 заболеваний, проявляющихся в раннем детском возрасте диффузной мышечной гипотонией, неспецифичность клинических симптомов которой, различные варианты течения и исходы затрудняют проведение дифференциальной нозологической диагностики (Мутовин Г. Р., et al., 2005).

В этой связи, для структуризации диагностического процесса комплексное исследование детей с синдромом мышечной гипотонии в клинической практике должно быть направлено на первом этапе на определение топической обусловленности гипотонии, а в дальнейшем на определение нозологической принадлежности и этиологии СМГ. Известно, что поражения, приводящие к проявлению СМГ, могут локализоваться на 5-ти участках кортико-мускулярного пути: на мышечном, синаптическом, невральном, на уровне передних рогов спинного мозга и на уровне центрального мотонейрона (проводников головного мозга).

Поражение каждого из участков этого нервно-мышечного пути может быть обусловлено одним или группой заболеваний, из которых наиболее значимыми являются 6 групп: (1) врожденные наследственные и приобретенные заболевания головного мозга, (2) врожденные мышечные дистрофии (первичное поражение мышц), (3) врожденные структурные миопатии (первичное поражение мышц), (4) врожденные миастенические синдромы (поражение нервно-мышечного синапса), (5) наследственные демиелинизирующие моторно-сенсорные полинейропатии (поражение периферических нервов), (6) спинальные мышечные атрофии (СМА) 1-2 типов (поражение тела двигательного нейрона). Каждая из 6 групп заболеваний наряду с клиническими особенностями имеет сходную картину проявлений мышечной гипотонии.

1.2 Синдром мышечной гипотонии центрального генеза

Как известно, превалирующей причиной развития СМГ (в 60-80% случаев) у детей раннего возраста является перинатальное поражение ЦНС, 20-40% случаев приходится на поражение нервно-мышечной системы (Madhok S.,2021; Jennifer Mann J.,2020).

К этиологическим факторам центральной гипотонии относят: гипоксически-ишемическую энцефалопатию, врожденные пороки развития головного и спинного мозга, генетические/хромосомные синдромы (синдром Прадера-Вилли (15q 11–13); трисомии), травматическое поражение головного мозга, внутримозговые кровоизлияния и наследственные болезни обмена (Yozawitz E et al, 2018).

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия является наиболее распространенной причиной последствий перинатального поражения ЦНС с синдромом мышечной гипотонии (Joseph J.Volpe, 2015; Abhishek K. Phadke et al , 2021). Частота ГИЭ у доношенных новорожденных составляет 1-8 случаев на 1000 новорожденных (Kleuskens D.G. et al, 2021).

Двигательные нарушения, вследствие ГИЭ, у детей грудного и раннего детского возраста проявляющиеся гипертонусом мышц, повышением сухожильных рефлексов, клонусом, патологическими рефлексами, задержкой редукции примитивных рефлексов, судорогами не вызывают значимых затруднений в клинической диагностике. Однако двигательные расстройства с основным проявлением диффузной мышечной гипотонии, вследствие перинатального поражения ЦНС, представляют сложности в дифференциальной диагностике с сопутствующей нервно-мышечной патологией (Аладина Е.А., 2011).

Синдром мышечной гипотонии центрального генеза в раннем детском возрасте требует проведения тщательной дифференциальной диагностики с наследственными и приобретенными нервно-мышечными заболеваниями. Наибольшие трудности в диагностике СМГ центрального генеза представляет

группа врожденных непрогрессирующих миопатий, что обусловлено фенотипической схожестью с атонически-астатической формой ДЦП, так как отсутствует прогрессирование процесса и имеет место значимое снижение сухожильных рефлексов.

Это обстоятельство диктует необходимость поиска, в первую очередь, дополнительных инструментальных позитивных критериев диагностики центрально обусловленной мышечной гипотонии, наряду с совершенствованием методов диагностики мышечной гипотонии периферического генеза.

В диагностике СМГ центрального генеза применяют клинические и инструментальные методы исследования. К последним относится компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), нейросонография, ЭЭГ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Вышеперечисленные методы малоинформативны для нашей группы пациентов, так как имеют структурную диагностическую направленность, что делает ЭНМГ наиболее адекватным и достаточно эффективным методом диагностики функциональных изменений двигательных расстройств. В классическом варианте проявления СМА, ПНП и прогрессирующие миопатии легко и надежно диагностируются методами стимуляционной и игольчатой электромиографии (ЭМГ). Структурные врожденные миопатии и метаболические миопатии без значимых парезов мышц и при благоприятном течении на начальных стадиях развития заболевания в значительной степени сходны по клиническим проявлениям с СМГ центрального генеза и требуют проведения наиболее тщательной дифференциальной диагностики. В настоящее время ЭНМГ-дифференциация строится только на основании выявления позитивной ЭМГ диагностики миопатий. И при отсутствии ЭНМГ признаков миопатии, а также нейропатии, нейронопатии и нарушения нервно-мышечной проводимости делается заключение о СМГ центрального генеза, т.е. используется негативная диагностика (H.R. Jones Jr, 1990; Volpe J.J., 2015; Guillen D. et al 2019; Madhok S., 2021).

Трудность ЭНМГ-диагностики центрально обусловленного СМГ заключается в отсутствии стандартных тестов ЭНМГ-диагностики супрасегментарных нарушений двигательных расстройств. В то же время известные ЭНМГ критерии Н-рефлекса, F-волны, миотатического рефлекса в оценке поражения пирамидных путей с развитием спастичности при ДЦП, постинсультных гемипарезах (Fierro V., et al., 1990; McGibbon C.A. et al., 2013; Todo M., 2020; Puce L. et al, 2021) не используются в позитивной диагностике центральных поражений с развитием СМГ.

Следует отметить, что основные методы диагностики, используемые в ЭНМГ, а именно стимуляционная и игольчатая ЭМГ при СМГ центрального генеза не выявляют отклонений от нормы (Joseph J.Volpe 2015; Guillen D., 2019).

По мнению ряда авторов поверхностная ЭМГ высокоинформативна в оценке степени гипертонуса мышц у детей с ДЦП, так как клинически это оценить затруднительно (Rymer W., Katz R., 1994; Lebedowska M. et al, 2003; Sanger T., 2008; Schmidt B. et al, 2020; Li Setal, 2021).

При спастических формах ДЦП изменяется взаимоотношение между различными мышечными группами. Это связано с нарушением механизмов реципрокного торможения (Бадалян Л.О., Журба Л.Т., 1988). Коконтракция-активация антагониста одновременно с агонистом при выполнении им заданного движения, является проявлением работы данного механизма по результатам поверхностной ЭМГ.

Оценка мышечного тонуса при гамма-спастичности, периферическом парезе основана на миотатическом рефлексе, т.е. рефлекс на растяжение мышцы с возникновением в ней залповидной активности амплитудой зависящей от степени активности гамма-системы, регулирующей мышечный тонус. Повышение амплитуды миотатического рефлекса свидетельствует о расторможенности гамма-системы, снижение об ее угнетении (Sanger T.D. et al, 2003; Sloot Lizeth H. et al, 2021).

Используя технику регистрации электромиограммы миотатического рефлекса можно оценить субклиническую и клиническую степень изменения мышечного тонуса (Sanger T. D. et al, 2003).

Для оценки антидромной возбудимости мотонейронов спинного мозга и характере супраспинальных влияний на мотонейронный пул исследуются поздние ответы - F-волна и H-рефлекс (Персон Р., 1983; Todo М., 2020).

Отдельный интерес представляет изучение параметров F-волн при супрасегментарных нарушениях. Повышение амплитуды F-волны часто бывает связано с повышением сегментарной возбудимости и активацией большего числа ДЕ. В литературе представлено не много работ посвященных изучению данных изменений. Описаны работы, где установлено увеличение амплитуды и длительности F-волн при спастичности (Миланов И., 1992; Фох, Е., 1987; Todo М., 2020). Аналогичные выводы были сделаны у пациентов со спиноцеребеллярной атаксией 3 типа, где средняя и максимальная амплитуда F-волн, отношение амплитуд F/M были значительно увеличены (Qiong Cai et.al , 2020).

К сожалению, на сегодняшний день описано небольшое количество работ по изучению параметров F-волн при СМГ центрального генеза у детей грудного и раннего детского возраста. В литературе представлены единичные исследования, посвященные анализу F-волн при супрасегментарных нарушениях. В своем исследовании В.Н. Команцев, и В.А.Заболотных указывают на увеличение процента выявляемости F-волн при надсегментарном поражении (Команцев В.Н., Заболотных В.А. 2001). Также, в своей работе А.Л. Куренков (1997) описывал увеличение амплитуды и процента выявляемости F-волн при стимуляции большеберцового нерва у детей в возрасте 4-5 лет со спастической формой ДЦП. В нашем случае особый интерес представляют изменения параметров F-волн у детей грудного и раннего детского возраста с доминирующим проявлением синдрома мышечной гипотонии.

Изучение параметров H-рефлекса у детей может дать не только информацию о проводимости в сенсорных и двигательных волокнах перифери-

ческого нерва на проксимальном уровне, но и определить состояние возбудимости рефлекторных двигательных нейронов, которое находится под влиянием высших центров. Следовательно, это может дать косвенное представление о состоянии зрелости и функции центральной нервной системы (Vecchierini Blineau M. F., 1981; Ubalde, L. et al, 2021).

Представлены исследования по параметрам Н-рефлекса с камбаловидной мышцы у детей со спастичностью с целью выявления изменений возбудимости в спинномозговых двигательных нейронах. В группу пациентов вошли 36 детей: 6 новорожденных в возрасте 1-28 день, 10 детей в возрасте от 1 месяца до 1 года и 20 детей от 2 до 12 лет. Были сделаны выводы, что отношение Н/М является важным электрофизиологическим показателем в диагностике детского церебрального паралича, вследствие повышенной возбудимости двигательных нейронов (Ahmed S.M., 2010).

Таким образом, ряд ЭНМГ критериев можно использовать для позитивной диагностики супрасегментарных двигательных нарушений и включать их в алгоритм. Так показатель Н-рефлекса икроножной мышцы отражает степень церебрального контроля уровня сегментарной активности (Ubalde, L. et al, 2021; Коц Я.М., 1975), а повышение амплитуды F-волны при отсутствии нейрогенных изменений потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) мышц характеризует степень сегментарной возбудимости спинного мозга (Todo M., 2020; Eisen A., 1979). Используя технику миотатического рефлекса можно оценить субклиническую и клиническую степень изменения мышечного тонуса (Sanger T. D. et al, 2003). Следовательно, данные критерии позволяют повысить надежность ЭНМГ-диагностики СМГ центрального генеза.

1.3 Синдром мышечной гипотонии миогенного генеза

Миопатии – группа хронических прогрессирующих нервно-мышечных заболеваний, характеризующиеся первичным поражением мышц, клинически проявляющиеся у детей в раннем детском возрасте наиболее часто

встречающимся синдромом мышечной гипотонии. Миопатии подразделяют на генетически обусловленные: врожденные (конгенитальные) структурные миопатии, прогрессирующие мышечные дистрофии, включая врожденные мышечные дистрофии, врожденные миотонические дистрофии, метаболические миопатии, и приобретенные: эндокринные миопатии, воспалительные и токсические миопатии (Rakesh K.J., 2011; Mercuri E. et al., 2019).

Врожденные структурные миопатии (ВСМ) – клинически и генетически гетерогенная группа нервно-мышечных заболеваний с разными типами наследования с преимущественно непрогрессирующим течением, что отличает ее от группы миодистрофий. Общими признаками врожденных структурных миопатий являются ранний дебют (с рождения или с первых месяцев жизни), диффузная мышечная гипотония, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, гипотрофии мышц и структурные аномалии скелета (Huang K. et al, 2021). Клиническая диагностика ВСМ является сложной задачей, так как фенотипически структурные миопатии имеют достаточно схожую картину с другими нервно-мышечными заболеваниями и поражениями ЦНС (Butterfield R.J, 2019).

Первое описание врожденной структурной миопатии, известной в настоящее время как болезнь «центрального стержня», было сделано в 1956 г. G. Shy и K. Magee. Распространенность отдельных врожденных структурных миопатий не известна. По типу наследования описаны аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный типы. По гистологической картине патологически измененных мышечных клеток различают следующие типы ВСМ: болезнь «центрального стержня»; немалиновая миопатия; немалиново-стержневая миопатия; центронуклеарная (миотубулярная) миопатия; многостержневая миопатия.

Основные клинические проявления можно наблюдать на примере немалиновой миопатии. Для этой формы характерно наличие в цитоплазме мышечных волокон обособленных включений в форме нитей, расположенных в виде частокола или торсады. Эти включения при окрашивании трихромом по Гомори

выглядят красными скоплениями червеобразной формы, расположенными на периферии волокон, откуда и название «немалиновая миопатия» (Romero N.B., 2013). Одним из главных клинических признаков является мышечная слабость, проявляющаяся в раннем детстве, и генерализованная мышечная гипотония. Мышечная гипотония возникает еще внутриутробно, обуславливая недостаточную двигательную активность плода. Как правило, интеллектуальное развитие не страдает. Возможны дыхательные нарушения, развивающиеся вторично при поражении диафрагмы и межреберных мышц. У детей раннего возраста часто отмечаются трудности при жевании и глотании, избыточное слюноотделение и дизартрия. Типичным является сохранность экстраокулярных мышц. Поражение миокарда встречается редко (Sewry C.A. et al., 2019; Bertini E. et al, 2005).

Активность КФК крови при ВСМ обычно варьирует в пределах физиологической нормы или может быть повышена до 5-ти кратного значения (Mercuri E. et al., 2019; Dowling J.J., 2014).

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД), представляющие подгруппу прогрессирующих мышечных дистрофий, объединяют гетерогенные нервно-мышечные заболевания, характеризующиеся врожденным или очень ранним началом, выраженной диффузной мышечной гипотонией и признаками неспецифического миодистрофического процесса при гистологическом исследовании мышечного биоптата. Средняя заболеваемость, по данным разных авторов, составляет 1:21500 (с распространенностью 1:125000) на севере Италии и 1:16000 в Швеции (Sparks S. et al, 1993–2001.). Частота врожденных мышечных дистрофий у детей в популяционных исследованиях оценивалась примерно в 0,82 на 100 000 детей (Pasrija D, 2021). В настоящее время известно 26 генов, ответственных за развитие этих заболеваний. Большинство ВМД наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Существующая сегодня классификация ВМД включает 6 групп, учитывая клинические проявления, молекулярные и генетические аспекты, а также патофизиологические особенности в сочетании с вовлеченным субстратом и / или

биологической функцией: экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), саркоlemma и базальная мембрана, эндоплазматический ретикулум, ядерная оболочка, митохондрии, гликозилирование α -дистрогликана. Наиболее распространенные ВМД относятся к первым 3 группам: MDC1A с первичным дефицитом мерозина вследствие мутации в гене LAMA2; болезнь Ульриха вследствие дефицита коллагена VI, связанного с 3 генами (COL6A1, COL6A2, COL6A3) и вторичные дистрогликанопатии, обусловленные нарушением гликозилирования α -дистрогликана, затрагивающие 16 обнаруженных генов (POMT1, POMT2 и другие) (Clement E.M., Feng L., 2001–2008).

Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) - гетерогенная группа наследственных заболеваний, возникающих на фоне сформированных двигательных навыков ребенка и характеризующиеся прогрессирующей мышечной слабостью, дистрофией и атрофией скелетных мышц (Venugopal V. et al., 2021). Данная группа заболеваний включают до 30 видов мышечных дистрофий (Bushby K., 2010; Birnkrant D.J. et al., 2018). Наиболее распространенными являются прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Дюшенна (0,3–5 случаев на 100000 населения), ПМД Беккера (2,4 на 100000) и ПМД Ландузи-Дежерина (5 на 100000). Реже наблюдаются поясно-конечностные формы ПМД (0,1–1,3 на 100000), прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса (1–2 на 100000), окулофарингеальная ПМД и дистальные миопатии (1,3–3,3 на 100000) (Bushby K., 2010; Birnkrant D.J. et al., 2018).

ПМД Дюшенна и Беккера – наследственное рецессивное X-сцепленное заболевание, с распространенностью 1 случай на 3600 мальчиков, рожденных живыми, возникающее в результате мутации в гене DMD, приводящей к отсутствию или недостаточной функции дистрофина, цитоскелетного белка, который обеспечивает прочность, стабильность и функциональность миофибрилл (Bushby K. et al, 2014; Birnkrant D.J. et al, 2018; Venugopal V. et al, 2021). В основе заболевания лежит поломка: точечная мутация, делеция (у 65% больных) или дупликация (у 6 % больных) экзонов в гене прогрессирующей мышечной дистро-

фии, который расположен на коротком плече (p) X хромосомы (Xp21.2). Этот ген регулирует синтез белка дистрофина, который отвечает за соединение цитоскелета миоцита с внеклеточным матриксом через белковый комплекс (van Ommen G.J. 2008; Birnkrant D.J. et al., 2018).

При ПМД Дюшенна манифестация болезни чаще всего наблюдается в возрасте от 1 года до 5 лет. К ранним клиническим признакам заболевания относят повышенную утомляемость, мышечную слабость, гипотонию в конечностях, псевдогипертрофию мышц голеней и бедер, частые падения или неуклюжесть, затруднение при приседании, беге, подъеме по лестнице, неспособность прыгать, использование вспомогательных приемов при подъеме с пола (ребенок помогает себе руками при подъеме из положения лежа, сидя), ходьбу на носочках, задержку формирования речи (Носко А.С., Куренков А.Л., Никитин С.С. 2014; Birnkrant D.J. et al, 2018). Заболевание характеризуется прогрессирующим злокачественным течением: формированием атрофии мышц тазового и плечевого пояса на фоне псевдогипертрофии икроножных, ягодичных, дельтовидных мышц, мышц живота и языка. Возможно снижение ментальной функции. Постепенно развивается деформация стоп, грудной клетки, позвоночника, прогрессируют дилатационная миокардиопатия и дыхательные нарушения, приводящие к летальному исходу в молодом возрасте (Носко А.С., Куренков А.Л., Никитин С.С. 2014; Birnkrant D.J. et al., 2018).

При подозрении на любой вариант миопатии необходимо проведение дополнительных методов исследования, так как одной клинической картины недостаточно для установления диагноза.

Биохимический анализ крови помогает оценить уровень ферментов, а именно исследуется активность фермента креатинфосфокиназы (КФК). Повышение КФК является признаком разрушения мышечных волокон. При врожденных непрогрессирующих миопатиях уровень креатинфосфокиназы варьирует в пределах физиологической нормы или может быть умеренно повышен. У новорожденных в норме этот показатель в 3 раза превышает уровень

взрослых, снижаясь до нормы к 6 неделям. При врожденных миодистрофиях, сопровождающихся значительной гибелью мышечных волокон, он может значительно повышаться по сравнению с нормой, хотя и не так сильно, как при прогрессирующих мышечных дистрофиях (Сухоруков В.С., Харламов В.А., 2011; Mercuri E. et al., 2019).

Для морфологической характеристики мышц при ПМД в последние годы успешно используется методика МРТ, показавшая наличие специфических паттернов избирательного поражения одних мышц с сохранностью рядом расположенных других (Wang L.H., 2021). Так по результатам МРТ исследования при ПМД Дюшенна патологические изменения в виде жировой инфильтрации были более выражены в камбаловидных и малоберцовых мышцах, в то время как вовлечения большеберцовых мышц практически не наблюдалось (Willcocks R.J.etal., 2014).

Одним из важнейших методов диагностики первично-мышечных поражений является морфологический анализ мышечной ткани, включая иммуногистохимические методы обследования, а также белковый иммуноблоттинг. Гистологический метод является инвазивным и ограниченно специфичным. Основным недостатком биопсии мышц является то, что процедура инвазивна и, в отличие от ЭНМГ, требует анестезии. Также, биопсия мышц не позволяет определить активность дистрофического процесса, что возможно методом игольчатой ЭМГ (Jihoon C., Yoon G.P. et.al.,2011).

Необходимым в постановке диагноза миопатии является проведение молекулярно-генетических методов исследования (Nicolau S. Et al, 2021). Генетический метод достаточно точный, неинвазивный, но в настоящее время не всеобъемлющий, дорогостоящий и длительный в исполнении, имеющий ограниченное число тестовых систем, не охватывающий все варианты патологии (Pitt M., Kang P.V., 2015).

В этих условиях для определения мышечного уровня поражения при миопатиях и миодистрофиях у детей грудного и раннего детского возраста в

ранние сроки заболевания, несомненно, значительную помощь оказывают методы ЭНМГ (Shanina E, 2021).

ЭНМГ позволяет дифференцировать первично-мышечное поражение по данным параметров ПДЕ и интерференционного паттерна, констатировать прогрессирующий или непровиссирующий вариант миопатии по наличию спонтанной активности. Также, оказывает значимую помощь в оценке распространенности поражения, преимущественно проксимальное или дистальное распределение, избирательности поражения мышц в пределах одного сегмента конечности (Butterfield R.J.,2019).

При прогрессирующих (миодистрофии) и непровиссирующих (структурных) миопатиях задача ЭНМГ-диагностики заключается в подтверждении или исключении, предполагаемого по клинической картине, первично-мышечного уровня поражения, а также наличие активной или неактивной стадий дистрофического процесса у детей с синдромом мышечной гипотонии.

Так как наличие мелких ПДЕ характерно для первично-мышечного уровня поражения, то принципиально регистрация их не является сложной задачей. Однако проблема в надежности диагностики непровиссирующей миопатии (НМ) и ПМД обусловлена наличием не диффузной представленности мелких ДЕ в мышцах, а вкраплением их групп между непораженными ДЕ. Чем более выражена степень поражения мышц, которая преобладает, как правило, при ПМД, тем легче выявить патологические ДЕ. Кроме того, при ПМД имеет место не только неравномерность поражения в пределах конкретной мышцы, но и равномерное вовлечение в патологический процесс различных мышц: чаще проксимальных, но также мышц лица, шеи, туловища, дистальных мышц конечностей (Lacomis D., 2011). Поражение разной степени мышц может проявляться даже в пределах одного сегмента конечности. То есть передняя группа мышц голени может быть практически интактной при выраженном поражении задней группы мышц голени. Это обстоятельство лежит в основе

противоречивых суждений о чувствительности игольчатой ЭМГ в выявлении первично-мышечного поражения, т.е. мелких ПДЕ, особенно при непрогрессирующих миопатиях, при которых наличие мелких ПДЕ может составлять небольшой процент от общего их количества в мышце. В этой связи информативным является оценка длительности отдельных ПДЕ. В своей работе Б.М.Гехт (1990) пришел к выводам, что 95% всех ПДЕ у здоровых испытуемых находятся в диапазоне 70-130% средней длительности ПДЕ. Следовательно, индивидуальный анализ длительности 20 ПДЕ позволяет выявить те ПДЕ, которые выходят за пределы границ нормы.

Для валидности выявления мелких ПДЕ необходимо исследовать несколько мышц для поиска тех, в которых количество мелких ПДЕ будет наибольшее, что позволит зарегистрировать их в достаточном количестве. Кроме этого, поиск этих мелких ПДЕ в мышце сопряжен с исследованием нескольких участков мышцы путем перемещения игольчатого электрода в разные участки мышц. Эти особенности регистрации мелких ПДЕ создают особую сложность исследования у детей раннего возраста. В конечном счете результат исследования игольчатым электродом зависит от (1)содружественного взаимодействия врача и младенца или малолетнего ребенка, (2)правильного выбора мышц с учетом неравномерного их поражения, (3) исследования достаточно большого количества мышц, (4)тщательности исследования каждой мышцы, добиваясь записи ПДЕ с 3-5-7 точек мышцы, которое осуществляется в режиме легкого постоянного уровня произвольного напряжения, что достичь в условиях обследования ребенка является достаточно трудной задачей.

В литературе, посвященной ЭНМГ-диагностике НМ и ПМД, в разделе методики игольчатой ЭМГ у детей раннего возраста не описываются конкретные приемы регистрации, которые могли бы значимо влиять на результаты надежности (чувствительности) метода иЭМГ. Преимущественно авторами проводится ретроспективный анализ ЭНМГ данных за несколько лет, которые накоплены работой разных врачей в разных условиях с разными стратегиями

поиска и условиями регистрации мелких ПДЕ. Поэтому показатель чувствительности иЭМГ в диагностике ПМ поражения составляет от 14% до 75% у детей в возрасте от 2 до 9 лет (Russell J. W. et al, 1992; David W. S., Jones H.R.,1994; Kang P.V. et al. 2003; Cetin E. et al, 2009; Kang P.V. et al., 2020).

Методы стимуляционной ЭМГ при миопатиях менее востребованы. Исследование сенсорной и моторной СПИ при миопатиях не выявляет нарушение невральности проводимости и снижения амплитуды сенсорных ответов, в то время как амплитуда моторных ответов может снижаться, как правило, в проксимальных мышцах и быть интактной в дистальных. Это обусловлено развитием пареза преимущественно проксимальных мышц конечностей при миопатиях. Для обследования моторной и сенсорной СПИ обычно достаточно одного моторного и сенсорного нервов одной верхней и одной нижней конечностей (Paganoni S.et al,2013; Shanina E., 2021). Обычно исследуются локтевой нерв, большеберцовый и икроножный нервы.

Данные иЭМГ хорошо коррелируют с гистологическими показателями при миопатиях (Sener U.et al., 2019). Показано, что при миопатиях ЭМГ и биопсия мышц дополняют друг друга и, следовательно, ЭМГ заключение о первичном мышечном поражении у детей всех возрастов является показанием к дальнейшему проведению биопсии мышц и целенаправленному генетическому скринингу (Hafner P.et al., 2019).

В эру молекулярно-генетических и нейровизуализационных методов, ЭМГ остается значимым исследованием, что подтверждает соглашение Американской ассоциации нервно-мышечной и электродиагностической медицины, констатировавшей, что методы ЭМГ по-прежнему оказывают значительную помощь в диагностике нервно-мышечных заболеваний в раннем детском возрасте, позволяя сузить дифференциально-диагностический поиск для дальнейшего проведения биопсии мышц и молекулярно-генетических исследований (Kang P.V. et al., 2020).

В классическом варианте проявления прогрессирующих мышечных дистрофий легко и надежно диагностируются игольчатой электромиографией (ЭМГ).

Структурные врожденные миопатии и метаболические миопатии без значимых парезов мышц и при благоприятном течении на начальных стадиях развития заболевания в значительной степени сходны по клиническим проявлениям с СМГ центрального генеза и требуют проведения наиболее тщательной дифференциальной диагностики.

Большинство миопатий, развивающиеся с рождения и раннего возраста проявляются мышечной слабостью с синдромом мышечной гипотонии, что требует специфических методических подходов и алгоритмизированных действий в клинико-ЭНМГ диагностике.

В литературе представлены различные алгоритмы клинико-лабораторной диагностики нозологических форм с синдромом мышечной гипотонии (Дадали Е.Л. и соавт., 2007; Мамаева Е.А., Пальчик А.Б., 2017; Paro-Panjan D. et al., 2004; Christiansen S. et al., 2015), которые включают критерии на основе клинических методов диагностики матери и ребенка, генетических, биохимических, гистологических, МРТ, ЭНМГ методов.

Возможность использования ЭНМГ данных для алгоритмизированной диагностики первично-мышечного уровня поражения нервно-мышечного аппарата у детей с СМГ отечественными и иностранными исследователями не предпринимались. Однако именно такой клинико-ЭНМГ алгоритм способен осуществлять диагностику ПМД быстрее и эффективнее, что значительно сузит и облегчит последующую молекулярно-генетическую диагностику и даст семье ребенка шанс на пренатальную диагностику при последующем деторождении.

Описаны исследования, где авторы предлагают алгоритм диагностики миопатии на основе данных анамнеза, клинико-неврологического исследования, биохимического исследования и данных ЭМГ, что сузит дифференциальный диагноз для последующих морфологического и ДНК-исследования, и, в конечном счете, позволит клиницисту поставить правильный диагноз (Lacomis D. et al., 2002). Недостатком данного алгоритма является отсутствие тщательного

углубленного анализа игольчатой ЭМГ у детей раннего возраста в диагностике врожденных непрогрессирующих миопатий.

Таким образом, разработка алгоритма методики проведения игольчатой ЭМГ у детей раннего возраста позволила бы значительно повысить эффективность диагностического процесса.

1.4 Синдром мышечной гипотонии при спинальной мышечной атрофии

Спинальная мышечная атрофия (СМА)– нервно-мышечное заболевание, развивающееся в детском и взрослом возрастах, связанное с поражением тел мотонейронов спинного мозга, проявляющееся вторичной (нейрогенной) атрофией преимущественно проксимальных мышц верхних и нижних конечностей (Voemer F.et al., 2021). Распространенность СМА составляет 1-2 на 100 000 населения (Verhaart et al., 2017). 1-4 типы являются наиболее распространенными формами СМА, обусловлены генной мутацией в 5 хромосоме, так называемая 5q спинальная мышечная атрофия. Однако клинические проявления в редких случаях могут быть также представлены генетически разнородными редкими формами СМА: с превалирующим поражением только проксимальных мышц нижних конечностей, а также дистальной формой распределения парезов (дистальная СМА), которая именуется как спинальный тип ПНП ШМТ, при котором однако сохранен сенсорный потенциал, скапулоперонеальной со снижением S-ответа, лицеплечелопаточной, ювенильным прогрессирующим бульбарным параличом (болезнь Фацио-Лонге), мономелической и асимметричной формами, а также артрогрипозом.

Классификация СМА детского возраста основана на возрасте начала заболевания и темпах течения (Munsat T. L., Davies K.E., 1994.). 1 тип (острая, или младенческая форма СМА, или Верднига-Гоффманна) развивается с возраста 1 мес., 2 тип (хроническая форма СМА, болезнь Дубовица) – до 1 г 6 мес., 3 тип (синдром Кугельберга-Веландер) – с 1 г 6 мес. до 30 лет и 4 тип – старше 30 лет.

95% младенческой СМА представлены 5q спинальной амиотрофией (Chilcott E.M.,2021; Elsheikh B. et al, 2009.). Генетическая причина заболевания всех СМА 1-4 типов – рецессивное наследование с делецией гена, ответственного за выживание мотонейрона (SMN1), расположенного на 5 хромосоме 5q13. Количество копий гена SMN2 дополнительного гена, ответственного за выживание мотонейрона, определяют фенотип, т.е. возраст начала, степень выраженности и темп развития заболевания, так как его наличие от 1 до 4 копий в определенной степени компенсирует отсутствие гена SMN1.

Клинические проявления СМА имеют наибольшую выраженность при 1 типе в виде грубой задержки формирования двигательных навыков, снижения общей двигательной активности, симметричного пареза с преобладанием в проксимальных мышцах конечностей, невозможности удерживать голову в вертикальном положении, формирования позы лягушки в положении лежа на спине. У пациентов отсутствуют или снижаются рефлексy, проявляется выраженный симптом мышечной гипотонии, нарушается дыхание, затруднено сосание. Фасцикуляции регистрируются у половины пациентов в языке и в меньшей степени представлены в конечностях. Эти симптомы развиваются в период от рождения до 6 месяцев (средний возраст начала 2,5 мес. (Lin C.W. et al, 2015)). При 2 типе заболевания (средний возраст начала 8,3 мес. (Lin C.W., 2015)) младенцы со второй половины первого года жизни начинают терять формирующиеся двигательные навыки, развивается парез мышц конечностей, мышечная гипотония. Дети со 2 типом могут стоять, передвигаться с посторонней помощью, но не способны ходить самостоятельно. Средняя продолжительность жизни - 25 лет (Zerres et al., 1997). Клиническая диагностика СМА 1-2 типов затруднена, так как симптоматика схожа с центрально обусловленным синдромом мышечной гипотонии, а также с такими НМЗ как миодистрофии, НМСН 3 типа и другими. Дополнительным доступным методом диагностики при СМА является метод электронейромиографии.

ЭНМГ при СМА различных форм имеют одинаковые проявления: спонтанную (денервационную) активность в виде ПФ, ПОВ, а также потенциалы фасцикуляций. Большое количество ПФ и ПОВ отражает большую выраженность острой стадии денервационного процесса мышц и тем самым большую тяжесть заболевания (Hausmanowa-Petrusewicz I., 1978; Kuntz N.L. , 1980; Thomas L., 2021). Потенциалы фасцикуляций обусловлены начальным процессом поражения мотонейронов – их раздражением. Встречаются они при СМА редко или вовсе отсутствуют (Kimura J., 2013). Произвольная активность мышц позволяет регистрировать ПДЕ большого размера: высокой амплитуды, большой длительности и повышенной фазности (Hausmanowa-Petrusewicz I., 1978; Thomas L., 2021). Наличие таких ПДЕ обусловлено реиннервационным процессом – компенсаторным коллатеральным струтингом непораженных ПДЕ, которые расширяют территорию реиннервации мышечных волокон погибших МН. При быстром «обвальном» течении денервационного процесса, чаще при 1 типе СМА, процесс реиннервации не успевает за темпом денервации, так как не остается интактных мотонейронов способных к спрутингу. В этих случаях в ЭМГ картине могут отсутствовать типичные крупные ПДЕ, что затрудняет диагностику даже с использованием игольчатого электрода. Вне зависимости от величины ПДЕ уменьшение их количества приводит к повышенной частоте их разрядов, замедленному рекрутированию и формированию редуцированного и дискретного паттерна ЭМГ максимального произвольного напряжения мышцы.

Моторная СПИ обычно в норме или может быть незначительно снижена за счет гибели высоко проводящих аксонов (Kuntz N.L., 1980). Сенсорная СПИ также всегда в норме, амплитуда сенсорных ответов в норме или может быть несколько повышена. Критерием оценки сохранности моторной и сенсорной СПИ являются предложенные показатели проводимости по данным Moosa and Dubowitz (1976), согласно которым допустимое нормальное значение СПИ в возрасте 3 мес. – более 30 м/с, в возрасте 1 года – более 40 м/с.

Снижение амплитуды М-ответа дистальных мышц является надежным показателем состояния мышечной системы, имеет прогностическое значение и положительно коррелирует с клинической шкалой Хаммерсмита (Hammersmith Functional Motor Scale) (Lewelt A. et al., 2010). Показатель количества ДЕ методом оценки количества ДЕ (MUNE) не является надежным и не коррелирует со степенью пареза (Galea V. et al., 2001.), что может быть связано с укрупнением ПДЕ, несмотря на снижение их количества. Незначительное повышение КФК имеет место при 3 и 4 типах СМА, при которых развивается вторичный первично-мышечный процесс (Mastaglia F.L. et al., 1971).

Большой перечень заболеваний, описываемый группой авторов (Mercuri E. et al., 2018), при которых проводится дифференциальная генетическая диагностика СМА представляет достаточные трудности, в то время как ЭНМГ метод способен быстро и точно выявить локальное переднероговое поражение, характерное для спинальной мышечной атрофии. Однако проведение ЭНМГ исследования на начальном этапе диагностики этими авторами не рассматривается.

Внедряемые препараты генной терапии: Спинраза – антисмысловой олигонуклеотид для лечения всех видов СМА и Золгенсма – гензамещающая терапия для СМА 1 типа, позволяют остановить или замедлить развитие заболевания. Однако эффект лечения зависит от степени мышечной атрофии на момент начала лечения, так как препараты не способны восстановить утраченную мышечную массу вследствие гибели мотонейронов. В этой связи ранняя клиническая, ЭНМГ и генная диагностика СМА являются определяющими в определении тактики дальнейшей курации пациентов со СМА.

Диагностический алгоритм диагностики СМА предлагает Mercuri et al (2018), который предлагает тактику исходно генетической диагностики при клиническом подозрении на СМА, а проведение ЭНМГ-диагностики включает в алгоритм действий только в целях дифференциальной диагностики на конечных этапах диагностики при отсутствии подтверждения делеции SMN1 гена.

1.5 Синдром мышечной гипотонии при полинейропатии

Постепенно развивающиеся полинейропатии (ПНП) у детей раннего возраста, формирующие СМГ, обусловлены преимущественно наследственными и дизиммунными нейропатиями. Наследственно обусловленные нейропатии – группа наследственных заболеваний периферических нервов со страданием нервных волокон различной модальности: двигательных, чувствительных, вегетативных (Klein C.J., 2020; Soumitra G., 2021). Среди всех наследственно обусловленных нервно-мышечных заболеваний нейропатии являются самым представительным классом, встречаясь с частотой 1 на 2500 в популяции. Среди наследственно обусловленных нейропатий наибольшую группу составляют (1) нейропатии с поражением одновременно моторных и сенсорных волокон и именуются как моторно-сенсорные ПНП или по имени авторов, их описавших ПНП Шарко-Мари-Тус (ШМТ). Реже встречаются чисто моторная дистальная ПНП (дистальный вариант СМА) с сохранными сенсорными ответами, нейропатии со склонностью к параличам от сдавления (с аутосомно-доминантным наследованием), (2) сенсорно-вегетативные ПНП, а также (3) наследственные ПНП с известным биохимическим дефектом: порфирия, болезнь Рефсума.

Нейрофизиологическая картина ПНП позволяет классифицировать наследственные ПНП как (1) демиелинизирующий вариант (ШМТ 1 типа), (2) аксональный (ШМТ 2 типа) и (3) промежуточный вариант. ПНП демиелинизирующего характера обозначается как ШМТ 1 типа (AD) с подклассами 1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, обусловленные мутациями разных генов; ПНП аксонального характера как ШМТ 2 типа (AD) с подклассами 2A1, 2A2, 2B, 2B1, 2D2, 2C, 2D, 2F, 2E/1F, 2G, 2H/K, 2 I/J, 2L. ПНП с выраженной врожденной гипомиелинизацией – болезнь Дежерина-Сотта, обозначается литерой «3» - ШМТ 3 типа (AP) с мутацией генов PMP22, MPZ. ПНП с биохимическим дефектом - болезнь Рефсума (AP) - ШМТ 4 типа (AP) с мутацией гена PEX12. ПНП связанные с мутацией в X-хромосоме обозначаются СМТХ с подтипом 1 (ген GJB1) и 2 (ген

PRPS1). 60% всех ПНП ШМТ составляют ПНП 1 типа (70% из которых обусловлены мутацией гена PMP22, 10% - гена MPZ), 20% - ШМТ 2 типа (25% из которых обусловлены мутацией гена MFN2 – ШМТ 2A2), 15% - ШМТХ (90% из которых обусловлены мутацией гена GJB1 - ШМТХ1) (Darras B.T.,2015; Rudnik-Schöneborn S.,2020). Наследственные сенсорные нейропатии (НСН) встречаются достаточно редко и составляют около 3% от всех наследственных нейропатий.

Равномерная демиелинизация нервных волокон характерна для изолированного поражения ПНС: НМСН 1А, НМСН 1В и НМСН 3 (Дежерина-Сотта) типов, а также для комбинированного поражения ПНС и ЦНС: лизосомных болезней накопления – болезни Краббе (глобоидноклеточной лейкодистрофии с демиелинизацией в ЦНС (со спастикой и припадками) и ПНС), метахроматическая лейкодистрофия (аутосомно-рецессивно наследуемая демиелинизирующая патология ЦНС (с парезами, СМГ и дизартией, припадками, потерей зрения и слуха) и ПНС). Неравномерная демиелинизация приводит к развитию блоков проведения в зоне естественных туннелей, что отмечается при НМСН со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС – наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления).

ПНП ШМТ 1А типа, обусловленная дупликацией гена PMP22, характеризуется демиелинизацией моторных и сенсорных волокон как верхних, так и нижних конечностей. Чаще заболевание возникает на 1 или втором десятилетии жизни, однако может развиваться и в раннем детстве. В тоже время, даже при более позднем дебюте (во втором десятилетии) нейрофизиологические показатели значительно изменяются уже с раннего детства. Типичная клиническая картина проявляется дистальной слабостью и гипотрофией мышц верхних и, в большей степени, нижних конечностей, снижением и отсутствием сухожильных рефлексов, снижением мышечного тонуса. Мышечная гипотония и наличие пареза может имитировать атипичные формы нервно-мышечных заболеваний с доминирующим синдромом мышечной гипотонии, а также атонически-астатическую форму ДЦП. У детей раннего возраста может отмечаться ЗМР.

Преимущественное страдание перонеальной группы мышц приводит к степажу, деформации стоп по типу «конской». В ряде случаев носители мутантного гена могут не иметь клинических проявлений в течение всей жизни. Симптомы клинических проявлений, степень выраженности и возраст их развития значительно варьируют от пациента к пациенту. По данным Bergiano J, с соавторами (2003) у 12 детей, обследованных в возрасте от 1 месяца до 5 лет, из семей с ШМТ 1А типа общим симптомом являлась гипо- и арефлексия нижних конечностей, такие симптомы как гипотрофия мышц стоп, затруднение ходьбы на пятках, деформация стоп, гипестезия по типу носков выявлялись в 8-66% случаев.

ПНП ШМТ 1В типа также преимущественно демиелинизирующего характера, обусловлена мутацией в гене *MPZ*, имеет клинические проявления дистальных двигательных и чувствительных расстройств, развивается в первом или втором десятилетии жизни. Нейрофизиологическая картина может иметь промежуточный вариант со скоростями как выше, так и ниже 38 м/с. Выраженное снижение СПИ до 2-5 м/с (менее 12 м/с) отмечается при наследственной гипертрофической демиелинизирующей ПНП ШМТ 3 типа, так называемой форме Дежерина-Сотта, при которой клиническая картина развивается с младенчества и сопровождается преимущественно атактическими расстройствами (Gabreels-Festen A., 2002). Также при ШМТ 3 типа имеет место снижение чувствительности, деформация стоп по типу «конской», парез VI, VII пар черепных нервов. Этот фенотип может быть обусловлен мутацией как в гене *PMP22*, так и в гене *MPZ* с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием. Поражение нервов равномерное и диффузное с выраженным истончением миелиновой оболочки и значительным утолщением нервных стволов – в 2-2,5 раза.

Мутация гена фитаноил-КоА гидроксилазы *PNH*, или *PANX* (10p13) является наиболее частой причиной гетерогенно обусловленного заболевания - аутосомно-рецессивно наследуемой демиелинизирующей ПНП ШМТ 4 типа - болезни Рефсума (Wierzbicki A.S. et al., 2000). Дефект фермента фитаноил-КоА

гидроксилазы приводит к повышению уровня фитановой кислоты в крови и развитию атаксии и нейропатии. Как и при ПНП Дежерина-Сотта у пациентов отмечается выраженное замедление сенсорной и моторной СПИ одинаково на верхних и нижних конечностях до 5 м/с. В клинической картине представлены симптомы поражения центральной и периферической нервной систем: грубое нарушение слуха, обоняния, зрения, координации, похудание и слабость мышц, снижение сухожильных рефлексов, глубокой чувствительности. Гипертрофия нервных стволов также является симптомом б-ни Рефсума.

Согласно принятой классификации разделение ШМТ на 1 и 2 типы основано, в том числе, и на нейрофизиологическом критерии – снижении моторной СПИ по срединному нерву ниже 38 м/с при 1 типе, и выше 38 м/с– при ШМТ 2 типе (De Jonghe P.et al., 1998). Этот критерий, конечно, не является базовым для диагностики ПНП как таковой, а служит только разделителем между типами ПНП ШМТ, да и то достаточно условным: так показатели моторной СПИ выше 38 м/с по срединному нерву у некоторых членов семьи с ПНП ШМТ не исключают ШМТ 1 типа (De Jonghe P.et al., 1998). В целом, прежде чем определяться относительно демиелинизирующего характера поражения при наследственной нейропатии необходимо изначально использовать комплекс нейрофизиологических критериев для диагностики полинейропатии как таковой.

Аксональный вариант НМСН обуславливается различными генными мутациями и представлен четырьмя основными формами полинейропатий: НМСН2А (1p35–36), НМСН2В (3q13–22), НМСН2С (12q 23–24), НМСН2D (7p14). Ген митофузина MFN2 ответственен за НМСН2А – самую частую аксональную ПНП с аутосомно-доминантным типом наследования, с большой вариабельностью клинических признаков, включая дистальные парезы со степажом, с развитием проксимальной слабости нижних конечностей, ковыляющую походку, когтистую кисть, нарушение зрения, слуха, дисфонию. СПИ по сенсорным и моторным волокнам обычно выше 38 м/с, при низких амплитудах М-ответа и S-ответа (Chung K. W. et al, 2006). Развитие аксональной НМСН также

связано с мутацией гена *MPZ*, который ответственен за разные фенотипы ПНП, включая демиелинизирующие СМТ 1В, аксональные СМТ 2 типа и промежуточный вариант нарушения невральной проводимости – СМТ1D. Имеющееся незначительное снижение невральной проводимости при аксональных ПНП является вторичным и обусловлено, как правило, гибелью высокопроводящих моторных аксонов.

Промежуточным вариантом НМСН между демиелинизирующим и аксональным типом может рассматриваться НМСНХ1, обусловленная мутацией в гене *GJB1* (Montenegro G. et al, 2011) с первичным аксональным поражением (Birouk N. et al., 1998). Показатели СПИ по моторным волокнам при этой форме являются промежуточными между нормальными значениями и ПНП ШМТ 1 типа, находятся между 30-50 м/с (Yiu E.M. et al, 2011).

В младенческом и раннем детском возрасте ПНП ШМТ встречаются намного реже, чем в подростковом возрасте, основные формы болезни обусловлены мутациями с аутосомно-доминантным наследованием генов: *PMP22* (СМТ 1А - дупликация, СМТ 1Е - точечная мутация), *MPZ* (СМТ 1В), *EGR2* (СМТ 1D), *NEFL* (СМТ 1F/2Е), *MFN2* (СМТ 2А2), *GDAP* (ШМТ 2Н/К) и *TRPV4* (СМТ 2С), а также с аутосомно-рецессивным наследованием с мутацией гена *SH3TC2* (СМТ 4С).

Несмотря на большой прогресс в развитии генетической диагностики в последние 2 десятилетия, более половины детей раннего возраста с ПНП остаются без специфического диагноза (Darras V.T. et al., 2015). В этих условиях отсутствия выявления генной мутации у больных с ПНП на основе генетической диагностики, позволяющий только косвенно судить о возможности развития того или иного фенотипа, ЭНМГ позволяет выявлять непосредственные повреждения нервных волокон и мышц, оценивать как моторные, так и сенсорные волокна, наличие или отсутствие дисперсии невральных скоростей, степень поражения их на верхних и нижних конечностях. Иначе можно сказать, что генетическая диагностика может предполагать, а ЭНМГ-диагностика располагать конкретными

нарушениями ПНС. В целом, выявляемое снижение СПИ и степень этого снижения характеризует выраженность демиелинизирующего процесса периферических нервных волокон, что, однако, не приводит к нарушению ни двигательной, ни чувствительной функций, так как только гибель аксонов (аксональное поражение) приводит к развитию парезов и гипестезии. Повышение терминальной латентности характеризует степень демиелинизации при ПНП на самых дистальных участках нервных волокон и предшествует снижению показателей СПИ (García A. et al., 1998), что важно учитывать в ранней диагностике и в оценке распределения демиелинизирующего процесса по всему длиннику нервного волокна. Это распределение относительно равномерное при наследственной ПНП и неравномерное при приобретенной воспалительной ПНП. Степень неравномерности демиелинизации отражает также соотношение длительности проксимального и дистального М-ответов, которая характеризует равномерную дисперсию проводимости по быстро- и медленно проводящим волокнам при увеличении расстояния между точками стимуляции нерва. Полифазность М-ответа и, в меньшей степени S-ответа, отражает неравномерную дисперсию невральную проводимости между патологически обособленными пучками нервных волокон на конкретном участке стимуляции нерва. Выраженная полифазность М-ответа регистрируется при ХВДП и в меньшей степени при ШМТ 3 типа и ШМТх (Ryan M.M. et al., 2005). Блок проведения является также ЭНМГ показателем демиелинизирующего процесса, он отражает локальный процесс демиелинизации или потери возбудимости мембраны нервного волокна с отсутствием проведения потенциала действия в локальной зоне повреждения при сохранности проводимости проксимально и дистально места блока. Подтверждением наличия блока проведения является отсутствие или падение выше нормативного значения (частичный блок) амплитуды (площади) проксимального суммарного ответа мышцы относительно дистального. Развитие блока проведения в большинстве случаев обусловлено сегментарной демиелини-

защитой при ХВДП, а также при наследственной ПНП со склонностью к параличам от сдавления.

Сенсорные ответы – важный элемент ЭНМГ диагностики, который позволяет дифференцировать дистальное распределение парезов с сенсорными расстройствами при ПНП от дистальной формы СМА, при которой сенсорный ответ остается интактным. Характерным для ШМТ 2 типа является значимое снижение амплитуды сенсорного ответа с нижних конечностей при относительно сохранных ответах на верхних конечностях.

ЭНМГ-диагностика ПНП ШМТ 2 типа основана на выявлении у детей с клиникой ПНП или при подозрении на ПНП значимого снижения амплитуд моторных ответов с мышц кисти, и большей степени, с мышц стопы, особенно с *m. extensor digitorum brevis* при сохранности невральности проводимости, т.е. более 38 м/с для моторной СПИ срединного нерва. Кроме нейрографии, дополнительным методом ЭНМГ диагностики является игольчатая ЭМГ, проводимая при наследственных ПНП преимущественно в *m. tibialis anterior*, отражающая наиболее раннее повреждение осевых цилиндром нервных волокон малоберцового нерва. Как правило, при ШМТ 2 типа регистрируются ПДЕ повышенной амплитуды и длительности.

Эти электронейромиографические критерии являются диагностически значимыми при установлении ПНП-тического типа поражения и при проведении дифференциальной диагностики с другими нозологическими формами синдрома мышечной гипотонии. Однако по литературным источникам остается не ясным какие показатели являются приоритетными в рутинной ЭНМГ диагностике при ПНП у детей раннего возраста, а также какова предпочтительность использования наиболее информативных из них в клинико-ЭНМГ диагностическом алгоритме.

Кроме наследственных причин демиелинизирующее поражение ПНС, проявляющееся синдромом мышечной гипотонии, может быть обусловлено иммуноопосредованной хронической воспалительной демиелинизирующей

полирадикулонейропатией (ХВДП), которая в редких случаях может также развиваться у детей в младенческом и раннем детском возрасте. Клиническая картина в значительной степени схожа с проявлениями НМСН: постепенно возникает нарушение походки, затруднение передвижения, снижение сухожильных рефлексов, относительно симметричные парезы и гипестезия (Silwal A. et al., 2018). В цереброспинальной жидкости отмечается повышение белка, а при ЭНМГ исследовании выраженная демиелинизация. Диагностические критерии включают клиническую и нейрофизиологическую части: клиническая состоит из (1) постепенно нарастающей проксимально-дистальной слабости верхних и нижних конечностей и (2) гипо- или арефлексии. ЭНМГ составляющая диагностики основана на критериях ХВДП для детей (Nevo Y. et al, 2002), включающих (а) наличие блока проведения более 50% или временную дисперсию более 30%, (b) снижение СПИ менее 75% НГН, (с) повышение ТЛ выше на 30% от ВГН, (d) повышение латентности F-волн на 30% от ВГН или отсутствие F-волн. Однако, несмотря на наличие нейрофизиологических критериев диагностики НМСН 1 типа и ХВДП, их дифференциальная диагностика представляет определенные трудности.

Представленные данные литературы позволяют констатировать, что скрывающаяся полинейропатическая патология под клинической картиной синдрома мышечной гипотонии у детей в раннем детском возрасте обусловлена преимущественно генетическими и приобретенными иммунноопосредованными причинами. Генетическая диагностика в настоящее время имеет низкий процент выявления мутаций генов, обуславливающих развития различных фенотипов болезни. ЭНМГ диагностика нозологически неспецифична, но с высокой степенью надежности способна выявлять как демиелинизирующий, так и аксональный характер поражения. Наиболее валидным в выявлении демиелинизирующего поражения является показатель невральной проводимости, который для наследственных нейропатий для взрослых имеет граничную значимость 38 м/с. Однако для детей, у которых миелинизация и, соответственно, нарастание

невральной проводимости формируется в основном до 3 лет (Ryan C.S. et al, 2019), этот показатель не может быть использован. Так, нижняя граница нормы моторной СПИ для срединного нерва у детей от 1 до 3 лет по Ryan CS с соавторами (2019) составляет 37 м/с, а в возрасте до 1 года – 19 м/с, и, исходя из этого, здоровых детей раннего возраста, имеющих СПИ ниже 38 м/с нельзя относить к группе с гипомиелинизацией. Такое положение требует поиска адекватных детскому возрасту критериев демиелинизирующего характера поражения. Этот вопрос приобретает особую актуальность в связи с необходимостью выбора ЭНМГ показателя как критерия демиелинизирующей ПНП у детей для включения в алгоритм диагностики СМГ.

1.6 Синдром мышечной гипотонии при врожденных миастенических синдромах

Врожденные миастенические синдромы составляют группу (ВМС) заболеваний, в основе которой лежит снижение фактора надежности нервно-мышечной проводимости вследствие генетически обусловленного нарушения (поломки) ряда механизмов активности медиатора и ключевых белков синапса (Prior D.E., 2021; Zhang A. et al., 2021). Эти белки выполняют структурную, сигнальную, ферментную функцию, играют роль ионных каналов, транспорта и восприятия белков. В отличие от миастении гравис и синдрома Ламберта-Итона ВМС не связаны с аутоиммунными нарушениями. Как правило, ВМС дебютируют в неонатальном периоде или в течение первого или второго года жизни. В зависимости от способа наследования ВМС классифицируют по аутосомно-доминантному типу, аутосомно-рецессивному типу и *denovo* (Vanhaesebrouck, A.E.etal.,2019). На распространенность ВМС приходится 1/10 распространенности миастении гравис, что составляет 25-125/1000000 (Abicht A.et al., 1993-2017).

По механизму развития ВМС возникают вследствие молекулярного дефекта протеинов на пресинаптическом, синаптическом и постсинаптическом уровнях

(Prior D.E., 2021). Известно, что около 85% описанных ВМС являются постсинаптическими и определяются геном цитоплазматического белка Док-7, геном субъединицы РАЦх и геном рапсина. Описанные 10% синаптических ВМС определяются геном агрина (AGRN), геном β 2цепи ламинина (LAM β 2) и геном, кодирующим коллагеновый хвост АЦхЭ (ColQ). Оставшиеся 5% связаны с нарушением на пресинаптическом уровне и кодируются геном холинацетилтрансферазы (ChAT) (Eymard B., 2009).

Все варианты ВМС, независимо от вовлеченного гена, имеют сходные клинические проявления. Первыми клиническими нарушениями могут быть снижение движений плода и артрогрипоз. В неонатальном периоде часто преобладают диффузная мышечная гипотония, генерализованная слабость, трудности при кормлении, слабое сосание и тихий крик, птоз и офтальмоплегия, слабость мышц лица. В дальнейшем отмечается задержка моторного развития, флуктуирующий птоз и офтальмоплегия, патологическая утомляемость и слабость. Уже с первых месяцев жизни отмечаются эпизоды острой дыхательной недостаточности и приступы внезапной дыхательной обструкции (Finsterer J., 2019). Редкие варианты ВМС клинически могут проявляться только слабостью в мышцах плечевого и тазового пояса, при сохранности мимической мускулатуры, что значительно усложняет дифференциально-диагностический поиск. Нередко клиническая картина ВМС представлена симптомами, затрудняющими его диагностику. К ним относят артрогрипоз, миопатический синдром с признаками патологической утомляемости, атрофии, сколиоз. Подобная картина чаще встречается при мутациях генов рапсина, ColQ и Dok-7 (Vanhaesebrouck A.E. et al., 2019). При ВМС отсутствует характерная для аутоиммунных миастений флуктуация симптомов в течение дня, выраженность клинических проявлений при ВМС может колебаться в течение месяцев с декомпенсацией при инфекционных заболеваниях, повышении температуры.

Диагностика ВМС основывается на тщательном клиничко-анамнестическом обследовании, отрицательных данных лабораторных исследований крови на

антитела к АХР, мышечной тирозинкиназе, на электрофизиологическом и молекулярно-генетическом исследованиях (Finsterer J., 2019).

Наиболее важным электрофизиологическим исследованием для подтверждения нарушения нервно-мышечного проведения является ритмическая стимуляция. Выявляется феномен декремента и лишь в редких случаях инкремент (Habbout K. et al., 2016; Lo Russo S. J. et al, 2017; Xia P., 2021). Выявление декремента иногда возможно лишь после тщательного исследования множества нервов и мышц, чаще в проксимальных мышцах, которые единственные могут обнаруживать нарушение нервно-мышечной передачи. Критерий нарушения нервно-мышечной проводимости – наличие декремента более 10%, либо инкремента более 100% (AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine, 2001). Следующий важный признак при ЭНМГ – это сдвоенный М-ответ при однократной электрической стимуляции двигательного нерва у пациента, не получавшего АХЭ препараты. Данный признак указывает на патологическую гиперфункцию нервно-мышечной передачи и встречается при 2-х типах ВМС: синдром медленного канала или дефицит АцхЭ (Eymard V., 2009). Также, в литературе представлена работа, где авторы указывают на особенности электрофизиологических данных при разных вариантах ВМС. Так, например, при пресинаптическом ВМС, связанном с мутацией в гене ChAT, отличительным электрофизиологическим феноменом является выявление декремента при ритмической стимуляции 10 Гц при длительной стимуляции в течение 5 минут со снижением амплитуды моторного ответа и последующим восстановлением (Nicolau S., Milone M., 2019).

Следует отметить, что феномен инкремента регистрируется весьма редко с учетом редкой встречаемости ВМС с пресинаптическим уровнем поражения, а также более частой регистрацией феномена декремента при пресинаптическом нервно-мышечном поражении.

Наряду с исследованием нервно-мышечной проводимости у пациентов с ВМС, проявляющиеся диффузной мышечной гипотонией, необходимо проводить

оценку невральной проводимости, исследование параметров ПДЕ для исключения поражения на невральном и мышечном уровнях. Однако описаны случаи ВМС, при которых выявляются также признаки первично-мышечного поражения (Mihaylova V.et al., 2010).

Точное клиническое представление о симптомах ВМС в сочетании с обязательным ЭНМГ исследованием позволяют быстро и эффективно сузить диагностический поиск для проведения дальнейшего молекулярно-генетического исследования. Молекулярно-генетический метод исследования является определяющим при постановке диагноза ВМС с применением полного секвенирование экзома (Engel A.G.et al., 2015).

Таким образом, критерии ЭНМГ, в особенности ритмическая стимуляция с выявлением феномена декремента ($>10\%$) и инкремента ($>100\%$), позволяют проводить оценку нарушений нервно-мышечной передачи на постсинаптическом и пресинаптическом уровнях у детей с СМГ грудного и раннего детского возраста.

1.7 Методы электронейромиографической диагностики

Электронейромиография (ЭНМГ) является важным инструментом в дифференциальной диагностике синдрома мышечной гипотонии, и позволяет выявлять различные топически обусловленные формы поражения нервно-мышечной системы (Jones H. R., 1990; Guillen D., 2019). В арсенале ЭНМГ-диагностики значимыми методиками являются моторная и сенсорная скорость проведения импульса по нервным волокнам (СПИ), методика F-волны, H-рефлекса, ритмической стимуляции нерва, методики игольчатой и поверхностной электромиографии.

Стимуляционная ЭМГ

Стимуляционная ЭМГ – это метод регистрации и изучения биоэлектрической активности мышц, вызванной стимуляцией нерва электрическим стимулом. Стимуляционная электронейромиография позволяет определять не

только скорость проведения импульса (СПИ) по сенсорным и моторным волокнам, но и характеризовать амплитуду М-ответа, S-ответа и их площадь для диагностики как демиелинизирующих, так и аксональных поражений нерва (Choi J.M. et al., 2021). Стандартно СПИ по моторным волокнам определяют по локтевому, срединному, лучевому, малоберцовому и большеберцовому нервам, чаще на предплечье и голени, на участке между двумя точками стимуляции: дистальной и проксимальной. Дополнительно к СПИ проводится анализ латентности М-ответа, его длительности и фазности, которые также характеризуют невральную проводимость, изменяющуюся вследствие процесса демиелинизации. Снижение СПИ, повышение латентности, длительности и фазности М-ответа имеет место при полинейропатиях.

Моторный ответ (М-ответ) представляет собой максимальный суммарный электрический потенциал мышцы в ответ на стандартную стимуляцию нерва в дистальной точке. Амплитуда М-ответа косвенно характеризует объем функционирующей массы мышцы и снижается вследствие аксонального поражения мышцы, а также первично-мышечного поражения, что коррелирует со степенью гипотрофии мышцы. В норме показатели СПИ и амплитуды М-ответа у взрослых и у детей имеют значительную межиндивидуальную вариабельность. У детей, по сравнению со взрослыми, нормативные показатели моторной СПИ и амплитуды М-ответа достоверно ниже вследствие меньшего роста детей, меньшей мышечной массы и онтогенетической гипомиелинизации нервных волокон, что важно учитывать при оценке нормы и патологии. Для большинства нервов и мышц имеются нормативные данные (Gamstorp I., 1963; Miller R.G., Kuntz N.L., 1986; Parano E. et al., 1993).

Методика моторной СПИ является умеренно болезненной, так как используется супрамаксимальная стимуляция в проксимальных и дистальных точках как верхних и нижних конечностей. Однако беспокойное поведение ребенка и произвольное напряжение мышцы вследствие избегания стимуляции в целом не влияет на параметры М-ответа.

СПИ по сенсорным волокнам исследуют на смешанных локтевом и срединном, а также чувствительных лучевом, малоберцовом и икроножном нервах антидромным или ортодромным способами. Интенсивность стимуляции значительно ниже по сравнению с методикой моторной СПИ. Основными анализируемыми параметрами являются сенсорная СПИ и амплитуда сенсорного потенциала (Николаев С.Г., 2013). Амплитуда сенсорного ответа резко снижается при аксональных поражениях, скорость по сенсорным волокнам – при демиелинизирующих процессах (Gwathmey K.G. et al., 2019). СПИ, амплитуда сенсорного потенциала, как и моторная СПИ, имеют свои нормативные показатели, зависящие от возраста (Gamstorp I., 1963; Miller R.G, Kuntz N.L., 1986; Parano E. et al., 1993).

Исследование невральности проводимости моторных нервных волокон на проксимальном (корешковом) уровне, а также уровня антидромной возбудимости мотонейронов спинного мозга позволяет проводить методика F-волны (Персон Р.С., 1983). F-волна представляет собой поздний (с латентностью 25-40 мс) низкоамплитудный ответ с мышцы на супрамаксимальную стимуляцию периферического нерва. Электрический стимул, наряду с активацией мышцы вследствие ортодромного движения стимула (к мышце), распространяется также антидромно по корешкам к спинному мозгу, вызывая ответный разряд небольшой части (1-5%) мотонейронов передних рогов спинного мозга. Этот разряд и вызывает поздний мышечный ответ – F-волну (Todo M., 2020). F-волны регистрируют с дистальных мелких мышц кисти и стопы при серии стимуляции (10-20 стимулов) в дистальной точке длинных нервов конечностей. F-волна используется для оценки невральности проводимости по показателю ее минимальной латентности. Минимальная латентность F-волн, а также дисперсия этих латентностей увеличиваются при демиелинизирующих заболеваниях (Lee E. B. et al., 2016; Sathya G.R. et al., 2017). Повышение амплитуды F-волн является показателем как повышения антидромной сегментарной возбудимости при пирамидном синдроме, так и степени компенсаторной перестройки двигательных

единиц мышц, вследствие гибели части мотонейронов (Akarsu E.O.,2020). Также показателем супрасегментарных (пирамидных) поражений является изменение формы F-волны, которая приобретает мономорфный тип. F-волны с высокой степенью схожести, возникающие в результате вовлечения одних и тех же мотонейронов спинного мозга в антидромный ответ, обозначают как повторные F-волны, они идентичны по форме, амплитуде и латентности (Николаев С.Г.,2013). Повторные F-волны имеют важное диагностическое значение при супрасегментарных нарушениях, боковом амиотрофическом склерозе, полиомиелите, полинейропатии (Chroni E. et al., 2012; Nachisuka A. et al., 2015; Zheng C. et al., 2016; Akarsu E.O. et al., 2020).

Амплитуда H-рефлекса также характеризует сегментарную возбудимость спинного мозга (Vecchierini V.M.F., Guiheneuc P.,1981). H-рефлекс в противоположность F-ответу не является антидромным, а характеризует рефлекторную сегментарную возбудимость, вызывается с икроножных мышц и крайне чувствителен к условиям проведения, что ограничивает его использование у детей (Команцев В.Н., Заболотных В.А., 2001). Амплитудное соотношение H-рефлекса и M-ответа (H/M) является характеристикой сегментарной возбудимости, латентность H-рефлекса, отражающая проводимость по всей рефлекторной дуге (уровень S1), используется для оценки степени демиелинизации при радикулопатиях и полинейропатиях (Николаев С.Г.,2013).

Для оценки состояния пресинаптических и постсинаптических механизмов нервно-мышечной передачи используют ритмическую стимуляцию нерва. В большинстве случаев выбор мышц для исследования нервно-мышечной передачи обусловлен локализацией наиболее выраженных клинических изменений. Чаще это проксимальная группа мышц и мышцы лица (Команцев В.Н., Заболотных В.А., 2001). Снижение амплитуды пятого ответа относительно первого при ритмической стимуляции, выраженное в процентах является показателем декремента. Превышение нормативного значения декремента более 10% при низкочастотной (3 Гц) стимуляции характеризует постсинаптический уровень

поражения. Пресинаптический уровень поражения характеризует показатель инкремента, который считается патологическим при превышении амплитуды одиночного М-ответа на 100% амплитуды фонового М-ответа непосредственно после тестовой активации мышцы (произвольного напряжения или ритмической стимуляции) (AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2001).

Игольчатая ЭМГ

Одним из самых сложных, но наиболее информативных ЭМГ методов, дающих наибольшую информацию о состоянии периферического нейромоторного аппарата, является стандартная игольчатая электромиография, позволяющая регистрировать потенциалы отдельных мышечных волокон (МВ) и потенциалы двигательных единиц (ПДЕ). Первые работы по клиническому использованию игольчатых электродов проведены в 40-50-х годах. Огромное значение для понимания работы мышц, как в физиологических условиях, так и при патологии имеет анализ потенциалов действия двигательных единиц (ПДЕ), который оказался эффективным в диагностике нервно-мышечных заболеваний (Buchthal F., 1957; Desmedt J.E., 1981; Гехт Б.М., Ильина Н.А., 1982). Именно игольчатая ЭМГ позволяет дифференцировать миогенное поражение от нейрогенного, также служит навигацией в выборе мышцы для биопсии (Fournier E. et al., 2019).

У детей, также как и у взрослых, традиционно используется анализ потенциалов действия двигательных единиц (ПДЕ). Однако существует несколько причин, по которым использование его в педиатрической практике ограничено: (1) трудно добиться минимального мышечного напряжения и, соответственно, получить отдельные ПДЕ; (2) не всегда удастся набрать нужные 20 отдельных ПДЕ для статистического анализа. Анализируемыми параметрами ПДЕ по E. Stalberg с соавторами (1986) являются:

1) Время нарастания негативного пика, которое не должно превышать 500 мкс, иначе ПДЕ исключаются из числа анализируемых. Этот критерий требует поиска

такого расположения игольчатого электрода (в двигательной точке), при котором возможна качественная регистрация ПДЕ.

2) Длительность ПДЕ зависит от числа МВ, формирующих ПДЕ и составляет 5-15 мс. Среди параметров ПДЕ длительность является наиболее стабильным показателем, отражая территорию ПДЕ, и поэтому используется как основной критерий для оценки нормы и патологии мышечной активности. Длительность ПДЕ повышается с возрастом и преобладает в крупных мышцах F.Buchthal и P.Rosenfalck (1955). При нейрогенном поражении мышц длительность ПДЕ возрастет, при миогенном снижается, т.е. имеет противоположную направленность.

3) Амплитуда ПДЕ отражает плотность мышечных волокон, которая повышается при компенсаторной реиннервации мышц. В норме амплитуда ПДЕ составляет от 100-300 мкВ до 1 мВ. Превышение амплитуды ПДЕ выше 1000 мкВ считается патологическим, что характерно для нейрогенного процесса, при миогенном поражении амплитуда ПДЕ снижается.

4) Площадь ПДЕ более точно характеризует величину ПДЕ.

5) Число фаз – количество пиков ПДЕ, которые пересекают изолинию. В норме число фаз равно не более 4, ПДЕ с наличием 5 и более фаз считаются полифазными, что наблюдается как при нейрогенном, так и миогенном поражении. В норме могут встречаться полифазные ПДЕ, но количество их в разных мышцах не превышает 5-15%, то есть из 20 исследованных ДЕ одной мышцы в норме может быть от 1 до 3 полифазных ДЕ. Регистрация более 15% (4-х и более) полифазных ПДЕ считается патологией.

Методы набора ПДЕ, включая ручной и автоматический (Sono, Stalberg, 1993; Bischoff et al., 1994; Stalberg et al., 1994, 1996) требуют длительного поддержания слабого или умеренного напряжения исследуемой мышцы, что значительно затрудняет это исследование у детей (Команцев В.Н., 2011).

Регистрируемая в покое спонтанная активность двигательных единиц (потенциалы фасцикуляций) и мышечных волокон (потенциалы фибрилляций,

положительные острые волны, миотонические разряды) характеризует поражение различных уровней двигательной единицы, стадию и степень выраженности патологического процесса (Касаткина Л.Ф., 1988). Наличие спонтанной активности в виде потенциалов фибрилляций и положительных острых волн характеризует активность патологического процесса. Эти потенциалы регистрируются в острую фазу денервации мышц и при активном процессе дистрофии мышц.

Режим максимального напряжения мышц позволяет зарегистрировать интерференционный паттерн игольчатой ЭМГ, который характеризует степень гибели мышцы и характер поражения: первично-мышечный или нейрогенный (Gilchristetal J.M., 1988; Nandedkar et al S.D., 1994). Этот режим в диагностике миопатий игольчатым электродом является менее чувствительным, чем регистрация ПДЕ, так как требует длительного (более 3 с) постоянного максимального напряжения мышцы для последующего анализа соотношения частоты колебаний потенциалов и их амплитуды – турн-амплитудного анализа (Chang J., Park Y.G.et al, 2011). Из всех режимов регистрации и анализа показателей игольчатой ЭМГ использование индивидуального анализа ПДЕ является наиболее информативным (Fuglsang-Frederiksen A., 2006).

Выбор минимального числа диагностически значимых и легко активируемых мышц у детей грудного и раннего детского возраста представляет непростую задачу. Спонтанную активность в верхних конечностях легче зарегистрировать в *mm. triceps brachii*, *interosseous dorsalis I*, тогда как произвольную активность в *mm. biceps brachii*, *flexor carpi radialis*. В нижних конечностях *mm. gastrocnemius*, *vastus lateralis* лучше подходят для выявления спонтанной активности, тогда как *mm. tibialis anterior*, *iliopsoas* предпочтительны для анализа ПДЕ (Kang P.V., 2007).

Для оценки состояния периферического мотонейрона и мышцы используют стимуляционную и игольчатую ЭМГ, однако для оценки состояния супрасегментарных структур в ряде работ у детей используется поверхностная ЭМГ

(ПЭМГ) (Rymer W.Z. et al, 1994; Lebedowska M.K. et al., 2003; Sanger T. D.,2008). Поверхностная ЭМГ – метод регистрации и изучения биоэлектрической активности мышц в покое и при произвольном напряжении путем регистрации поверхностными накожными электродами. Для скрининга состояния мышц целесообразно начинать исследование у детей раннего возраста с поверхностной ЭМГ. Данная методика неинвазивна и безболезненна, поэтому может проводиться на большом количестве мышц (Команцев В.Н., 2011г.).

ПЭМГ количественно характеризует степень активации проксимальных и дистальных мышц, взаимодействие мышц между собой синергистов и антагонистов (Команцев В.Н., Заболотных В.А.,2001). Кроме оценки максимального произвольного напряжения мышц ПЭМГ позволяет характеризовать мышечный тонус при гамма-спастичности, периферическом парезе, используя миотатический рефлекс (МР). МР – рефлекс на растяжение мышцы с возникновением в ней залповидной активности, с амплитудой зависящей от степени активности гамма-системы, регулирующей мышечный тонус. Повышение амплитуды миотатического рефлекса свидетельствует о расторможенности гамма-системы, снижение – об ее угнетении.

Миотатический рефлекс, или рефлекс на растяжение, проявляется "вспышкой" биоэлектрической активности на ЭМГ в начальном периоде пассивного удлинения мышцы (Манович З.Х., Дементьева Р.К., 1973; Клименко В.А., 1993). Миотатические рефлексы служат также оперативной настройкой и активацией мышц при неосознанном сохранении позы и движении. Чрезмерная или сниженная активность миотатического рефлекса определяют двигательные расстройства при поражении центральной и периферической нервной систем (Calota A. et al., 2009). В основе МР лежит активация мышцы в ответ на раздражение рецепторного аппарата интрафузальных мышечных волокон. Центральные моторные влияния на сегментарный аппарат проецируются как на альфа-, так и на гамма-мотонейроны спинного мозга, осуществляя так называемую альфа-гамма коактивацию в регуляции произвольной активности и мышечного тонуса.

Поражение центральных моторных путей головного и спинного мозга приводят к развитию парезов и спастичности. В основе клинического определения мышечного тонуса (Шкала Ashworth, Bohannon and Smith, 1987) лежит миотатический рефлекс. Однако шкальные клинические методы оценки мышечного тонуса реализуют активность только динамических рецепторов и не учитывают скорость-зависимое изменение МР, в связи чем имеют низкую тест-ретест воспроизводимость. МР на максимальной скорости растяжения отражает рефлекторную реакцию мышцы с активацией как статических, так и динамических рецепторных окончаний, что обуславливает максимальную амплитуду МР. Это подтверждают результаты исследований МР, проведенных на спастических мышцах при трех скоростях растяжения: 90 градусов за 3 с, 1 с и 0,2 с (LinY.C. et al., 2016; Feldman A.G. et al., 2016). Таким образом, поверхностная ЭМГ является значимым дополнительным к игольчатой и стимуляционной ЭМГ инструментом оценки нервно-мышечной системы у детей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных групп пациентов

В исследование включили 268 пациентов 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 (главный врач Гейбатова Л.Г.).

В исследование вошли 5 подгрупп пациентов основной 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 с 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 2г 9 месяцев) с врожденным миасте-

ническим 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.

Дети обследовались с информированного согласия мамы ребенка, на основании разрешения республиканского этического комитета при Минздраве Республики Дагестан. Было получено также информированное согласие родителей на публикацию фото детей.

Критериями включения в основные группы служили дети в возрасте от 1 месяца до 3 лет с диффузной мышечной гипотонией, снижением или отсутствием сухожильных рефлексов, имеющих задержку моторного развития на 3-6 месяцев, у которых при проспективном исследовании через 1-4 года на основании комплекса клинико-инструментальных данных были установлены топически обусловленные основные заболевания: последствие гипоксически-ишемического поражения головного мозга (СМГЦГ), структурная миопатия (СМГМГнт), ПМД, СМА, ПНП, врожденный миастенический синдром (ВМС).

Критериями исключения из исследования были: возраст старше 3 лет; мышечная спастичность; сопутствующие системные заболевания.

Общая характеристика детей основной группы и первой контрольной группы по полу и возрасту представлена в таблице 1.

Таблица 1 –Общая характеристика детей основной группы и первой контрольной группы по полу и возрасту

Группы пациентов	Число пациентов	Мальчики, абс. (%)	Девочки, абс. (%)	Средний возраст (Год и мес ±мес)
1 подгруппа (СМГЦГ)	30	18 (60)	12 (40)	1,8 ±9,3
2 подгруппа (СМГМГнт)	26	18 (69,2)	8 (30,8)	1,8 ± 11,8
3 подгруппа (ПМД)	11	11 (100)	0	2,11 ±8,9
4 подгруппа (СМА)	36	19 (52,8)	17 (47,2)	1,6 ± 1,3
5 подгруппа (ПНП)	17	5 (29,4)	12 (70,6)	2,7± 3,3
6 группа (Контроль)	20	14 (70)	6 (30)	1,6±7,9
Редкий случай (ВМС)	1	0	1 (100)	2,9
Всего	141	71 (58,7)	50 (41,3)	1, 8 ± 1,1

Из таблицы 1 следует, что в основных группах и группе контроля значимых различий не отмечалось, меньший возраст был отмечен в группах с СМГЦГ, СМГМГнт и СМА. По гендерному распределению имело место незначительное преобладание мальчиков во всех группах, кроме группы ПНП и клинического примера с ВМС, где преобладали девочки.

Общая характеристика детей второй контрольной группы по полу и возрасту представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Общая характеристика детей второй контрольной группы по полу и возрасту

Подгруппы пациентов	Число пациентов	Мальчики, абс. (%)	Девочки, абс. (%)	Средний возраст (Год и мес ±мес)
СМГЦГ	35	17 (48,6)	18 (51,4)	1,7 ±7,3
СМГМГ _{нт}	29	16 (55,2)	13 (44,8)	1,6 ± 10,6
ПМД	16	16 (100)	0	2,7 ±7,6
СМА	32	15 (46,9)	17 (53,1)	1,6 ± 1,5
ПНП	15	7 (46,7)	8 (53,3)	2,3± 3,5
ВСЕГО:	127	71 (55,9)	56 (44,1)	1, 9 ± 6,1

Из таблицы 2 следует, что значимых различий по возрасту и гендерному распределению во второй контрольной группе пациентов не отмечалось.

Акушерский анамнез пациентов с СМГЦГ показал, что основными факторами риска формирования СМГ были патология беременности и родов. У большинства женщин (81%) наблюдалась патология беременности. Токсикозы преобладали в 87,2% случаев. Также, наблюдались перенесенные во время беременности острые респираторно-вирусные инфекции, внутриутробные инфекции, среди которых основными были цитомегаловирусная, герпесвирусная инфекции и токсоплазмоз в 28,9%, угроза прерывания беременности отмечена в 33,7%; осложненные роды отмечались в 43,3%. Первые жалобы на задержку моторного развития ребенка были предъявлены к 3-6 месячному возрасту. В клинической картине доминировал синдром диффузной мышечной гипотонии. Наблюдалось умеренное снижение мышечной силы.

У большинства детей в (56,7%) имело место снижение сухожильных рефлексов. У всех пациентов отмечалась задержка моторного и психоречевого развития.

В подгруппе пациентов с СМГМГнт 77% (20) детей родились в удовлетворительном состоянии, в то время как у 23% (6 детей) имелись указания на те или иные нарушения течения беременности и родов. Манифестация клинических симптомов заболевания у пациентов с СМГМГнт варьировала с возраста 2 месяцев до 3-х лет. Наблюдалась задержка моторного развития (дети поздно начинали сидеть, вставать и ходить). Наследственный анамнез у всех пациентов был не отягощен. Мышечный тонус был умеренно и выраженно снижен, практически во всех группах мышц, хотя более выраженное его снижение отмечалось в мышцах нижних конечностей. У всех больных отмечалось умеренное снижение мышечной силы. Психическое развитие всех больных соответствовало возрасту.

В подгруппе пациентов с ПМД акушерский анамнез был не отягощен, внутриутробный и неонатальный периоды протекали без особенностей. У большей половины детей родители отмечали, что дети отставали от сверстников по степени двигательной активности, неохотно участвовали в подвижных играх. Основными жалобами у всех пациентов были частые падения при ходьбе, затруднения при подъеме по лестнице, мышечная слабость. Наследственный анамнез был отягощен только у двоих (18,2%) пациентов, все остальные случаи были единичными в семьях.

В подгруппе пациентов с ПНП 8 пациентов представлены наследственной моторно-сенсорной нейропатией Шарко-Мари-Тус 1 типа, 3 детей с наследственной моторно-сенсорной нейропатией Шарко-Мари-Тус 3 типа, 4 пациентов с ХВДП, 2 детей с наследственной моторно-сенсорной нейропатией Шарко-Мари-Тус 2 типа (аксональная форма). Акушерский анамнез у всех детей данной группы не отягощен. У всех детей в клинической картине преобладал синдром мышечной гипотонии. У детей с НМСН 1 и 3 типов наряду с СМГ наблюдалась плоско-вальгусная деформация стоп. Мышечная сила страдала в легкой степени, отмечалась легкая гипотрофия в мышцах голени. У детей с НМСН 2 типа, также преобладал СМГ, наблюдались гипотрофии и умеренный парез голени, бедер и кисти. У 2 детей с ХВДП в клинической картине

диффузная мышечная гипотония наблюдалась в умеренной степени. Умеренный парез проксимальных и дистальных отделов верхних и нижних конечностей, легкая диффузная гипотрофия. У 10 детей данной группы отмечалась задержка моторного развития.

В подгруппе детей с СМА наблюдались 15 детей с СМА 1 типа и 21 ребенок с СМА 2 типа. Наследственный анамнез у всех пациентов был не отягощен. В подгруппе с СМА 1 типа беременность у матерей протекала без осложнений, но в 9 (60%) случаях имелись указания на недостаточную активность шевеления плода. Начало клинических проявлений отмечалось с самого рождения. Доминировала выраженная диффузная мышечная гипотония, снижение двигательной активности ребенка и задержка темпов его моторного развития. Превалировал выраженный проксимальный парез, преимущественно в нижних конечностях с отведением и наружной ротацией бедер. Гипотрофии и атрофии мышц наблюдались у троих детей (20%). У пациентов с СМА 2 типа доминирующими клиническими проявлениями были диффузная мышечная гипотония, снижение мышечной силы в проксимальных группах мышц конечностей, гипотрофии мышц преимущественно тазового пояса. Для всех пациентов данной подгруппы была характерна задержка в моторном развитии. Наблюдалось прогрессирование мышечной слабости и вовлечение большого числа мышц в патологический процесс.

В клиническом примере с ВМС представлен 1 ребенок с отягощенным акушерским анамнезом. Беременность протекала на фоне токсикоза в первом триместре. Преждевременные роды на 8 месяце. В клинической картине доминировала диффузная мышечная гипотония, задержка моторного развития, двусторонний птоз, слабость мышц шеи, проксимальных и дистальных отделов рук и ног. Наследственный анамнез был не отягощен.

2.2 Методы обследования

2.2.1 Клинико-неврологическое обследование пациентов

Клинические методы исследования включали изучение анамнестических данных и неврологического статуса больных. Проводились лабораторные и инструментальные методы обследования (анализы крови общие и биохимические, 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). Шкала Хаммерсмит включала 26 пунктов, разделенных на 5 категорий с оценкой функций черепных нервов, позы ребенка, движений, тонуса и рефлексов.

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 амиотрофией II и III типов (Montes J. et al 2009; Swoboda K.J. et al 2010). Шкала включает 20 пунктов, каждый из которых оценивается согласно степени выполнения на 2, 1 или 0 баллов. Представленная шкала рекомендована к применению Центром нейромышечных заболеваний им. Дубовица (Великобритания) в качестве обязательной составляющей осмотра пациентов с МДЦ/МДБ наравне с оценкой неврологического статуса. Шкала Хаммерсмит позволяет оценить степень прогрессирования заболевания, а также выявить даже незначительную положительную динамику на фоне проводимого лечения.

Оценку моторного развития детей проводили с помощью Шкалы моторного развития Альберта - Alberta Infant Motor Scale (AIMS) (Piper M.C et al, 1992;83; Spittle A. J., et al 2008). Шкала применялась для обследования моторного развития младенцев с рождения до 18 месяцев. AIMS позволяла выявить детей группы риска по нарушению двигательного развития с оценкой общего уровня возрастных моторных навыков,

опираясь на три критерия: распределение центра тяжести (веса), поза и движение ребенка, совершаемое против силы притяжения. Шкала включала 58 навыков, которые разделены на 4 группы, в зависимости от исходного положения ребенка: на животе (21 навык), на спине (9 навыков), в положении сидя (12 навыков), в положении стоя (16 навыков). За каждый выполненный навык назначалось по 1 баллу. По результатам формировался специальный график, отражающий общее количество набранных баллов и скорректированный возраст ребенка для оценки уровня его развития, в сравнении с популяционной нормой.

Для единого нормирования изменений сухожильных рефлексов, мышечного тонуса, силы мышц, моторного развития, двигательной активности при отклонениях от нормальных значений использовали качественно ранжированную трехступенную градацию (легкие, умеренные и выраженные изменения):

для мышечного тонуса: диффузная умеренная и выраженная мышечная гипотония;

для мышечной силы: легкое, умеренное и выраженное снижение силы мышц;

для сухожильных рефлексов: снижение или отсутствие;

для моторного развития: умеренная и выраженная степень задержки;

для двигательной активности: снижение.

Также, состояние мышечного тонуса определяли при визуальной оценке позы и положения конечностей ребенка, пассивных движениях конечностей в различных суставах и пальпации мышечных групп при пассивном сгибании. Оценка проводилась по степени выраженности: диффузная (1) умеренная и (2) выраженная мышечная гипотония. Интегральную оценку мышечного тонуса, мышечной слабости и задержки моторного развития проводили на основе проб, направленных на преодоление гравитационных сил:

1. Тест на тракцию за ручки из положения лежа, захватывая кисти ребенка и подтягивая его в положении сидя. У здоровых детей голова отрывается от поверхности сразу вслед за телом. Во время пробы исследователь ощущает сопротивление тракции и наблюдает сгибание в локтевых, коленных и голеностопных суставах. Проба на тракцию

информативна у новорожденного с гестационным сроком не менее 33 недель. Наличие большой задержки движения головы вслед за туловищем и недостаточное сгибание в конечностях с отсутствием флексии в локтевых суставах у доношенных новорожденных указывают на мышечную гипотонию.

2. Горизонтальное подвешивание: здоровый ребенок поднимает голову, удерживает спину прямо, сгибает конечности в локтевых, тазобедренных, коленных и голеностопных суставах. При наличии мышечной гипотонии дети перегибаются через руки врача, при этом голова и ноги свободно свисают.

3. Вертикальное подвешивание: исследователь располагает свои кисти под мышками у ребенка и поднимает его вверх. У здорового ребенка плечи напрягаются, позволяя висеть вертикально, не проваливаясь. Голова располагается прямо по средней линии, а ноги согнуты в коленях, бедрах и в голеностопных суставах. У младенца с мышечной гипотонией при вертикальном подвешивании голова свисает вперед, ноги свободно свисают. Из-за слабости мышц плечевого пояса ребенок может проскользнуть сквозь руки исследователя.

При исследовании мышечной силы у детей раннего возраста использовали сопротивление оказываемое ребенком при пассивных движениях осмотра – силу, с которой ребенок отдергивает конечности. Дополнительно мышечную слабость оценивали по слабому крику, нарушению глотания, вялому сосанию, дыхательной недостаточности, парадоксальному типу дыхания. У детей старше одного года дополнительно мышечную силу косвенно оценивали по тому, как ребенок выполняет приседания, подъем и спуск по лестнице, вставание с пола или кровати (наличие симптома Говерса), одевание или раздевание. Атрофию проксимальной группы и дистальной группы мышц оценивали по двум категориям: умеренной и выраженной, фиксировали наличие крыловидных лопаток, псевдогипертрофии икроножных мышц, нарушение походки по типу «перонеальной» и «утиной». При исследовании глубоких сухожильных рефлексов оценивали сгибательно-локтевой, коленный и ахиллов рефлексы. Выраженность рефлексов варьировала от отсутствия, снижения и нормальной выраженности.

2.2.2 Методы электронейромиографии

Электронейромиографическое исследование проводили на 2-х и 4-х канальных электромиографах фирмы «Нейрософт» и 5-и канальном электромиографе «Нейромиан» фирмы Медиком МТД, согласно рекомендациям (Команцев В.Н., Заболотных В.А.2001; Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology // Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 305 p.).

Методы стимуляционной ЭНМГ

Исследование СПИ по моторным волокнам проводили по стандартной методике на супрамаксимальную стимуляцию срединного, локтевого, малоберцового и большеберцового нервов. Анализировали амплитуду М-ответа, длительность и фазность. Рассчитывали отношения амплитуд М-ответов *m.biceps barchii/m.abductor digiti minimi*, *m.rectus femoris/m.abductor hallucis*.

Определение СПИ по моторным волокнам осуществлялось на основе показателей латентности двух М-ответов по формуле деления расстояния между двумя точками стимуляции нерва на разность латентностей соответствующих потенциалов.

Исследование сенсорного проведения проводили при антидромной методике исследования срединного, локтевого нервов, икроножного и поверхностного малоберцового нервов. Оценивали СПИ по сенсорным волокнам и амплитуду потенциала действия нерва. Нормативные граничные значения амплитуд сенсорных и моторных ответов, моторной и сенсорной СПИ использовали на основе средних показателей ± 2 сигмальных отклонения.

Исследование F-волны

Исследование F-волны проводили при стимуляции локтевого и большеберцового нервов в дистальных точках. Интенсивность стимула являлась супрамаксимальной для М-ответа. При стимуляции каждого нерва регистрировалось не менее 10 F-волн. Рассчитывали процент мономорфности для

большеберцового нерва (ММ-Ftib), т.е. отношения числа F-волн идентичной формы к числу всех зарегистрированных F-волн. Мономорфными F-волнами считали те, которые имели схожесть формы волны по коэффициенту корреляции равному 0,7, рассчитанному в лицензированной программе выявления повторных F-волн фирмы «Нейрософт». Для определения процента повторных F-волн в программе использовался коэффициент корреляции, равный 0,95. Также вычисляли процент площади F-волн (среднее значение отношения площади F-волны к площади М-ответа в процентах), как характеристику выраженности антидромной возбудимости сегментарного аппарата спинного мозга при условии отсутствия нейрогенной перестройки мышечной активности, наблюдавшейся при СМА и ПНП.

Исследование Н-рефлекса

Н-рефлекс регистрировали с камбаловидной и икроножной мышц при стимуляции большеберцового нерва в подколенной ямке по средней линии (J.A.Liveson and M.M. Dong, 1992). Стимуляция проводилась монополярным способом. Начальная интенсивность стимула субпороговая для М-ответа. Анализировались следующие параметры:

- 1) максимальная амплитуда Н-рефлекса, характеризующая число единиц мотонейронного пула, вовлеченных в рефлекторную реакцию;
- 2) отношение максимальных амплитудных значений Н/М(%);
- 3) латентность Н-рефлекса.

Амплитуды Н-рефлекса и М-ответа измеряли от пика до пика.

Декремент-тест

Нервно-мышечное проведение оценивали, исследуя показатели декремента амплитуды М-ответа на ритмическую стимуляцию локтевого нерва (отведение с *m.abductor digiti minimi*), подмышечного нерва (отведение с *m.deltoideus*), лицевого нерва (отведение с *m.orbicularis oculi*, *m.nasalis*) частотой 3 Гц.

1. Исследовали амплитуду, длительность и площадь негативной фазы М-ответа при одиночной супрамаксимальной стимуляции нерва (более 30-50% от

максимальной интенсивности). Одиночное раздражение нерва проводилось с интервалом не менее 1 секунды. Первый импульс подавался заведомо супрамаксимальной интенсивности;

2. Исследовали динамику амплитуды (площади) М-ответа при низкочастотной (3 Гц) стимуляции, вычисляли показатель декремента. Промежуток между сериями низкочастотной стимуляции составлял не менее 60 секунд.

Положительный феномен декремента определяли при величине уменьшения амплитуды (площади) 5-го М-ответа по отношению к первому более чем 10%, что характеризовало постсинаптический уровень поражения. Повышение амплитуды одиночного первого М-ответа на 100% от амплитуды фонового М-ответа через 15 секунд после предшествующей серии стимуляции частотой 3 Гц расценивали как феномен инкремента, согласно международным стандартам (AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2001).

Игольчатая ЭМГ

Записи ЭМГ проводили с *mm. biceps brachii*, *vastus lateralis* и *tibialis anterior* с помощью концентрического игольчатого электрода фирмы DANTEC DCN с записывающей площадью 0,07 кв мм при фильтрах усилителя 2 Гц - 10 кГц. Использовался электромиограф "Нейро-МВП" фирмы Нейрософт.

Анализ ПДЕ проводился стандартно (Daube J.R. et al, 2009). Оценивалась спонтанная активность и параметры 20 отдельных ПДЕ, полученных при однократном введении игольчатого электрода и его перемещении в мышце по методу квадрантов.

Особенностью исследования игольчатым электродом были методические приемы, предложенные в настоящей работе у детей. При отборе 20 ПДЕ соблюдались условия поиска в мышце не менее 7 точек, отвечающих условиям стандартной записи легкого напряжения, либо регистрации одиночных ПДЕ в начале и в конце неконтролируемого у детей сильного мышечного напряжения. Для этого игольчатый электрод вводили в проекцию двигательной точки мышцы.

Нахождение электрода у концевой пластинки мышцы, необходимое для регистрации неискаженных ПДЕ, подтверждалось регистрацией ПДЕ с острым негативным пиком, наличием участка изолинии до и после ПДЕ, временем подъема негативного пика, не превышающим 500 мкс ($30 \text{ мкВ}/0,1 \text{ мс}$), наличием четкого резкого звука, сопровождающего разряд ПДЕ. При этих условиях производили регистрацию ПДЕ. В одной точке мышцы регистрировали от 1 до 4 неискаженных ПДЕ. Использовалась методика куба со стороной 1-2 см для пространственной ориентации игольчатого электрода, чтобы при перемещении электрода вновь не попасть в уже исследованную область. Проводили регистрацию при максимальном напряжении мышцы более 7 односекундных эпох миограммы.

Регистрацию спонтанной активности мышцы в период ее расслабления, исследовали не менее чем в 4 точках, длительностью не менее 3 секунд.

Для накопления и анализа ПДЕ использовался метод ручной выборки ПДЕ на экране с бегущей разверткой.

Анализируемыми параметрами ПДЕ были:

- 1) Время нарастания негативного пика
- 2) Длительность ПДЕ
- 3) Амплитуда
- 4) Площадь ПДЕ
- 5) Число фаз
- 6) Число турнов ("поворотов")
- 7) Сателлитный потенциал

Полученные данные представлялись в виде гистограмм распределения длительности ПДЕ, числа его фаз и амплитуды, а также в табличном виде. Сравнение полученных данных производилось с нормативными, представленными в таблицах средней длительности ПДЕ в зависимости от возраста (Ludin H.P., 1980).

Поверхностная ЭМГ

Для регистрации поверхностной электромиограммы (пЭМГ)

использовали поверхностные биполярные прямоугольные электроды площадью 50 кв. мм. (10x5 мм) с межэлектродным расстоянием между центрами электродов 20 мм. Заземляющий электрод укрепляли в области лучезапястного сустава или нижней трети голени. Электроды накладывались на кожу над двигательной точкой мышцы.

Методом поверхностной ЭМГ регистрировали амплитуду максимальной произвольной активности дельтовидной мышцы, мышцы отводящей мизинец, прямой мышцы бедра, короткого разгибателя пальцев. Произвольное напряжение осуществлялось быстро из среднефизиологического положения конечности, с максимальным усилием и удерживалось на достигнутом уровне 5-6 секунд. Ввиду того, что у детей часто наблюдались сложности с формированием максимального усилия, попытки повторялись несколько раз. Визуально оценивали средние значения амплитуды 3-х секундного отрезка записи максимального напряжения мышц *m.deltoideus* (DELT), *m.abductor digiti minimi* (ADM), *m.rectus femoris* (RF), *m.extensor digitorum brevis* (EDB). Рассчитывали отношения амплитуд *m.deltoideus/m.abductor digiti minimi*, *m.rectus femoris/m.extensor digitorum brevis*.

При исследовании миотатического рефлекса, характеризующего фазический компонент мышечного тонуса, использовались накожные поверхностные электроды размером 50 кв.мм с межэлектродным расстоянием 20 мм. После максимального расслабления конечности проводилось быстрое разгибание сегмента конечности в суставе, предварительно приведя сегмент конечности в положение, когда мышца максимально укорочена. Оценивали амплитуду в микровольтах с *m. biceps brachii* (BB) et *m.gastrocnemius* (GS) (аМио-BB), (аМио-GS) с обеих сторон с визуальной оценкой среднего значения амплитуды 5-ти залпов активности на пассивное растяжение мышц со скоростью 2 растяжения в секунду с объемом движения 30 угловых градусов.

Стандартный неалгоритмизированный ЭНМГ метод ретроспективного исследования пациентов второй контрольной группы по данным изученных

медицинских документов МЦ «НЕЙРОМЕД», в период до начала проведения алгоритмизированной диагностики с 2014 по 2016гг., включал использование различных стимуляционных подметодик ЭМГ и редуцированную по объему игольчатую ЭМГ. Ретроспективный метод оценки диагностической эффективности стандартного рутинного и проспективный метод алгоритмизированного ЭНМГ исследования включал анализ проводимых ЭНМГ методик, тип локализации поражения нервно-мышечного аппарата по данным ЭНМГ заключения, последующую верификацию поражения на протяжении 1-4 лет по клиническим и дополнительным данным течения и исхода заболевания, результатов проведения генетического исследования (у ряда пациентов).

2.3 Дополнительные методы обследования детей с СМГ

Также, по показаниям использовались дополнительные методы исследования, такие как МРТ головного мозга, мышц; УЗИ мышц и периферических нервов; генетическая диагностика.

Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась с напряженностью магнитного поля 3,0, 1,5 и 1,5 Тесла, по показаниям пациентам с СМГ для определения патологии головного мозга. МРТ мышц в T1 и T2 взвешенных режимах изображений с подавлением сигнала от жировой ткани позволяла оценить структуру мышц и проводилась у пациентов с ПМДД с целью выявления специфических паттернов локального изолированного поражения на фоне интактных в пределах одного сегмента конечности.

УЗИ периферических нервов проводили пациентам с ПНП ШМТ, ХВДП, для определения площади поперечного сечения срединного, локтевого, седалищного, малоберцового и большеберцового нервов.

Генетические исследования включали методы ДНК-диагностики, направленные на обнаружение: гомозиготной делеции 7-8 экзонов гена SMN в хромосомном локусе 5q1 1.2-q13; делеций/дупликаций экзонов 1-79 гена DMD;

дупликации гена PMP22 в хромосоме 17, в области 17p11.2-p.12; мутации в гене MPZ, а также мутации в 11 экзоне гена COLQ, приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 227 кодоне.

2.4 Методы статистической обработки полученных результатов

Различия между средними значениями были оценены с использованием t-критерия Стьюдента после подтверждения нормального распределения данных с помощью критерия Шапиро-Уилка. Также использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни и Хи-квадрат Пирсона. Во всех статистических тестах уровень значимости был принят равным 0,05. Статистические расчеты проводились с использованием программных пакетов Statistica версия 13.

Оценка диагностической способности количественных показателей осуществлялась методом построения ROC-кривых. Построение модели прогноза природы мышечной гипотонии проводилось посредством дискриминантного анализа.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-неврологические и электронейромиографические критерии при синдроме мышечной гипотонии центрального генеза

В анализируемую подгруппу с СМГ центрального генеза (СМГЦГ) вошли 30 детей (18 мальчиков и 12 девочек), средний возраст которых на момент обращения на ЭНМГ исследование составил 1 год 8 месяцев \pm 9,3 месяцев (от 3 месяцев до 3 лет).

Фенотипическая схожесть пациентов этой подгруппы с СМГМГнт, обусловленная отсутствием прогрессирования мышечной гипотонии, выраженности пареза, сухожильной гипорефлексии, значительно затрудняла проведение дифференциальной диагностики между ними на этапе клинико-неврологического обследования. Это потребовало использования дополнительного числа электронейромиографических показателей, включая амплитуду поверхностной ЭМГ, миотатический рефлекс, Н-рефлекс, параметры F-волны.

Основанием для направления на ЭНМГ-исследование у пациентов с СМГ центрального генеза были: миопатический синдром (30%), СМГ (26,7%), ЗМР (20%), атонически-астатический синдром (20%), СМА (3,3%).

До направления на электронейромиографическую диагностику дополнительные исследования: МРТ, УЗИ мышц, биопсия мышц и генетическое тестирование пациентам не проводились. Показатели КФК, АЛТ, АСТ не превышали нормативные значения. Наследственный анамнез у всех пациентов был не отягощен.

В соматическом статусе у пациентов данной подгруппы при кардиологическом обследовании не выявлено ни клинических, ни инструментальных признаков кардиомиопатии. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание

везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка при пальпации не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный.

В акушерском анамнезе у пациентов с СМГЦГ основными факторами риска формирования СМГ были патология беременности и родов. Патология беременности имела место у большинства женщин (81%). В 87,2% случаев наблюдались токсикозы беременности. Также, необходимо отметить перенесенные во время беременности острые респираторно-вирусные инфекции, внутриутробные инфекции, среди которых основными были цитомегаловирусная, герпесвирусная инфекции и токсоплазмоз у 28,9%, угроза прерывания беременности отмечена в 33,7%, осложненные роды отмечались в 43,3%.

У всех больных отмечалась задержка моторного и психоречевого развития. Первые жалобы на задержку развития ребенка были предъявлены к 3-6 месячному возрасту.

Основные клинико-неврологические показатели у пациентов с СМГЦГ представлены в таблице 3.

Таблица 3–Клинические и неврологические показатели у детей раннего возраста с синдромом мышечной гипотонии центрального генеза

Основные анализируемые параметры	Пациенты с СМГ ЦГ (n=30)
	Абс. (%)
1	2
Диффузная умеренная мышечная гипотония	13 (43,3)
Диффузная выраженная мышечная гипотония	17 (56,7)
Снижение общей двигательной активности	30 (100)
Легкое снижение мышечной силы	7 (23,3)
Умеренное снижение мышечной силы	23 (76,7)
Умеренная задержка моторного развития	19 (63,3)

Продолжение таблицы 3

1	2
Выраженная задержка моторного развития	11 (36,7)
Снижение сухожильных рефлексов	17 (56,7)
Сохраненные сухожильные рефлексы	13 (43,3)
Нарушение походки	30 (100)
Страбизм	5 (16,7)
Нистагм	2 (6,7)

Из таблицы видно, что в неврологическом статусе у всех больных с 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.

Для повышения надежности ЭНМГ-диагностики пациентов с СМГЦГи проведения дифференциальной диагностики с СМГМГнт использовался расширенный набор ЭНМГ параметров (таблица 4).

Таблица 4–Средние значения (M±δ) и различия
электронейромиографических параметров при синдроме мышечной гипотонии
центрального генеза и 1-й контрольной группы

№	Показатель	СМГ ЦГ (n=30)	1-я контрольная группа (здоровые дети, n=20)	Достоверность различий (критерий Манна-Уитни различия P)
1	2	3	4	5
1	Ампл. m.DELT (мкВ)	185±78	254,9±113,5	< 0,01
2	Ампл. m.ADM (мкВ)	155±44	329,4±191,7	< 0,01
3	Ампл. m.RF (мкВ)	148±25	336±121	< 0,001
4	Ампл. m.EDB (мкВ)	156±29	387±142	< 0,001
5	aDELТ/aADM(%)	124±53	93,6±46,9	<0,05
6	aRF/aEDB(%)	97±20	91,6±36,5	>0,05
7	СПИМ – n.medianus	49,4±3,9	51,1±3,8	>0,05
8	СПИМ – n.peroneus profundus	49,8±2,9	50,7±2,7	>0,05
9	СПИс – n.medianus	51±2,6	52,2±3,2	>0,05
10	М-ответ ВВ (мВ)	3,1±1,0	5,6±2	< 0,01
11	М-ответ ADM(мВ)	4,5±1,5	6,9±1,5	< 0,01
12	М-ответ RF(мВ)	5,9±2,1	6,8±1,1	>0,05
13	М-ответ АН(мВ)	9,2±1,8	9,4±2,2	>0,05
14	aВВ/aADM(%)	76,4±39,7	86,1±41,6	>0,05
15	aRF/aАН(%)	64,8±18,7	76,7±25	>0,05
16	aМио-ВВ (мкВ)	510±316	69,3±17,2	< 0,001
17	aМио-GS (мкВ)	418±286	75,5±17	< 0,001
18	ММ-Ftib (%)	74±29	10,8±17,1	< 0,001

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5
19	ПлощадьFtib (мВ*мс)	6,8±3,8	4,5±3,3	<0,05
20	Амплитуда Н/М-GS(%)	21,6±17,0	10,2±4,5	<0,05
21	% мелких ПДЕ (мс)	11,3±3,9	12±3	>0,05
22	Средняя амплитуда ПДЕ (мкВ)	815± 338	771±382	>0,05

Сокращения: мкВ – микровольт; СПИ – скорость проведения импульса; м/с – метров/секунду; мВ – милливольт; аМио – амплитуда миотатического рефлекса; ММ- Ftib – мономорфные F-волны на стимуляцию n.tibialis; ПДЕ – потенциал двигательной единицы; мс- миллисекунд. Ампл. m.DELT - средняя амплитуда поверхностной ЭМГ m. deltoideus; Ампл. m.ADM - средняя амплитуда поверхностной ЭМГ m. abductor digiti minimi; Ампл. m.RF - средняя амплитуда поверхностной ЭМГ m. rectus femoris; Ампл. m.EDB - средняя амплитуда поверхностной ЭМГ m. extensor digitorum brevis; aDELТ/aADM - отношения амплитуды произвольной активности m. deltoideus (m.DELT) к амплитуде m. abductor digiti minimi (m.ADM); aRF/aEDB - отношение амплитуды произвольной активности m. rectus femoris (m.RF) к амплитуде m.extensor digitorum brevis (m.EDB); GS –gastrocnemius; aBB/aADM - отношения амплитуды вызванной m. biceps brachii (BB) к амплитуде m. abductor digiti minimi (m.ADM); aRF/aAH - отношение амплитуды вызванной активности m. rectus femoris (m.RF) к амплитуде m. abductor hallucis (AH).

По данным поверхностной ЭМГ амплитуда произвольной активности дистальных мышц как верхних, так и нижних конечностей была снижена у пациентов с СМГЦГ по сравнению с 1-й контрольной группой. Эти изменения амплитуд согласуются с закономерным паттерном распределения центральных парезов, при которых преимущественно страдают дистальные мышцы конечностей. Наиболее значимым показателем в данной группе пациентов явился

относительный показатель амплитуд: отношения амплитуды *m. deltoideus* (*m.DELT*) к амплитуде *m. abductor digiti minimi* (*m.ADM*) и отношение амплитуды *m. rectus femoris* (*m.RF*) к амплитуде *m.extensor digitorum brevis* (*m.EDB*). Относительный показатель отношения амплитуды $aDELT/aADM$ и $aRF/aEDB$ повышался за счет снижения абсолютных значений ЭМГ дистальных мышц и составил в группе пациентов с СМГ ЦГ более 80%.

Оценка амплитуды миотатического рефлекса с *mm.biceps brachii*, *gastrocnemius* явились значимыми параметрами в подгруппе пациентов с СМГЦГ и были достоверно повышены по сравнению с 1-й контрольной группой. Амплитуда миотатического рефлекса с *m. biceps brachii* (BB), *m. gastrocnemius* (GS) составила 510 ± 316 мкВ и 418 ± 286 мкВ для BB и GS соответственно. Несмотря на то, что у пациентов с СМГЦГ доминирующим клиническим проявлением двигательных расстройств была мышечная гипотония, показатель миотатического рефлекса указывал на повышение фазического компонента мышечного тонуса, которое при клинической оценке тонуса не проявлялось.

По результатам стимуляционной ЭНМГ в подгруппе пациентов с СМГЦГ выявлялось отсутствие изменений скорости проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов, что связано с сохранностью миелиновых оболочек и, как следствие, проводящей функции периферических нервов.

Для повышения значимости амплитуды вызванной активности проксимальных и дистальных мышц (М-ответа) верхних и нижних конечностей был рассчитан относительный показатель отношений амплитуд проксимальных и дистальных мышц, который явился наиболее стабильным и значимым. Данный показатель не выявил достоверной статистически значимой разницы в группе пациентов с СМГЦГ и контрольной группой.

При анализе параметров F-волн наибольшую информативность представляла форма F-волны, мономорфность которой в подгруппе с СМГЦГ

составила 74%, а в 1-й контрольной группе 10,8%. Различия были достоверны ($P < 0,0001$). Достаточно постоянная форма F-волны у больных с СМГЦГ сближает этот поздний ответ с Н-рефлексом и характеризует повышенную сегментарную активность вследствие супрасегментарной (церебральной) недостаточности двигательной регуляции.

Значения площади F-волн, которые включают их амплитудные параметры, также достоверно различались в обеих подгруппах (6,8 и 4,5 мВ*мс), однако только незначительное преобладание абсолютных значений в подгруппе с СМГЦГ по сравнению с 1-й контрольной группой, при наличии высокой вариабельности значений, затрудняет использовать этот показатель для индивидуального анализа в дифференциальной диагностике синдрома мышечной гипотонии (СМГ).

Исследование Н-рефлекса с *m.gastrocnemius*, характеризующего сегментарную рефлекторную возбудимость спинного мозга показало отсутствие достоверного различия с 1-й контрольной группой (Таблица 2). Кроме того, значимость получаемых значений амплитуды Н-рефлекса недостаточно велика, так как условия регистрации Н-рефлекса требовали полного расслабления мышцы, чего трудно добиться у детей грудного и раннего детского возраста. Не контролируемое напряжение мышц во время исследования приводило к искажению амплитуды Н-рефлекса и соответственно соотношению Н/М.

Таким образом, по данным результатов поверхностной и стимуляционной ЭНМГ в подгруппе пациентов с СМГЦГ отмечалось повышение относительного показателя отношения амплитуды *m. rect.femoris* к амплитуде *m. extensor digitorum brevis* (aRF/aEDB) более 80%, повышение амплитуды миотатического рефлекса двуглавой мышцы плеча и икроножной мышцы более 100мкВ, возрастание показателя мономорфности F-волны по показателю повторяемости (более 46%) на стимуляцию большеберцового нерва, что стоит расценивать как показатели, характеризующие центральный генез мышечной гипотонии у детей грудного и раннего детского возраста. Наличие схожей клинической картины СМГЦГ со

структурными врожденными миопатиями и метаболическими миопатиями требовало проведение игольчатой ЭМГ, как информативного метода диагностики первично-мышечных поражений.

При игольчатой ЭМГ в подгруппе пациентов с СМГЦГ анализ ПДЕ проводился в умеренно пораженной проксимальной мышце ноги – *m.vastus lateralis*. Средняя длительность ПДЕ была в пределах нормальных возрастных значений и составила $6,8\% \pm 2,1\%$. Процент мелких ПДЕ в среднем составил $11,3 \pm 3,9\%$. Средняя амплитуда ПДЕ не отличалась от нормативных значений у больных с СМГЦГ и составила 815 ± 338 мкВ. Процент полифазных ПДЕ не был увеличен.

Спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций и положительных острых волн у пациентов данной подгруппы не регистрировалась.

Регистрация интерференционного паттерна игольчатой ЭМГ в подгруппе пациентов с СМГЦГ не позволила получить стандартную запись и, соответственно, рассчитывать турн/амплитудный коэффициент, что связано со сложностью поддерживать длительное дозированное физическое усилие у маленьких детей. Поэтому данные интерференционного паттерна у детей раннего возраста недостаточно надежны для использования в клинико-ЭНМГ-диагностики.

Так как наиболее значимым показателем в оценке поражений мышц является длительность ПДЕ, которая в подгруппе пациентов с СМГЦГ в среднем составила $11,3 \pm 3,9\%$, что меньше патологического значения 15%, делает этот показатель важным для характеристики СМГЦГ, при котором нарушений параметров ПДЕ не выявлялось.

Медикаментозная терапия пациентов с СМГЦГ включала проведение: сосудистой терапии, терапии ноотропами, метаболической и аминокислотной терапии, реабилитационных мероприятий.

Типичные проявления клинико-ЭНМГ критериев СМГЦГ представлены на примере следующего клинического случая.

Больная П., 1 г. 5 мес. (мед/карта 14/02-2018), была направлена на ЭНМГ исследование с жалобами со слов мамы на задержку моторного развития (не стоит, не ходит).

Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на 29-й неделе беременности. Роды третьи, преждевременные, на 38 неделе путем экстренного кесарева сечения. Больная родилась с массой тела 2550 г., длиной 45 см. Оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. Двигательное развитие на первом году жизни протекало с задержкой: голову держит с 5 месяцев, сидит с 11 месяцев, самостоятельно не стоит, не ходит.

Неврологический статус. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Череп обычной формы. Выраженных стигм дизэмбриогенеза нет. На осмотр реагирует спокойно, зрительный контакт кратковременный. Черепные нервы: взгляд фиксирует кратковременно, за предметами следит. Глазные щели OD=OS. Сходящийся страбизм OS>OD. Птоза и нистагма нет. Движения глазных яблок в полном объеме, зрачки округлой формы, D=S. Язык по средней линии. Тонус мышц резко снижен во всех группах, отмечалась разболтанность в суставах. Сухожильные рефлексy с рук живые, с ног коленные и ахилловы снижены. Патологических рефлексов нет. Сила мышц в проксимальных и дистальных отделах верхних конечностей легко снижена; в проксимальных отделах нижних конечностей умеренно снижена, в дистальных отделах нижних конечностей легко снижена, мышечная слабость преобладала в проксимальных отделах нижних конечностей. Моторные навыки: голову держит устойчиво, переворачивается с живота на спину и со спины на живот, самостоятельно садится и сидит, не ползает, не стоит у опоры, не ходит. Расстройств чувствительности нет. Отмечена задержка психоречевого развития (не говорит).

По данным электронейромиографического исследования:

При поверхностной ЭМГ в покое биоэлектрическая активность отсутствует. При произвольном напряжении mm.abductor digiti minimi, extensor digitorum brevis регистрируется насыщенная ЭМГ сниженной амплитуды от 155 до 200мкВ D=S.

Относительный показатель амплитуды произвольной активности нижних конечностей был повышен 103% (для aRF/aEDB).

При исследовании миотатического рефлекса с *m.biceps brachii*, *gastrocnemius* выявлено резкое повышение фазического компонента мышечного тонуса до 350 и 779 мкВ соответственно (Рисунок 1).

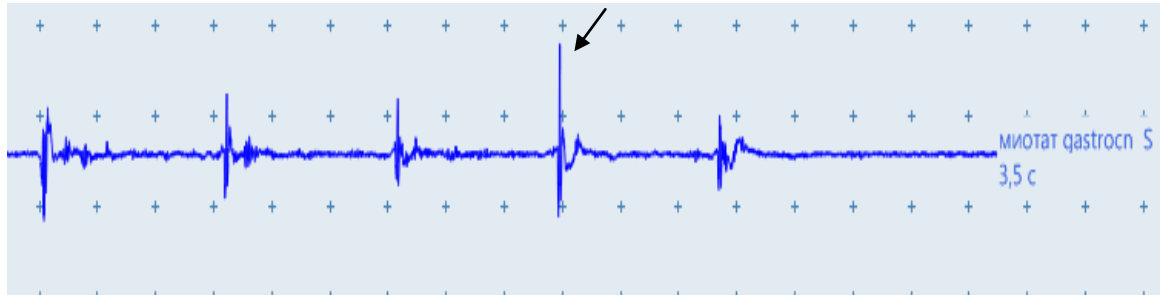


Рисунок 1 –Повышение амплитуды миотатического рефлекса с *m.gastrocnemius* - 779 мкВ у пациента П., 1год 5 месяцев (мед/карта 14/02-2018) с мышечной гипотонией центрального генеза.Усиление -400 мкв/дел

Анализ СПИ по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов не выявил отличий от возрастных нормативов и составил: *n.medianus* -51м/с; *n.ulnaris* – 49м/с; *n.tibialis* – 43м/с; *n.peroneus profundus* – 53м/с.

Амплитуды проксимальных и дистальных М-ответов были в норме и составили: *m.biceps brachii* – 5,7 мВ; *m.abductor digiti minimi* – 6,1 мВ; *m.rectus femoris* – 8,4 мВ; *m.abductor hallucis* – 11,5 мВ.

При исследовании F-волн зарегистрировано 60% мономорфных кривых (Рисунок 2).

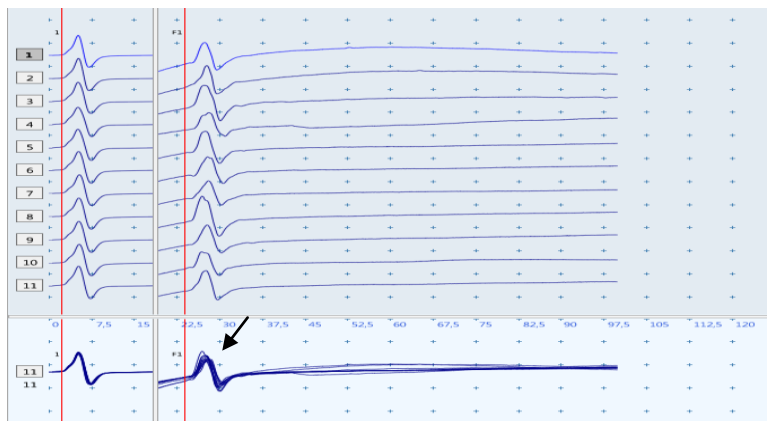


Рисунок 2 - Мономорфная форма F-волн у пациента П., 1год 5 месяцев (мед/карта 14/02-2018) с мышечной гипотонией центрального генеза. Усиление -250мкВ/дел

При игольчатой ЭМГ *m.deltoideus* слева в покое спонтанной активности не выявлено. При анализе ПДЕ средняя длительность была в пределах нормы. Средняя амплитуда ПДЕ составила 675 мкВ. Процент мелких ПДЕ составил 15%.

При игольчатой ЭМГ *m.vastus lateralis* справа в покое спонтанной активности не выявлено. При анализе ПДЕ средняя длительность была в пределах нормы. Средняя амплитуда ПДЕ составила 586 мкВ. Процент мелких ПДЕ составил 10% (Рисунок 3).

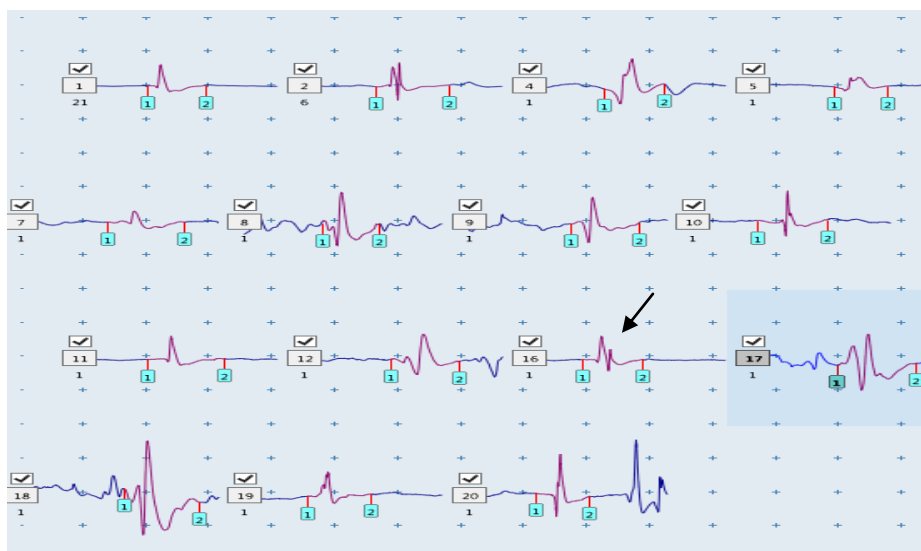


Рисунок 3 - Отдельные ПДЕ при исследовании *m.vastus lateralis* справа у пациента П., 1год 5 месяцев (мед/карта 14/02-2018) с мышечной гипотонией центрального генеза. Усиление – 500мкВ/дел

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Определяются ЭНМГ признаки умеренно-выраженных нарушений супрасегментарного (церебрального) контроля двигательной активности мышц верхних и нижних конечностей с двух сторон с умеренным повышением фазического компонента мышечного тонуса с верхних конечностей и выраженным повышением мышечного тонуса с нижних конечностей.

Признаков поражения мотонейронов спинного мозга, периферических нервов верхних и нижних конечностей, первично-мышечного поражения не выявлено.

Анализ КФК у пациента был в пределах нормы и составил 115 Ед/л.

При проведении МРТ головного мозга выявлено: МР-картина перивентрикулярных очаговых изменений белого вещества головного мозга, вероятно, гипоксически-ишемического генеза; МР-данных за объемное поражение вещества головного мозга не получено.

В представленном клиническом случае данные клинико-неврологического осмотра в сочетании с результатами комплексного ЭНМГ-исследования были характерны для супрасегментарных расстройств: повышение относительного показателя отношения амплитуды *m. rectus femoris* к амплитуде *m. extensor digitorum brevis* (aRF/aEDB), повышение амплитуды миотатического рефлекса, мономорфные F-волны, отсутствие изменений ПДЕ по игольчатой ЭМГ. Изолированно клинические показатели не позволяли дифференцировать этот случай от СМГМГнт.

Таким образом, на основании проведенных исследований наиболее информативными ЭНМГ критериями супрасегментарных нарушений при СМГ центрального генеза у детей грудного и раннего детского возраста явились: высокий относительный показатель отношения амплитуды *m. rectus femoris* к амплитуде *m. extensor digitorum brevis* (aRF/aEDB) более 80%, повышение амплитуды миотатического рефлекса с двуглавой мышцей плеча и икроножной мышцей более 100мкВ, наличие мономорфности F-волны по показателю повторяемости (более 46%) на стимуляцию большеберцового нерва и отсутствие изменений ПДЕ по данным игольчатой ЭМГ: наличие не более 15% «мелких ПДЕ». Полученные показатели

являются важными в характеристике позитивных и негативных ЭМГ параметров и могут быть использованы в клинико-ЭМГ алгоритме диагностики СМГ ЦГ.

3.2 Клинико-неврологические и электронейромиографические критерии при синдроме мышечной гипотонии миогенного генеза непрогрессирующего течения

Анализируемую подгруппу детей с СМГ миогенного генеза непрогрессирующего течения (СМГМГнт) составили 26 детей (18 мальчиков и 8 девочек), средний возраст которых на момент обращения на ЭНМГ-исследование составил 1 год 8 месяцев \pm 11,8 месяцев (от 2 месяцев до 3 лет).

Фенотипическая схожесть пациентов этой подгруппы с СМГ центрального генеза, обусловленная отсутствием прогрессирования мышечной гипотонии, выраженности пареза, сухожильной гипорефлексии значительно затрудняла проведение дифференциальной диагностики между ними на этапе клинико-неврологического обследования. Это потребовало использования дополнительного числа электронейромиографических показателей, включая амплитуду поверхностной ЭМГ, миотатический рефлекс, Н-рефлекс, параметры F-волны.

Основанием для направления неврологами на ЭНМГ-исследование пациентов с СМГМГнт были: миопатический синдром (38,5%), ЗМР (34,6%), СМГ (23%), СМА (3,8%).

До направления на электронейромиографическую диагностику дополнительные исследования, такие как МРТ, УЗИ мышц, биопсия мышц и генетическое тестирование, пациентам не проводились. Показатели КФК, АЛТ, АСТ не превышали нормативные значения. Наследственный анамнез у всех пациентов был не отягощен.

В соматическом статусе у пациентов данной подгруппы при кардиологическом обследовании не выявлено ни клинических, ни инструментальных признаков кардиомиопатии. Деформаций и контрактур суставов нет. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы чистые,

обычной окраски. Лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка при пальпации не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный.

Анализ анамнестических данных пациентов с СМГМГнт показал, что 77% (20) детей родились в удовлетворительном состоянии, в то время как у 23% (6 детей) имелись указания на те или иные нарушения течения беременности и родов. Манифестация клинических симптомов заболевания у пациентов с СМГМГнт варьировала с возраста 2 месяцев до 3-х лет.

Основные клиничко-неврологические показатели пациентов с СМГМГнт представлены в таблице 5.

Таблица 5–Клинические и неврологические показатели у детей раннего возраста с синдром мышечной гипотонии миогенного генеза непрогрессирующего течения

Основные анализируемые параметры	Пациенты с СМГ МГнт (n=26)
	Абс. (%)
Диффузная умеренная мышечная гипотония	17 (65)
Диффузная выраженная мышечная гипотония	9 (35)
Снижение общей двигательной активности	26 (100)
Легкое снижение мышечной силы	11 (42)
Умеренное снижение мышечной силы	15 (58)
Умеренная задержка моторного развития	17 (65)
Выраженная задержка моторного развития	9 (35)
Снижение сухожильных рефлексов	13 (50)
Отсутствие сухожильных рефлексов	6 (23,1)
Нарушение походки	26 (100)
Страбизм	2 (7,7)

Из таблицы видно, что в неврологическом статусе больных с СМГМГнт мышечный тонус был умеренно и выраженно 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%) легко снижена. Мышечная слабость обычно распространялась на тазовый пояс и проксимальные отделы нижних конечностей, в то время как мышцы плечевого пояса, верхних конечностей, голени и стоп были менее паретичны.

Сухожильные рефлексy были нормальными 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.

Поражения черепных нервов не наблюдалось, только у 2 больных (7,7%) отмечалось сходящееся косоглазие.

Для повышения надежности ЭНМГ-диагностики пациентов с СМГМГнт и проведения дифференциальной диагностики с СМГЦГ использовался расширенный набор ЭНМГ параметров (таблица 6).

Таблица 6–Средние значения ($M \pm \delta$) и различия электронейромиографических параметров при синдроме мышечной гипотонии миогенного генеза непрогрессирующего течения и 1-й контрольной группы

№	Показатель	СМГМГнт (n=26)	1-я контрольная группа (здоровые дети, n=20)	Достоверность различий (критерий Манна- Уитни различия P)
1	2	3	4	5
1	Ампл. m.DELT (мкВ)	147±105,5	254,9±113,5	< 0,01
2	Ампл. m.ADM (мкВ)	146,2±38,9	329,4±191,7	>0,05

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
3	Ампл. m.RF (мкВ)	109±43,5	336±121	< 0,001
4	Ампл. m.EDB (мкВ)	189,2±62,7	387±142	< 0,001
5	aDELT/aADM(%)	85±60	93,6±46,9	>0,05
6	aRF/aEDB(%)	62±28,5	91,6±36,5	<0,01
7	СПИМ – n.medianus	49,7±4,3	51,1±3,8	>0,05
8	СПИМ – n.peroneus profundus	49,4±3,5	50,7±2,7	>0,05
9	СПИС – n.medianus	51±2,8	52,2±3,2	>0,05
10	М-ответ ВВ (мВ)	2,3±1,4	5,6±2	< 0,001
11	М-ответ ADM(мВ)	3,4±1,6	6,9±1,5	< 0,001
12	М-ответ RF(мВ)	3,7±2,2	6,8±1,1	< 0,001
13	М-ответ АН(мВ)	7,3±3,1	9,4±2,2	<0,05
14	aВВ/aADM(%)	65,3±38,6	86,1±41,6	<0,05
15	aRF/aАН(%)	61,4±49	76,7±25	>0,05
16	aМио-ВВ (мкВ)	68,8±137,5	69,3±17,2	>0,05
17	aМио-GS (мкВ)	40±59,3	75,5±17	>0,05
18	ММ-Ftib (%)	19,5±27,4	10,8±17,1	>0,05
19	ПлощадьFtib (мВ*мс)	4,4±3,9	4,5±3,3	>0,05
20	Амплитуда Н/М-GS(%)	10,2±6,0	10,2±4,5	>0,05
21	% мелких ПДЕ (мс)	37,8±13,8	12±3	< 0,001
22	Средняя амплитуда ПДЕ (мкВ)	701,7± 287,1	771±382	>0,05

Сокращения: мкВ – микровольт; СПИ – скорость проведения импульса; м/с – метров/секунду; мВ – милливольт; aМио – амплитуда миотатического рефлекса; ММ- Ftib – мономорфные F-волны на стимуляцию n.tibialis; ПДЕ – потенциал

двигательной единицы; мс- миллисекунд. Ампл. m.DELT - средняя амплитуда поверхностной ЭМГ m. deltoideus; Ампл. m.ADM - средняя амплитуда поверхностной ЭМГ m. abductor digiti minimi; Ампл. m.RF - средняя амплитуда поверхностной ЭМГ m. rectus femoris; Ампл. m.EDB - средняя амплитуда поверхностной ЭМГ m. extensor digitorum brevis; aDELTA/aADM - отношения амплитуды произвольной активности m. deltoideus (m.DELT) к амплитуде m. abductor digiti minimi (m.ADM); aRF/aEDB - отношение амплитуды произвольной активности m. rectus femoris (m.RF) к амплитуде m.extensor digitorum brevis (m.EDB); GS –gastrocnemius; aBB/aADM - отношения амплитуды вызванной m. biceps brachii (BB) к амплитуде m. abductor digiti minimi (m.ADM); aRF/aAH– отношение амплитуды вызванной активности m. rectus femoris (m.RF) к амплитуде m. abductor hallucis (AH).

По данным таблицы видно, что по данным поверхностной ЭМГ амплитуда произвольной активности проксимальных мышц с верхних и нижних конечностей значительно снижалась у пациентов с СМГМГнт по сравнению с 1-й контрольной группой. Наибольшее различие произвольной активности между подгруппами было получено по относительным показателям амплитуд: отношения амплитуды m. deltoideus (m.DELT) к амплитуде m. abductor digiti minimi (m.ADM) и отношение амплитуды m. rectus femoris (m.RF) к амплитуде m.extensor digitorum brevis (m.EDB) (Таблица 2). Эти изменения амплитуд согласуются с закономерным паттерном распределения парезов мышц с преобладанием пареза проксимальной группы мышц при непрогрессирующих миопатиях.

Амплитуда миотатического рефлекса с m. biceps brachii (BB), m. gastrocnemius (GS), косвенно характеризующая фазический компонент мышечного тонуса, не имела достоверных различий между подгруппами.

По результатам стимуляционной ЭНМГ в группе пациентов с СМГМГнт выявлялось отсутствие изменений скорости проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов, что связано с сохранностью

миелиновых оболочек и, как следствие, проводящей функции периферических нервов.

Амплитуда вызванной активности мышц (М-ответа) была достоверно равномерно снижена как дистальных, так и проксимальных мышц у пациентов с СМГМГнт по сравнению с 1-й контрольной группой. Этот факт может быть обусловлен меньшей мышечной массой при миопатиях, так как максимальная амплитуда мышечного ответа на супрамаксимальную стимуляцию отражает активацию всей мышцы и косвенно характеризует ее объем. Более стабильный показатель вызванной активности мышц – относительное значение амплитуды проксимального М-ответа по сравнению с амплитудой дистального М-ответа, однако значимо не отличался от такового контрольной группы. В этой связи для характеристики снижения амплитуды проксимальных мышц конечностей предпочтение было отдано относительному показателю отношения амплитуд произвольной, а не вызванной (М-ответ) активности.

Анализ параметров F-волн показал, что значения площади F-волн, а также формы F-волн достоверно не различались в обеих подгруппах, что свидетельствовало об отсутствии изменения структурных компонентов двигательных единиц, а также антидромной сегментарной возбудимости спинного мозга.

Исследование Н-рефлекса с *m.gastrocnemius*, характеризующего сегментарную рефлекторную возбудимость спинного мозга показало отсутствие достоверного различия с 1-й контрольной группой (Таблица 5). Кроме того, значимость получаемых значений амплитуды Н-рефлекса недостаточно велико, так как условия регистрации Н-рефлекса требуют полного расслабления мышцы, чего трудно добиться у детей грудного и раннего детского возраста. Не контролируемое напряжение мышц во время исследования приводит к искажению амплитуды Н-рефлекса и соответственно соотношению Н/М.

Таким образом, по данным результатов поверхностной и стимуляционной ЭНМГ в подгруппе пациентов с СМГМГнт выявлено снижение амплитуды

произвольной активности проксимальных мышц верхних и нижних конечностей, снижение проксимальных и дистальных М-ответов в сравнении с 1-й группой контроля, и более значимое снижение относительного показателя амплитуды мышечной активности, особенно для нижних конечностей – 62% (для aRF/aEDB произвольной активности) и 79% (для М-ответа aRF/aАН), что соответствовало проксимальному парезу. Проксимальное распределение мышечной слабости по данным поверхностной и стимуляционной ЭМГ требовало проведения игольчатой ЭМГ, как информативного метода диагностики первично-мышечно-заболевания и дифференциации его с нейрональным уровнем поражения нервно-мышечного аппарата.

При игольчатой ЭМГ в подгруппе пациентов с СМГМГнт анализ ПДЕ проводился в умеренно пораженной проксимальной мышце ноги – *m.vastus lateralis*. Отмечалось уменьшение средней длительности большинства ПДЕ, что свидетельствовало об уменьшении территории ДЕ и числа функционирующих мышечных волокон в их составе. Этот показатель был на 18% ниже возрастных нормативов. Процент числа мелких ПДЕ был значимо увеличен и составил в среднем $37,8 \pm 13,8$. Средняя амплитуда ПДЕ достоверно не различалась в обеих подгруппах и в среднем составила $701,7 \pm 287,1$ (Таблица 6).

Спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций и положительных острых волн у пациентов данной подгруппы не регистрировалась.

Регистрация интерференционного паттерна игольчатой ЭМГ в подгруппе пациентов с СМГМГнт не позволила получить стандартную запись и, соответственно, рассчитывать турн/амплитудный коэффициент, что связано со сложностью поддерживать длительное дозированное физическое усилие у маленьких детей. Поэтому данные интерференционного паттерна у детей раннего возраста недостаточно надежны для использования в алгоритме клинко-ЭНМГ-диагностики.

Гистологическое исследование и молекулярно-генетическую диагностику пациентам анализируемой подгруппы не проводилось в связи со сложностью процедур и неоднозначностью генных мутаций.

Таким образом, результаты ЭНМГ-исследования позволили дифференцировать первично-мышечный уровень поражения в развитии СМГ. Повторное клинико-ЭНМГ-исследование в динамике через 1,5-2,5 года клинически и электромиографически подтвердило наличие миопатии и непрогрессирующий характер заболевания.

Медикаментозное лечение пациентов с СМГМГнт включало: нейропротекторы, антихолинэстеразные препараты (прозерин, нейромидин), ангиопротекторы, витаминотерапию, комплекс аминокислот, анаболические стероиды, ЛФК, массаж.

Примером клинико-ЭНМГ-диагностики СМГМГнт является случай болезни с врожденной непрогрессирующей миопатией.

Пациент М., 1 год 7 мес. (мед/карта 20/11-2017) был направлен на ЭНМГ-исследование с диагнозом ДЦП, атонически-астатическая форма.

Из анамнеза: ребенок от 2 беременности, 2 роды. Беременность протекала на фоне токсикоза в первом триместре. Роды срочные, в головном предлежании. Акушерский анамнез не отягощен. Родился с массой 3980 г, длиной 51см. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Наследственный анамнез не отягощен. Брак родителей не родственный. На первом году жизни отмечалась задержка моторного развития: голову держит с 3 месяцев, сидит с 10 месяцев, стоит с 1 года 3 месяцев, самостоятельно ходит с 1 года 6 месяцев. Родители отмечают неуверенность походки, частые падения.

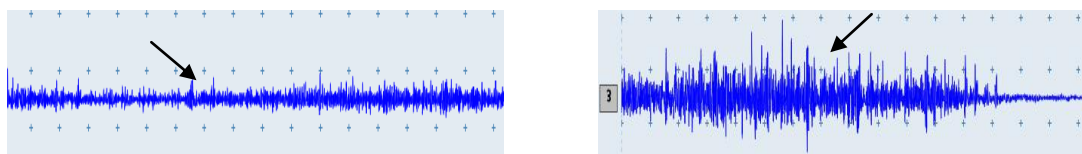
Неврологический статус: ребенок в сознании, в контакт вступает, эмоциональный, обращенную речь понимает. Интеллект по возрасту. Речь – отдельные слова (по возрасту). На момент осмотра общемозговых и менингеальных симптомов нет. При исследовании черепных нервов патологии не выявлено. Тонус мышц резко снижен во всех группах, особенно в проксимальных отделах конечностей, отмечался увеличенный объем движений в суставах. Сухожильные рефлексы с рук в норме, коленные и

ахилловы симметрично снижены. Патологические рефлексy не выявляются. Сила мышц в проксимальных и дистальных отделах верхних конечностей легко снижена; в проксимальных отделах нижних конечностей умеренно снижена, в дистальных отделах нижних конечностей легко снижена, мышечная слабость преобладала в тазовом поясе и проксимальных отделах нижних конечностей. Контрактур нет. Сидит уверенно без дополнительной опоры. Стоит самостоятельно. Ходит самостоятельно. Определялись небольшие трудности при приседании и подъеме по лестнице. Расстройств чувствительности не было. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

Психическое развитие соответствовало возрасту.

По данным электронейромиографического исследования:

При поверхностной ЭМГ в покое биоэлектрическая активность отсутствует. При произвольном напряжении регистрируется насыщенная ЭМГ достаточной амплитуды с дистальных мышц верхних и нижних конечностей от 350 до 800 мкВ D=S. Амплитуды произвольной активации проксимальных мышц верхних и нижних конечностей снижены от 150 до 190 мкВ, D=S. Выявлялось снижение относительного показателя амплитуды произвольной активности нижних конечностей – 43% (для aRF/aEDB) (Рисунок 4).



а. б.

Рисунок 4—Амплитуда насыщенной ЭМГ прямой мышцы бедра (RF). Средняя амплитуда ЭМГ составила 155мкВ (а). Амплитуда насыщенной ЭМГ короткого разгибателя пальцев (EDB).Средняя амплитуда ЭМГ составила 358 мкВ (б). Пациент М., 1 год 7 месяцев (мед/карта 20/11-2017). Диагноз – Врожденная непрогрессирующая миопатия

Амплитуда миотатического рефлекса с m.gastrocnemius была снижена и составила 20 мкВ (Рисунок 5).

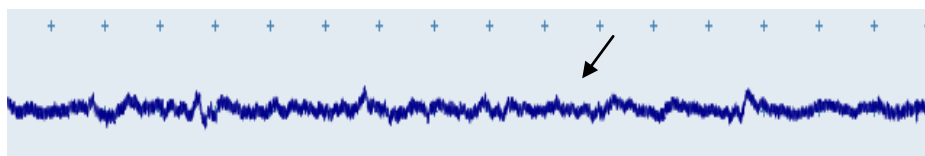
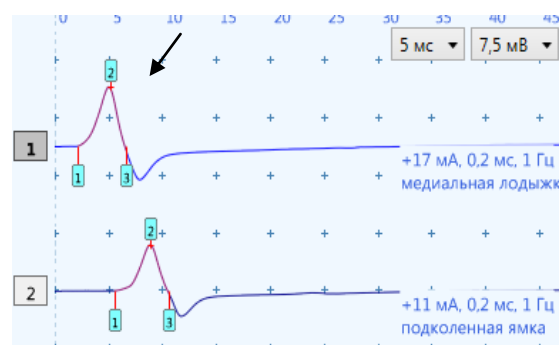
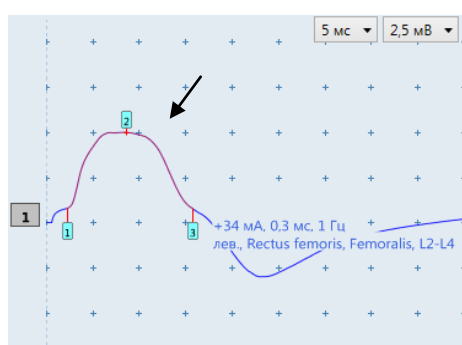


Рисунок 5—Снижение амплитуды миотатического рефлекса *m.gastrocnemius* до 20 мкВу пациента М., 1 год 7 месяцев (мед/карта 20/11-2017). Диагноз — Врожденная непрогрессирующая миопатия

Анализ СПИ по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов не выявил значительных отличий от возрастных нормативов и составил: *n.medianus*— 49м/с; *n.ulnaris* — 47м/с; *n.tibialis* — 44м/с; *n.peroneus profundus* — 51м/с.

Амплитуды проксимальных и дистальных М-ответов составили: *m.biceps brachii* — 4,5мВ; *m.abductor digiti minimi* — 5мВ; *m.rectus femoris* — 4,2мВ; *m.abductor hallucis* — 7,7мВ (Рисунок 6).



а. б.

Рисунок 6—Амплитуда М-ответа *m.rectus femoris*— 4,2мВ (а). Амплитуда М-ответа *m.abductor hallucis* — 7,7мВ (б). Пациент М., 1 год 7 месяцев(мед/карта 20/11-2017). Диагноз — Врожденная непрогрессирующая миопатия

При анализе параметров F-волн не выявлено значительных отличий от возрастных нормативов (Рисунок 7).

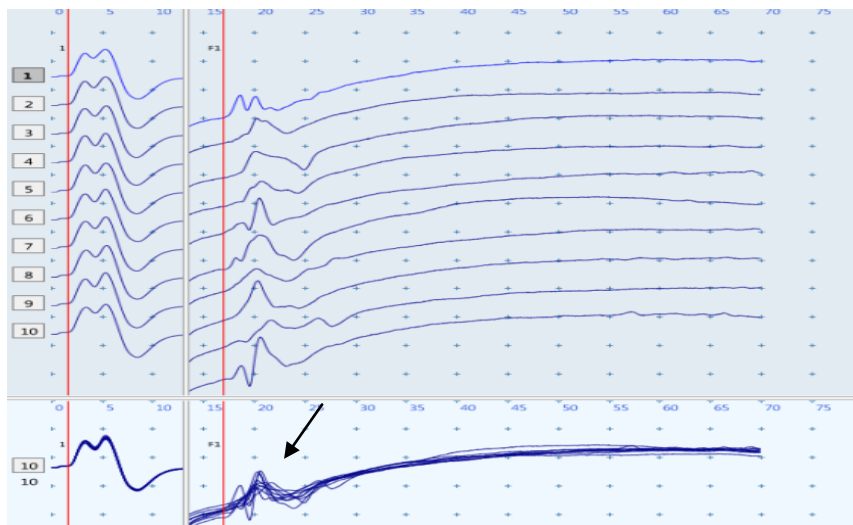


Рисунок 7—Полиморфные F-волны на стимуляцию *n.tibialis* у пациента М., 1 год 7 месяцев (мед/карта 20/11-2017). Диагноз – Врожденная непрогрессирующая миопатия. Усиление - 250 мкВ/дел

При игольчатой ЭМГ *m.deltoideus* справа в покое признаков спонтанной активности не выявлено. При анализе ПДЕ средняя длительность была уменьшена на 17%. Средняя амплитуда ПДЕ составила 553 мкВ. Процент мелких ПДЕ увеличен и составил 40%.

При игольчатой ЭМГ *m.vastuslateralis* слева в покое признаков спонтанной активности не выявлено. При анализе ПДЕ средняя длительность была уменьшена на 16%. Средняя амплитуда ПДЕ составила 390 мкВ. Процент мелких ПДЕ увеличен до 35% (Рисунок 8).

При игольчатой ЭМГ *m.tibialis anterior* справа в покое признаков спонтанной активности не выявлено. При анализе ПДЕ средняя длительность была уменьшена на 14%. Средняя амплитуда ПДЕ составила 590 мкВ. Процент мелких ПДЕ увеличен до 35%.

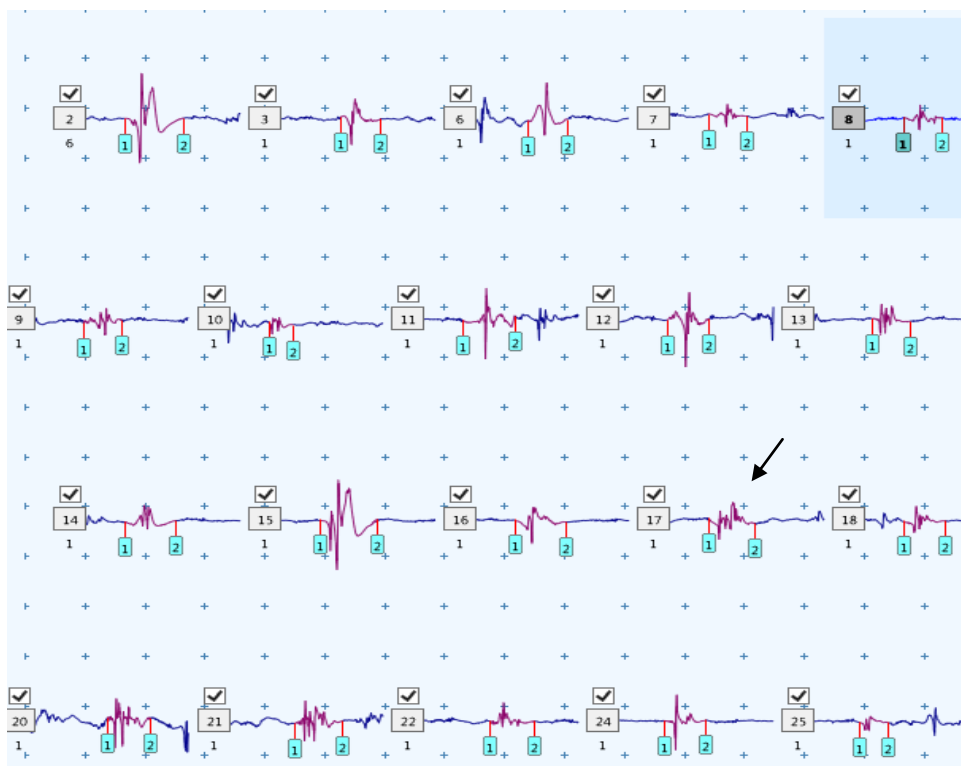


Рисунок 8–Выделенные ПДЕ при исследовании *m.vastus lateralis* слева у пациента М., 1 год 7 месяцев (мед/карта 20/11-2017). Диагноз – Врожденная непрогрессирующая миопатия. 35% ПДЕ уменьшенной длительности и сниженной амплитуды. Чувствительность – 750мкВ/дел

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Выявляются ЭНМГ признаки первично-мышечного поражения, без признаков спонтанной активности в проксимальных и дистальных мышцах рук и ног. Параметры зарегистрированных ПДЕ в исследованных мышцах уменьшены и изменены по миогенному типу.

Анализ КФК у пациента был в пределах нормы и составил 215 МЕ/л.

В возрасте 2 года 7 месяцев (спустя 1 год после первичного обращения) родители ребенка обратились на повторную консультацию с жалобами на слабость в ногах, неуверенность походки, частые падения. В неврологическом статусе тонус мышц снижен во всех группах, особенно в проксимальных отделах конечностей, отмечался увеличенный объем движений в суставах. Сухожильные рефлексы с рук в норме, коленные и ахилловы симметрично снижены. Сила мышц в проксимальных и дистальных отделах верхних конечностей была легко снижена; в проксимальных отделах нижних конечностей умеренно снижена, в

дистальных отделах нижних конечностей легко снижена, мышечная слабость преобладала в тазовом поясе и проксимальных отделах нижних конечностей. Определялись небольшие трудности при приседании и подъеме по лестнице. По результатам ЭНМГ выявлялись признаки первично-мышечного поражения, без признаков спонтанной активности. Параметры зарегистрированных ПДЕ в исследованных мышцах уменьшены и изменены по миогенному типу.

Родители ребенка отказались от проведения ДНК-диагностики и биопсии мышц.

В представленном случае данные клинико-неврологического осмотра в сочетании с результатами комплексного ЭНМГ-исследования позволили определить первично-мышечное поражение. Отсутствие клинико-электронейромиографической отрицательной динамики указывало на непрогрессирующую врожденную миопатию.

Вышеописанный клинический пример не был подтвержден генетическими методами, по данным ЭНМГ позволяет выявлять первично-мышечный уровень поражения нервно-мышечного аппарата у ребенка с СМГ. В совокупности с клиническими и биохимическими данными позволяет установить диагноз непрогрессирующей миопатии.

Таким образом, снижение произвольной и вызванной активности преимущественно проксимальных мышц нижних конечностей по данным ЭМГ, снижение относительного показателя амплитуды мышечной активности, особенно для нижних конечностей $<80\%$ (для $aRF/aEDB$), 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 целесообразно использовать для характеристики первично-мышечного поражения, обусловленного врожденной непрогрессирующей миопатией. Данные критерии являются важными диагностическими параметрами, которые в первую очередь необходимо использовать в дифференциальной ЭНМГ диагностике СМГ МГнт с другими формами СМГ.

3.3 Клинико-неврологические и электронейромиографические критерии при прогрессирующих мышечных дистрофиях

В анализируемую подгруппу с ПМД вошли 11 мальчиков, средний возраст которых на момент обращения на ЭНМГ-исследование составил 2 года 11 месяцев $\pm 8,9$ месяцев.

Основанием для направления на ЭНМГ-исследование у пациентов с ПМД был доминирующий синдром мышечной гипотонии. В направительном диагнозе дополнительно значился: миопатический синдром (36,4%), ЗМР (27,3%), атонически-астатический синдром (18,1%), СМГ (18,2%) .

МРТ, УЗИ мышц, генетическое исследование, ЭКГ и Эхо-Кг пациентам до направления на ЭНМГ не проводились.

Анализ показателей КФК, выполненный до и после проведения ЭНМГ, показал высокий уровень активности этого фермента у всех пациентов данной группы. Содержание КФК в сыворотке крови превышало нормальные значения у пациентов в 45-50 раз. Также, наряду с высокой активностью КФК у пациентов с ПМД определялось повышение концентрации лактатдегидрогеназы, сывороточных аминотрансфераз (АсАТ, АлАТ). Двое (18,2%) пациентов до направления на ЭНМГ имели результаты КФК.

11 мальчиков, после подтверждения первично-мышечного заболевания по данным ЭНМГ-исследования и наличия высоких показателей КФК были направлены на молекулярно-генетическое исследование на предмет выявления делеций/дупликаций экзонов 1-79 гена DMD.

Генеалогический анализ показал, что только у двоих (18,2%) пациентов заболевание носило семейный характер, все остальные случаи были единичными в семьях.

Начало клинических проявлений у всех пациентов данной подгруппы отмечалось от 1,5 до 2,5 лет. Акушерский анамнез был не отягощен, внутриутробный и неонатальный периоды протекали без особенностей. До

возникновения явных клинических признаков родители 7-х пациентов отмечали, что дети отставали от сверстников по степени двигательной активности, неохотно участвовали в подвижных играх. 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 большинства пациентов выявлялись изменения походки по типу «утиной», псевдогипертрофии икроножных мышц, поясничный гиперлордоз, симптом крыловидных лопаток. Коленные и ахилловы сухожильные рефлексy у всех детей были симметрично снижены, бицепитальные и карпорадиальные в норме.

Особенности основных клинико-неврологических показателей у пациентов с ПМД представлены в таблице 7.

Таблица 7–Основные клинические и неврологические показатели у детей раннего возраста с прогрессирующими мышечными дистрофиями

Основные анализируемые параметры	ПМД (n=11)
	Абс. (%)
1	2
Диффузная умеренная мышечная гипотония	11 (100)
Диффузная выраженная мышечная гипотония	0 (0)
Снижение общей двигательной активности	11 (100)
Умеренное снижение мышечной силы в проксимальных группах мышц	11 (100)
Легкое снижение мышечной силы в дистальных группах мышц	11 (100)
Умеренная задержка моторного развития	9 (82)

Продолжение таблицы 7

1	2
Выраженная задержка моторного развития	2 (18)
Приемы Говерса	10 (91)
«Утиная» походка	10 (91)
Снижение коленных и ахилловых рефлексов	8 (73)
Отсутствие коленных и ахилловых рефлексов	3 (27,3)
Гипотрофии проксимальных групп мышц	4 (36,4)
Псевдогипертрофии икроножных мышц	9 (81,8)
Поясничный гиперлордоз	5 (45,5)
Симптом крыловидных лопаток	5 (45,5)

По результатам электронейромиографического исследования в подгруппе ПМД выявлялась сохранность скорости проведения импульса, что характеризовало интактность периферических нервов и сохранность невралной проводимости.

Одной из значимых электрофизиологических характеристик стимуляционной ЭМГ в подгруппе ПМД являлась снижение амплитуды проксимальных моторных ответов с *mm.biceps brachii*, *rectus femoris* по сравнению с данными в 1-й контрольной группе, что являлось косвенным признаком гипотрофии мышц. В среднем, амплитуда М-ответа в данной подгруппе в *m.bicipis brachii* составила $3,9 \pm 1,5$ мВ, в *m.rectus femoris* – $3,8 \pm 2$ мВ, при нормативном значении в 1-й контрольной группе – $5,6 \pm 2$ мВ и $6,8 \pm 1$ мВ соответственно. Однако 4 пациента (36,4%) данной подгруппы имели нормальные показатели амплитуд моторных ответов с *mm.biceps brachii*, *rectus femoris*.

В таблице 8 представлены средние значения ($M \pm \delta$) ЭНМГ параметров подгруппы пациентов с ПМД и 1-й контрольной группой.

Таблица 8 – Средние значения ($M \pm \delta$) и различия электронейромиографических параметров подгруппы прогрессирующей мышечной дистрофии и первой контрольной группы

№	Показатель	ПМД (n=11)	1-я контрольная группа (здоровые дети, n=20)	Достоверность различий (критерий Манна-Уитни Различия P)
1	M-ответ ВВ (мВ)	3,9±1,5	5,6±2	<0,05
2	M-ответ АДМ (мВ)	5,7±1,4	6,9±1,5	<0,05
3	M-ответ RF (мВ)	3,8±2	6,8±1	<0,05
4	M-ответ АН (мВ)	9±3	9,4±2	>0,05
5	СПИм n.tibialis	44,8±4,6	45,2±4,2	>0,05
6	СПИс n.medianus	52,8±3,5	52,2±3,2	>0,05
7	% мелких ПДЕ	52,5± 16,5	12±3	<0,001
8.	Средняя амплитуда ПДЕ (мкВ) m.vastuslateralis	466±110	771±382	<0,001

Снижение амплитуд М-ответов с проксимальных мышц верхних и нижних конечностей при нормальных показателях амплитуд М-ответов дистальных мышц указывало на специфичность их распределения ПМД, что также характерно для больных со СМА. Проведение дифференциальной диагностики между этими заболеваниями требовало проведение игольчатой ЭМГ.

Игольчатая ЭМГ высоко информативный метод диагностики первично-мышечных заболеваний. При игольчатой ЭМГ в подгруппе пациентов с ПМД анализ ПДЕ проводился в умеренно пораженной проксимальной мышце ноги – m.vastus lateralis. Средняя длительность ПДЕ была уменьшена на 25%, что свидетельствовало об уменьшении территории ДЕ и числа функционирующих мышечных волокон в их составе. Отмечалось повышение процента мелких ПДЕ более чем на 15%, что в среднем составило 52,5±16,5%. Средняя амплитуда ПДЕ у

пациентов с ПМД имела тенденцию к снижению и в среднем составила 466 ± 110 мкВ (Таблица 7). Также, был увеличен процент полифазных ПДЕ, который составил 40%. Выпадение мышечных волокон из структуры двигательной единицы происходит в случайном порядке, что формирует полифазный ответ укороченной длительности.

Определяющим в диагностике первично-мышечного поражения по результатам игольчатой ЭМГ являлось накопление достаточного количества ПДЕ с низким (менее 500мкс) показателем времени нарастания негативного пика, что, несомненно, может быть достигнуто при соблюдении регламентированной последовательности действий, состоящей из нескольких этапов. На начальном этапе определяющим явился выбор мышцы со средней степенью поражения, что позволило надежно выявить первично-мышечный уровень поражения. В дальнейшем игольчатым электродом проводился поиск в мышце не менее 7 точек, отвечающих условиям стандартной записи покоя и напряжения. В расслабленной мышце регистрировалась спонтанная активность не менее чем в 4 точках длительностью не менее 3 секунд. В режиме слабого напряжения мышцы или при невозможности поддержать такой режим ребенком, в начале и в конце сильного напряжения мышцы регистрировались 20 ПДЕ с низким показателем времени нарастания негативного пика (ПДЕ с островолновыми вершинами, сопровождающиеся высокочастотными звуковыми разрядами).

После набора ПДЕ регистрировали интерференционный паттерн при максимальном напряжении мышцы более 7 односекундных эпох миограммы. Использование такого тщательного углубленного анализа игольчатой ЭМГ у детей с СМГ грудного и раннего детского возраста позволило повысить надежность выявления первично-мышечного поражения, что констатировалось накоплением из всех зарегистрированных более 15% мелких полифазных ПДЕ. Выполнение всех этапов записи игольчатой ЭМГ позволили в дальнейшем в режиме off-line проводить качественную обработку ЭМГ-данных и с высокой степенью вероятности говорить о наличии или отсутствии первично-мышечного

уровня поражения. Такой алгоритм выполнения игольчатой ЭМГ показал свою достаточную эффективность в выявлении первично-мышечного поражения.

Спонтанная активность в подгруппе пациентов с ПМД была представлена потенциалами фибрилляций и положительными острыми волнами (ПФ,ПОВ), которые выявлялись от минимальной до выраженной степени у большинства больных(82%), что существенно отражало изменения в организации двигательных единиц у пациентов с первично-мышечным поражением, связанные с гибелью мышечных волокон.

Расчет турн/амплитудного коэффициента не проводили, что связано со сложностью поддерживать длительное дозированное физическое усилие у маленьких детей. Таким образом, данные интерференционного паттерна в данной группе пациентов недостаточно надежны для использования в алгоритме.

У 7 (63,3%) пациентов данной подгруппы выявлялись минимальные эхокардиографические изменения в виде гиперэхогенных включений в толще межпредсердной и межжелудочковой перегородок. Имело место легкое снижение сократительной функции миокарда левого желудочка. У 4 (36,4%) пациентов на ЭКГ выявлялась неполная блокада правой ножки пучка Гисса.

Медикаментозная терапия пациентов с ПМД Дюшенна включала терапию глюкокортикостероидами, метаболическую и витаминотерапию, адекватную физическую активность под контролем родителей, медицинского персонала, инструктора.

Типичным примером клинико-ЭНМГ-диагностики является случай болезни с ПМД Дюшенна.

Пациент З., 2 года 10 месяцев (мед/карта 17/07-2019) был направлен на ЭНМГ-исследование с диагнозом синдром тонусно-двигательных нарушений, вследствие ППЦНС.

Из анамнеза: протекание беременности и роды без патологии.

Двигательное развитие на первом году жизни: начал держать голову в 1,5 месяца, гулить с 2 месяцев, поворачиваться со спины на живот в 5,5 месяцев,

сидеть без поддержки в 7 месяцев, ползать с 8,5 месяцев, стоять с опорой в 11 месяцев, ходить самостоятельно с 1 года 2 месяцев. Родители отмечают, что к 2 годам заметили неустойчивость при ходьбе, частые падения.

Неврологический статус: ребенок в сознании, в контакт вступает, эмоциональный, обращенную речь понимает. Интеллект по возрасту. На момент осмотра общемозговых и менингеальных симптомов нет. При исследовании черепных нервов патологии не выявлено. Выраженных стигм дизэмбриогенеза нет. Снижен мышечный тонус в верхних и нижних конечностях. Контрактур суставов нет. Сухожильные рефлекссы карпорадиальные, бицепитальные в норме, коленные и ахилловы снижены симметрично. Легкое снижение мышечной силы в проксимальных и дистальных отделах верхних конечностей; в проксимальных отделах нижних конечностях сила мышц умеренно снижена, в дистальных отделах легко снижена. Псевдогипертрофии икроножных мышц (Рисунок 9). Походка неуверенная. Позитивный симптом Говерса: поднимается из положения лежа и на корточках, опираясь руками о пол и колени. Бег затруднен. Не подпрыгивает. Функции слуха и зрения сохранены. Чувствительная сфера без патологии. Функции тазовых органов не нарушены.



Рисунок 9 – Псевдогипертрофии икроножных мышц у пациента З., 2 года, 10 месяцев(мед/карта 17/07-2019). Диагноз – Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна

Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы отклонений нет. По данным ЭКГ выявлялась неполная блокада правой ножки пучка Гисса. Данные ЭхоКГ без патологии.

По данным электронейромиографического исследования:

СПИ по чувствительным и двигательным нервам рук и ног в пределах нормы.

Амплитуды проксимальных М-ответов были снижены: *n.musculocutaneus* – 1,8 мВ; *n.femoralis* – 1,8 мВ (Рисунок 10 и 11).

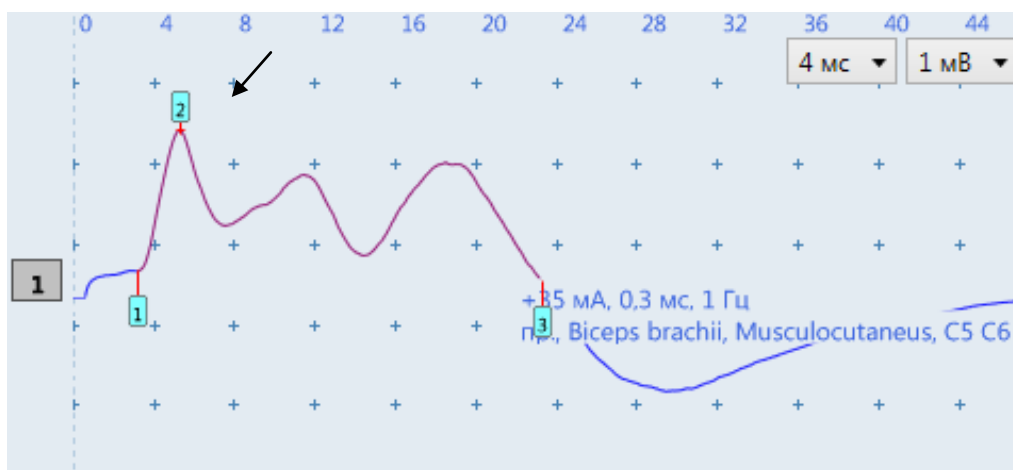


Рисунок 10–Амплитуда М-ответа двуглавой мышцы плеча (m.BB) у пациента З., 2 года 10 месяцев (мед/карта 17/07-2019). Диагноз – Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Амплитуда М-ответа снижена – 1,8мВ

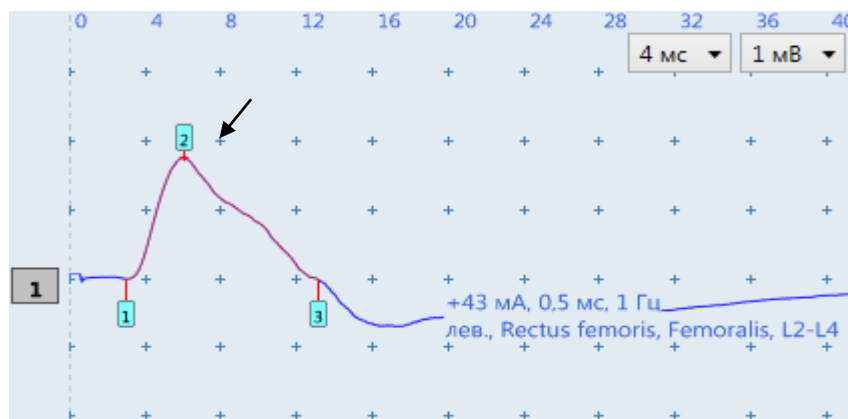


Рисунок 11—Амплитуда М-ответа прямой мышцы бедра (m.RF) у пациента З., 2 года 10 месяцев (мед/карта 17/07-2019). Диагноз – Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Амплитуда М-ответа снижена – 1,8мВ

При игольчатой ЭМГ дельтовидной мышцы справа в покое выявлялась умеренная спонтанная активность (ПФ, ПОВ) (Рисунок 12). При анализе ПДЕ средняя длительность была уменьшена на 23%. Процент мелких ПДЕ составил 35%. Средняя амплитуда ПДЕ была снижена и составила 478 мкВ. Процент полифазных ПДЕ был повышен до 45%.

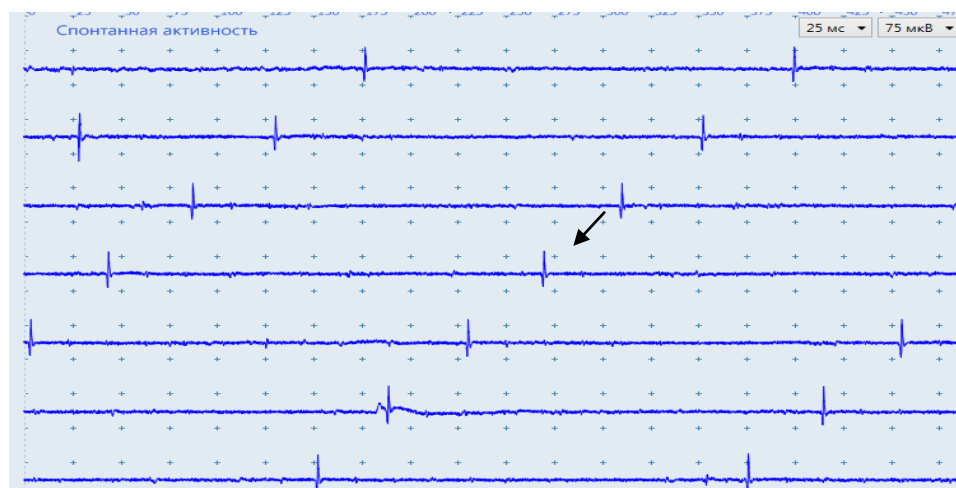


Рисунок 12—Спонтанная активность мышечных волокон в виде потенциалов фибрилляций и ПОВ умеренной степени выраженности при исследовании m.deltoideus слева у пациента З., 2 года 10 месяцев (мед/карта 17/07-2019). Диагноз – Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна

При игольчатой ЭМГ *m.vastus lateralis* слева в покое выявлялась умеренная спонтанная активность (ПФ, ПОВ). При анализе ПДЕ средняя длительность ПДЕ была уменьшена на 24,4%. Процент мелких ПДЕ составил 40% (Рисунок 13). Средняя амплитуда ПДЕ составила 495 мкВ. Процент полифазных ПДЕ был повышен до 65%. Интерференционная ЭМГ насыщенная, амплитуда снижена.

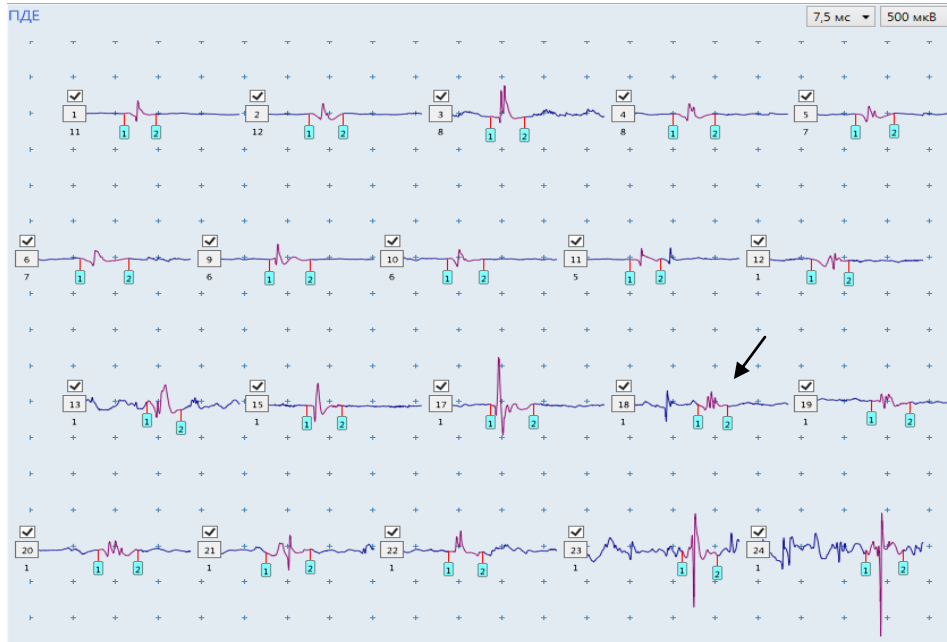


Рисунок 13 – Отдельные ПДЕ при исследовании *m.vastus lateralis* слева у пациента 3., 2 года 10 месяцев (мед/карта 17/07-2019). Диагноз – Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. 40% ПДЕ уменьшенной длительности и сниженной амплитуды

Заключение: Убедительные ЭНМГ признаки умеренного первично мышечного поражения с умеренной активностью текущего процесса в виде потенциалов фибрилляций, положительных острых волн в проксимальных мышцах рук и ног на момент исследования. Изменения более выражены в нижних конечностях.

Амплитуды вызванной активности с проксимальных мышц верхних и нижних конечностей снижены.

Признаков поражения периферических нервов, мотонейронов спинного мозга не выявлено.

Дополнительно у больного выявлено повышение уровня КФК в 45 раз — 10378 Ед/л (при референсных значениях до 228 Ед/л). Это стало основанием для поиска заболеваний, ассоциированных с наследственными формами ПМД.

Заключение МРТ мышц нижних конечностей: картина диффузной жировой дистрофии мышц бедер и голени с преимущественным поражением задней группы голени, МР картина соответствует мышечной дистрофии.

Молекулярно-генетическое заключение: методом MLPA проведен поиск делеций/дупликаций экзонов 1-79 гена DMD. В результате анализа обнаружена делеция экзонов 42-45 гена DMD в гемозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания, что характерно для клинической формы заболевания — миодистрофии Дюшенна. Тип наследования X-сцепленный рецессивный.

Проведенное ЭНМГ-исследование показало, что сохранность СПИс, СПИм и амплитуда сенсорного ответа у пациента с ПМД Дюшенна в норме, что позволяет исключить возможный вариант иммуноопосредованной ПНП с проксимальной слабостью. Единственным и значимым измененным ЭНМГ показателем явилось снижение амплитуды М-ответа проксимальных мышц конечностей НГН ($VB < 3,9\text{ мВ}$; $RF < 3,8\text{ мВ}$). Этот показатель достаточно легко и быстро был получен у ребенка и позволил на втором этапе исследования провести направленное исследование игольчатым электродом мышц со средней степенью поражения, т.е. проксимальных, амплитуда которых значимо снижалась. Анализ ПДЕ позволил подтвердить первично-мышечный характер поражения и наличие активности стадии дистрофического процесса мышц, что исключало иной генез проксимальной мышечной слабости: переднероговое поражение и непрогрессирующую врожденную миопатию. Таким образом, ЭНМГ исследование позволило определить первично-мышечный уровень поражения, что невозможно было сделать на основании только клинических данных. Это послужило основанием для дальнейшего целенаправленного анализа КФК, МРТ мышц и молекулярно-генетического исследования, которые и определили нозологическую принадлежность данной патологии.

Для скринингового ЭНМГ обследования пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией с целью минимизации количества учитываемых ЭНМГ критериев целесообразно использовать амплитуду М-ответа в связи со снижением этих значений ниже нормативных показателей с m.VV и m.RF, также показатель количества выявленных мелких ПДЕ, патологическое значение которого составляет более 15%. Данные ЭНМГ критерии можно использовать при выявлении первично-мышечного поражения, чтобы сузить круг дифференциально-диагностического поиска для проведения дальнейшего молекулярно-генетического исследования, назначения адекватной терапии и улучшения качества жизни больного ребенка.

3.4 Клинико-неврологические и электронейромиографические критерии при СМА

В анализируемую подгруппу с СМА 1 и 2 типов вошли 36 детей, средний возраст которых на момент обращения на ЭНМГ-исследования составил 1 год 6 месяцев \pm 1 год 3 месяца. В подгруппу больных с СМА 1 типа вошли 15 детей (42%); средний возраст составил 3 месяца \pm 2 месяца. В подгруппу больных с СМА 2 типа вошел 21 ребенок (58%); средний возраст составил 2 года 4 месяца \pm 11 месяцев.

Основанием для направления неврологами на ЭНМГ-исследование в подгруппе больных с СМА 1 типа были: «синдром вялого ребенка» (40%), спинальная мышечная атрофия (40%), последствие перинатального поражения ЦНС (6,7%), синдром мышечной гипотонии (13,3%).

В подгруппе больных с СМА 2 типа основной направительный диагноз на ЭНМГ исследование был: миопатия (38%), атонически-астатическая форма ДЦП (33,3%), синдром мышечной гипотонии (19%), СМА (9,5%).

До направления на электронейромиографическую диагностику дополнительные исследования, такие как МРТ, УЗИ мышц, биопсия мышц и генетическое тестирование пациентам не проводились. Показатели КФК, АЛТ, АСТ не

превышали нормативные значения. При кардиологическом обследовании пациентов с СМА 1 и 2 типов не выявлено ни клинических, ни инструментальных признаков кардиомиопатии. Наследственный анамнез у всех пациентов был неотягощен.

В подгруппе больных с СМА 1 типа начало клинических проявлений у большинства детей отмечалось с самого рождения. ЭНМГ-исследование проводили на разных сроках заболевания, от месяца до 5-6 месяцев. Беременность у матерей протекала без осложнений, но в 9 (60%) случаях имелись указания на недостаточную активность шевеления плода. 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 подкожножирового 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 большинства 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 клинико-неврологические показатели пациентов с СМА1 и СМА2 типов представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14–Клинические и неврологические показатели у детей грудного и раннего детского возраста со спинальной мышечной атрофией 1 типа

Основные анализируемые параметры	СМА 1 тип (n=15) Абс. (%)
Диффузная умеренная мышечная гипотония	7 (46,7)
Диффузная выраженная мышечная гипотония	8 (53,3)
Снижение общей двигательной активности	15 (100)
Умеренное снижение мышечной силы	7 (46,7)
Выраженное снижение мышечной силы	8 (53,3)
Умеренная задержка моторного развития	7 (46,7)
Выраженная задержка моторного развития	8 (53,3)
Снижение коленных сухожильных рефлексов	4 (26,7)
Отсутствие коленных сухожильных рефлексов	11 (73,3)
Гипотрофии мышц	3 (20)
Фасцикуляции языка	2 (13,3)
Осиплость голоса	5 (33,3)

Из таблицы видно, что основными клиническими проявлениями СМА 1 типа явились: генерализованная мышечная гипотония, снижение общей двигательной активности, специфическая поза «лягушки» у ребенка, снижение коленных рефлексов наблюдалось у 4 больных, у 11 пациентов коленные рефлексы отсутствовали, проксимальный тетрапарез, выраженный в нижних конечностях, гипотрофии мышц визуально наблюдались у 3 детей, слабый крик, вялое сосание, фасцикуляции языка отмечались у двоих детей (13,3%).

Таблица 15–Клинические и неврологические показатели у детей грудного и

раннего детского возраста со спинальной мышечной атрофией 2 типа

Основные анализируемые параметры	СМА 2 тип (n=21) Абс. (%)
Диффузная умеренная мышечная гипотония	15 (71,4)
Диффузная выраженная мышечная гипотония	6 (28,6)
Снижение общей двигательной активности	21 (100)
Умеренное снижение мышечной силы	15 (71,4)
Выраженное снижение мышечной силы	6 (28,6)
Умеренная задержка моторного развития	15 (71,4)
Выраженная задержка моторного развития	6 (28,6)
Снижение коленных сухожильных рефлексов	12 (57,1)
Отсутствие коленных сухожильных рефлексов	9 (42,9)
Гипотрофии мышц	8 (38)
Фасцикуляции языка	3 (14,3)
Осиплость голоса	0 (0)

Основными клиническими проявлениями СМА 2 типа явились: диффузная мышечная гипотония, снижение силы мышц и объема активных движений, гипотрофии мышц наблюдались у 8 детей, преимущественно в проксимальных отделах ног, коленные сухожильные рефлексы были снижены у 12 детей, отсутствовали у 9, в руках были снижены. Фасцикуляции языка отмечались у троих детей (14,3%). Контрактуры в коленных суставах наблюдались у 2 больных, как результат поздней диагностики, что диктует необходимость более раннего направления на ЭНМГ.

Все пациенты с СМА 1 и 2 типов, после ЭНМГ-исследования с подтверждением генерализованного переднерогового поражения спинного мозга были направлены на молекулярно-генетические исследования на предмет выявления мутации – гомозиготной делеции 7-8 экзонов гена SMN в хромосомном локусе 5q1 1.2-q13.3. У всех детей данной группы ДНК-диагностика подтвердила СМА Верднига-Гоффмана.

По данным стимуляционной ЭНМГ в подгруппе пациентов с СМА 1 и 2 типов средние значения СПИ по срединным, локтевым и большеберцовым нервам

были в пределах возрастной нормы. В таблице 16 представлена СПИ по двигательным волокнам периферических нервов у пациентов с СМА 1 типа, СМА 2 типа и группы контроля.

Таблица 16–Скорость проведения импульса по двигательным волокнам периферических нервов (м/с) у пациентов со спинальной мышечной атрофией 1 типа, 2 типа и 1-й контрольной группы (M± δ)

Нервы	Подгруппы обследованных			Достоверность различий		
	СМА 1 тип(n=15)	СМА 2 тип(n=21)	1-я контрольная группа(n=20)	P1	P2	P3
n.medianus	38±3,3	50,5±2,5	51,1±3,8	<0,0001	<0,0001	>0,05
n.ulnaris	40,3±3,5	9,6±3,02	50,9±2,8	<0,0001	<0,0001	>0,05
n.tibialis	32,2±2,5	8,6±2,06	46,5±3,1	<0,0001	<0,0001	<0,0001
n.peroneus profundus	38,6±3,7	44,2±3,6	50,7±2,7	<0,0001	<0,0001	<0,0001

В таблице представлены средние значения по подгруппам и их сигмальные отклонения.

Сокращения: СПИ- скорость проведения импульса; м/с- метров/секунду. P1- различия между СМА1 и СМА2; P2- различие между СМА1 и К; P3- различие между СМА2 и К.

СПИ по сенсорным волокнам n.medianus и амплитуда сенсорного ответа в группе пациентов с СМА 1 и СМА 2 типов была в пределах возрастной нормы. В таблице 17 представлена СПИ по сенсорным волокнам n.medianus и амплитуда S-ответов у пациентов с СМА 1 типа, СМА 2 типа и 1-й контрольной группы.

Таблица 17–Скорость проведения импульса по сенсорным волокнам n.medianus (м/с) и амплитуда S-ответа (мкВ) у пациентов со спинальной мышечной атрофией 1 типа, 2 типа и 1-й контрольной группы (M±δ).

Нервы	Подгруппы обследованных			Достоверность различий		
	СМА 1тип(n=15)	СМА 2тип(n=21)	1-я контрольная группа(n=20)	P1	P2	P3
СПИ n.medianus	41,5±2,9	53,8±3,1	52,2±3,2	<0,0001	<0,0001	>0,05
S-ответ n.medianus	19 ±4,7	26,4±4,6	24,9±5,2	<0,0001	<0,001	>0,05

В таблице представлены средние значения по группам и их сигмальные отклонения.

Сокращения: СПИ- скорость проведения импульса; м/с- метров/секунду, S-ответ – сенсорный ответ.P1-различия между СМА1 и СМА2; P2- различие между СМА1 и К; P3- различие между СМА2 и К

Выявлялось резкое снижение проксимальных и дистальных амплитуд М-ответов с рук и ног. Значимо снижались амплитуды М-ответов, что отражало степень гибели мотонейронов. В таблице 18 представлены амплитуды моторных ответов с проксимальных и дистальных мышц в верхних и нижних конечностях.

Таблица 18 – Амплитуды М-ответа (мВ) у пациентов со спинальной мышечной атрофией 1 типа, 2 типа и 1-й контрольной группы (M±δ)

Мышцы	Подгруппы обследованных			Достоверность различий		
	СМА1тип (n=15)	СМА2тип (n=21)	1-я контрольная группа(n=20)	P1	P2	P3
m.biceps brachii	1,1±0,4	1,5±0,5	5,6± 2	<0,01	<0,0001	<0,0001

m.abd.digi minimi	2,2±0,9	3,3±0,8	6,9±1,5	<0,0001	<0,0001	<0,0001
m.rectus femoris	0,01±0,03	0,99±0,99	6,8±1,1	<0,0001	<0,0001	<0,0001
m.abductor hallucis	0,5±0,4	3,2±2,7	9,4±2,2	<0,001	<0,0001	<0,0001

В таблице представлены средние значения по группам и их сигмальные отклонения.

Сокращения: мВ – милливольт. P1-различия между СМА1 и СМА2; P2-различия между СМА1 и К; P3- различия между СМА2 и К

Из таблицы видно, что сохранность СПИ исключало полинейропатию. Выраженное снижение амплитуды М-ответов проксимальных и дистальных М-ответов при СМА 1 типа, при СМА 2 типа достоверно снижались амплитуды проксимальных ответов. Резкое снижение максимальных амплитуд М-ответов с проксимальных и дистальных мышц верхних и нижних конечностей свидетельствовало об уменьшении функционирующего объема мышечной массы в результате утраты адекватного нейротрофического контроля со стороны спинальных мотонейронов. Распределение падения амплитуд в мышцах конечностей и степень выраженности снижения однозначно указывало на нервно-мышечное заболевание – СМА или миопатию, что требовало проведение игольчатой ЭМГ.

Выбор мышцы для исследования игольчатым электродом определялся необходимостью минимизации числа обследования мышц и средней степенью поражения, что позволяло выявить значимые изменения мышечной активности, в то время как проксимальные мышцы могли быть полностью атрофированы. Определиться в этом помогали данные стимуляционной ЭМГ, в частности амплитуды М-ответов.

При игольчатой ЭМГ в подгруппе пациентов с СМА 1 и 2 типов анализ ПДЕ проводился в дистальной мышце ноги – m.tibialis anterior, так как в проксимальных

мышцах ПДЕ можно не зарегистрировать из-за полной атрофии мышц. У всех пациентов с СМА 1 и 2 типов зарегистрированы ПДЕ увеличенной длительности и амплитуды. В таблице 19 представлены результаты анализа ПДЕ и интерференционной ЭМГ с *m.tibialis anterior* у пациентов с СМА 1 и СМА 2 типов.

Таблица 19–Результаты анализа потенциала двигательной единицы и интерференционной электронной миографии с *m.tibialis anterior* у пациентов со спинальной мышечной атрофией 1, 2 типов

Показатели иЭМГ	СМА 1 тип (n=15)	СМА 2 тип (n=21)	P1
% крупных ПДЕ (мс)	19,2±2,1	36,7±15,2	0,0001
Максимальная амплитуда ПДЕ (мкВ)	2250±2188	5466±3781	0,0001
Максимальная амплитуда интерференционной ЭМГ (мВ)	2,3±2,3	5,8±4,2	0,0001
Частота пересечения изолинии интерференционной ЭМГ	4,7±3,8	16±9,4	0,0001

В таблице представлены средние значения по группам и их сигмальные отклонения.

Сокращения: мкВ – микровольт; мВ – милливольт; мс- миллисекунды. P1- различия между СМА1 и СМА2

Спонтанная (денервационная) активность была представлена потенциалами фасцикуляций, потенциалами фибрилляций и положительными острыми волнами в *m.tibialis anterior*. ПФЦ выявлялись у половины обследованных больных, также ПФ и ПОВ регистрировались с высоким постоянством.

Таким образом, сохранность сенсорной и моторной СПИ, снижение амплитуд проксимальных и дистальных М-ответов и наличие нейрогенно измененных ПДЕ являются важными диагностическими параметрами, которые в первую очередь должны быть использованы в диагностическом алгоритме ЭНМГ-диагностики СМА. Патогенетическая терапия пациентов с СМА 1 и 2 типов включала применение препарата нусинерсен. Симптоматическая медика-

ментозная терапия включала применение: кальция глюканата и колекальциферола, бисфосфонатов, ингибиторов протонного насоса, комбинированных бронходилатирующих средств, антибиотикотерапии, диетотерапию, респираторную поддержку.

Ниже представлен клинический пример ребенка, который первоначально наблюдался и лечился с диагнозом: последствие перинатального поражения ЦНС, синдром мышечной гипотонии. Однако ЭНМГ-исследование позволило не только уточнить, но и изменить данный диагноз.

Больной М., направлен на ЭНМГ-исследование в возрасте 2г. 1 месяц (мед/карта 01/02-2017) с диагнозом: Последствие перинатального поражения ЦНС в виде синдрома мышечной гипотонии.

Из анамнеза: ребенок родился от 2-й беременности, 2 родов. Беременность протекала с токсикозом в первом триместре. Жалоб на недостаточную активность шевеления плода не было. Роды срочные, физиологические в головном предлежании. Родился с массой 3600 г., длиной 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Выписан из роддома на 5 сутки. Прививки не проводились из-за отказа матери. Наследственный анамнез: родители здоровы.

Двигательное развитие на первом году жизни: голову держит с 2,5 месяцев, сидит с 7,5 месяцев, стоит с поддержкой с года. На данный момент (2 г. 1 месяц) ребенок не ходит. По поводу перинатального поражения центральной нервной системы (ПП ЦНС), синдрома мышечной гипотонии назначался массаж, актовегин внутримышечно.

Неврологический статус: сознание ясное. Глазные щели D=S, движение глазных яблок в полном объеме, взгляд фиксирует хорошо, глотание не нарушено. При исследовании черепных нервов патологии не выявлено. Патологических рефлексов нет. Опора на ноги снижена. Объем активных движений ограничен. Генерализованная мышечная гипотония. Выраженное снижение силы мышц в нижних конечностях с преобладанием в проксимальных отделах ног; в проксимальных и дистальных отделах верхних конечностей мышечная сила

снижена умеренно. Сухожильные рефлексy с рук умеренно снижены, коленные резко снижены, ахилловы снижены. Сидит уверенно, стоит с поддержкой, не ходит. Расстройств чувствительности не было. Психическое развитие соответствовало возрасту.

Данные электронейромиографического исследования:

При исследовании двигательных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей СПИ соответствовала нижней границе возрастных значений и составила: n.medianus - 48 м/с; n.ulnaris – 47м/с; n.tibialis – 38 м/с; n.peroneus profundus – 45 м/с.

Амплитуды проксимальных и дистальных моторных ответов были снижены и составили: m.biceps brachii – 2 мВ; m.abductor digiti minimi – 4,1 мВ; m.rectus femoris – 0,4 мВ; m.abductor hallucis – 2,1 мВ (Рисунок 21-22).

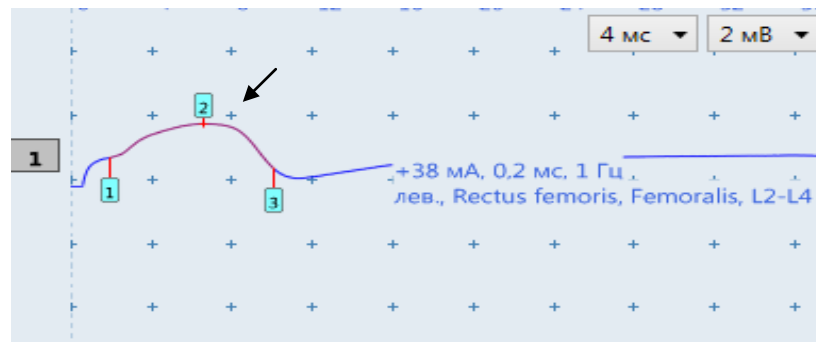


Рисунок 21–Амплитуда М-ответа m.rectus femoris слева у пациента М., 2 года 1месяц (мед/карта 01/02-2017). Диагноз – Спинальная мышечная атрофия, 2 тип. Амплитуда М-ответа снижена- 1,1 мВ

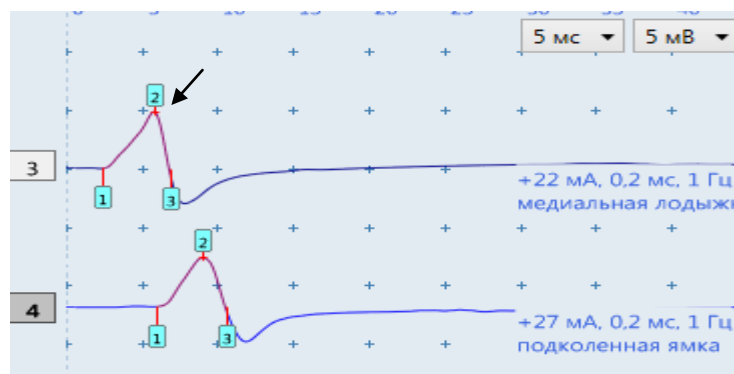


Рисунок 22—Амплитуда М-ответа *m.abductor hallucis* справа у пациента М., 2 года 1месяц (мед/карта 01/02-2017). Диагноз – Спинальная мышечная атрофия, 2 тип. Амплитуда М-ответа снижена – 4,9 мВ

Скорость проведения импульса по сенсорным волокнам срединного нерва была в пределах нормы –53м/с. Амплитуда сенсорного потенциала составила 24 мкВ(норма).

При игольчатой ЭМГ передней большеберцовой мышцы в покое спонтанная активность не регистрировалась. При произвольной активации средняя длительность ПДЕ была увеличена на 19%. Средняя амплитуда ПДЕ была повышена и составила 2950мкВ. Максимальная амплитуда ПДЕ была повышена и составила 5350мкВ (Рисунок 23). Процент полифазных ПДЕ не превышал 15%. Интерференционная ЭМГ редуцированная, амплитуда повышена до 5-6 мВ (Рисунок 24-25).

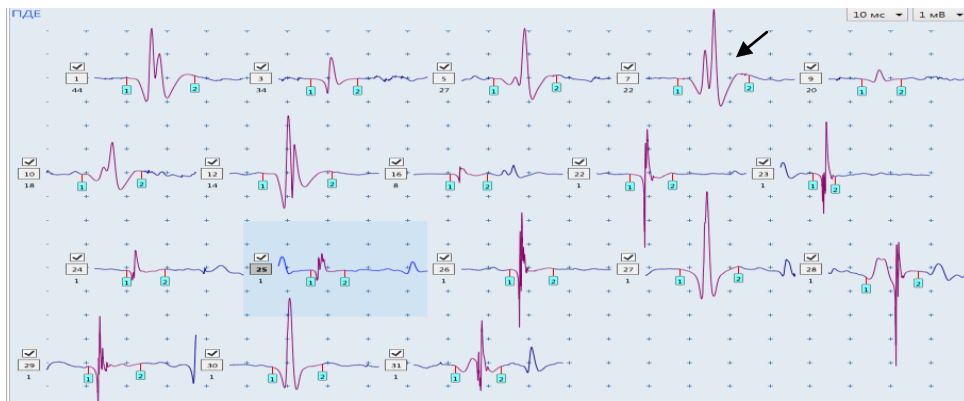


Рисунок 23—Выделенные ПДЕ при исследовании *m.tibialis anterior* слева у пациента М., 2 года 1месяц (мед/карта 01/02-2017). Диагноз – Спинальная мышечная атрофия Верднига-Гоффмана, 2 тип. Доминируют ПДЕ резко увеличенной длительности и амплитуды

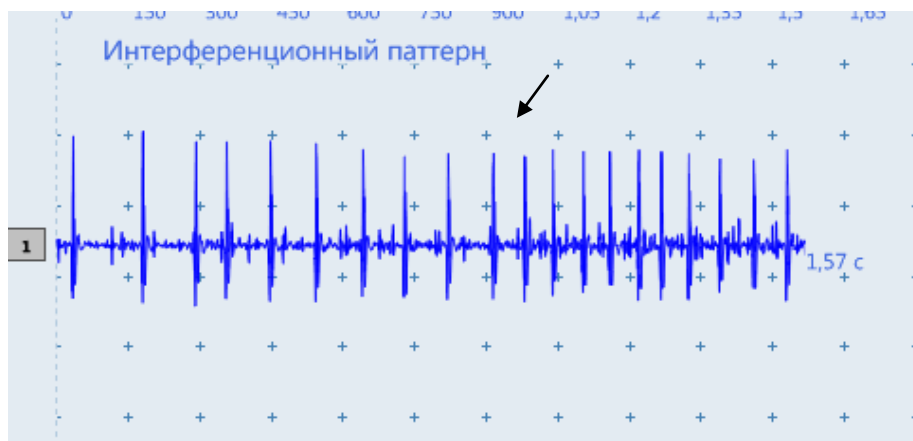


Рисунок 24–Интерференционный паттерн игольчатой ЭМГ при исследовании передней большеберцовой мышцы у пациента М., 2 года 1 месяц (мед/карта 01/02-2017). Диагноз – Спинальная мышечная атрофия Верднига-Гоффманна, 2 тип

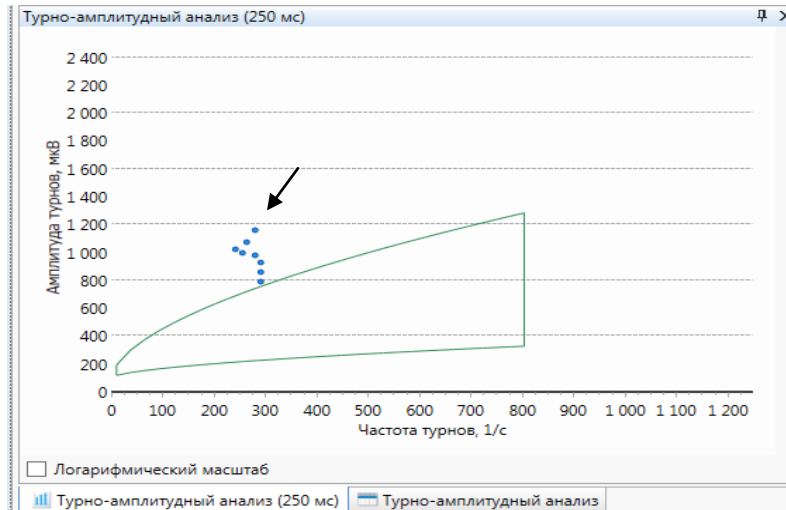


Рисунок 25–Зависимость между числом турнов и их средней амплитудой при исследовании передней большеберцовой мышцы у пациента М., 2 года 1 месяца (мед/карта 01/02-2017). Диагноз – Спинальная мышечная атрофия Верднига-Гоффманна, 2 тип. "Облако" смещено вправо и вверх, что указывает на уменьшение числа турнов и увеличение средней амплитуды

При игольчатой ЭМГ дельтовидной мышцы справа в покое выявлялась умеренная спонтанная (денервационная) активность (ПФ, ПОВ). При анализе ПДЕ средняя длительность была увеличена на 25%. Средняя амплитуда ПДЕ была повышена и составила 3100 мкВ. Максимальная амплитуда ПДЕ была резко повышена и составила 6700 мкВ. Процент полифазных ПДЕ не превышал 15%.

При игольчатой ЭМГ прямой мышцы бедра слева в покое выявлялась умеренная спонтанная (денервационная) активность (ПФ, ПОВ). При анализе ПДЕ средняя длительность была увеличена на 27%. Средняя амплитуда ПДЕ повышена и составила 2750 мкВ. Максимальная амплитуда ПДЕ повышена и составила 4350 мкВ. Процент полифазных ПДЕ не превышал 15%.

Заключение: Определяются ЭНМГ признаки выраженного генерализован-

ного поражения тел мотонейронов спинного мозга на уровне шейного и поясничного утолщений с умеренной активностью денервационного процесса в виде потенциалов фибрилляций, положительных острых волн в проксимальных мышцах рук и ног.

Выраженное снижение амплитуд мышечной активности с преобладанием в проксимальных отделах нижних конечностей.

Заключение молекулярно-генетического исследования: зарегистрирована делеция экзонов 7-8 гена SMN1 в гомозиготном состоянии.

Спустя 9 месяцев в неврологическом статусе отмечалось ухудшение, связанное с нарастанием слабости в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей. Сила в проксимальных отделах верхних конечностей была умеренно снижена, в проксимальных отделах нижних конечностей наблюдалось выраженное снижение. Коленные рефлексy отсутствовали. Наблюдались гипотрофии мышц ног. Пациент не стоял, сидел с поддержкой.

Проведенное ЭНМГ-исследование выявило поражение мотонейронов спинного мозга, распространенное как в поясничном, так и в шейном утолщениях, что в сопоставлении с клинико-неврологической картиной позволяло диагностировать спинальную мышечную атрофию Верднига-Гоффманна.

Таким образом, основными патогномичными ЭНМГ критериями поражения мотонейронов спинного мозга явились: сохранность сенсорной и моторной СПИ, резкое снижение амплитуд проксимальных и дистальных М-ответов, вплоть до полного отсутствия в проксимальных отделах нижних конечностей и наличие нейрогенно измененных ПДЕ, что позволило надежно дифференцировать СМГ, вследствие нейронального поражения.

3.5 Клинико-неврологические и электронейромиографические критерии при ПНП

Клинико-ЭНМГ-исследование проведено у 17 пациентов с СМГ, обусловленной ПНП, из которых наибольшая численность была в подгруппе с

демиелинизирующей ПНП ШМТ1 типа – 8 детей. В подгруппе с ШМТ3 типа с выраженной демиелинизацией было 3 пациента, в подгруппе с ШМТ2 типа под наблюдением находилось 2 пациента, с ХВДП - 4 ребенка.

Основанием для направления на ЭНМГ-исследование детей, у которых была выявлена полинейропатия, явились: «мышечная гипотония», следствие перинатального поражения ЦНС с двигательными нарушениями, атонически-астатическая форма ДЦП. МРТ и генетическое исследование пациентам до направления на ЭНМГ не проводились.

Показатели КФК, АЛТ, АСТ не превышали нормальных значений. Остро возникающие вялые парезы с СМГ исключались из исследования, так как рассматривались как синдром Гийена-Барре.

В соматическом статусе у пациентов данной подгруппы – кожные покровы чистые, обычной окраски. Лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритм правильный. Перкуторно границы сердца и легких не увеличены. Эхокардиографических и ЭКГ признаков кардиомиопатии не выявлено. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка при пальпации не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный.

В проведенном исследовании целью направления на ЭНМГ-диагностику при СМГ у детей с подозрением на ПНП были: (1) выявить наличие невралного поражения, т.е. снижение амплитуд и скоростей проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам нервов (2) показать диффузный (распространенный) тип поражения нервов, характерный для ПНП, (3) высказать предположение о возможном генезе ПНП, основываясь на степени снижения СПИ, терминальной латентности, развитии блоков и дисперсии невралного проведения. Учитывая методические трудности ЭНМГ-диагностики у детей раннего возраста, ограниченность времени исследования, необходимость использования отличной от взрослой нормативной базы данных детского возраста, поиск наиболее информативных, скрининговых, надежных ЭНМГ показателей, для констатации ПНП, оценки степени выраженности изменений, формирования алгоритма

клинико-ЭНМГ-диагностики представлял непростую задачу в проведенном исследовании.

В клинической картине пациентов с ХВДП, ШМТ 2 типа, ШМТ 3 типа и, в меньшей степени, с ШМТ 1 типа отмечались различные нарушения в двигательной сфере: диффузная мышечная гипотония, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов; признаки дистального пареза, а в группе ХВДП также проксимальные парезы; ЗМР; задержка формирования самостоятельной ходьбы; нарушения походки. Основная клиническая характеристика больныхс ПНП представлена в таблице 9.

Таблица 9—Основные клинико-неврологические показатели у детей раннего возраста с полинейропатией (абс. знач.)

Основные анализируемые параметры	Пациенты с ПНП (n=17) Абс.(%)
Диффузная мышечная гипотония	17 (100)
Гипо-арефлексия на нижних конечностях	17 (100)
Гипо-арефлексия на верхних конечностях	13 (76,5)
Парез нижних конечностей	11 (64,7)
Парез верхних конечностей	6 (35,3)
ЗМР	10 (58,8)
Нарушение походки	9 (52,9)

По сравнению с достаточно единообразными клиническими проявлениями при ПНП у детей ЭНМГ показатели имели широкий спектр изменений, включая снижение амплитуд моторных и сенсорных ответов, СПИ, повышение ТЛ, длительности и фазности М-ответов (Таблицы 9-12).

Важной нейрофизиологической особенностью при демиелинизирующих ПНП как наследственных, так и воспалительных является снижение амплитуд моторных ответов (М-ответов), что в классическом варианте характерно для ПНП с аксональным характером поражения. Однако у всех обследованных 15 пациентов с ДПНП амплитуда М-ответа была снижена в дистальных мышцах, с

преобладанием снижения в *m.extens.digit.brevis* на 99-96% в группе ШМТ3, составив 0,05-0,2 мВ. В группе с аксональным характером поражения (ШМТ 2 типа) снижение амплитуды было достаточно значимым, но не было столь драматичным – на 83% и составило 0,8 мВ. Выраженное падение амплитуды М-ответа в группе ШМТ3 не было обусловлено вторичным аксональным поражением и гибелью нервных волокон, а связано с падением их возбудимости, что иллюстрирует пример исследования моторной СПИ ребенка 3 лет с диагнозом ПНП ШМТ 3 типа (Рисунок 14).

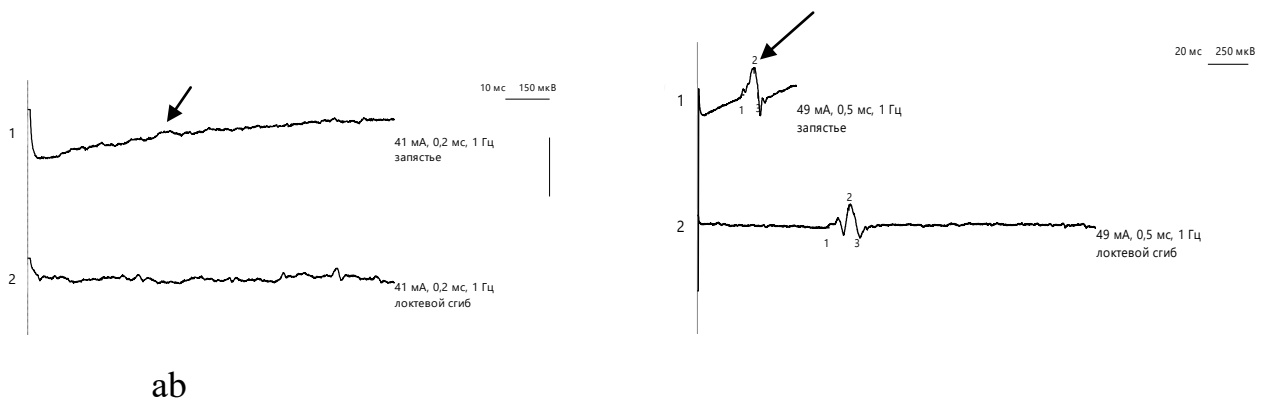


Рисунок 14 – Амплитуда М-ответа *m.abductor pollicis brevis*: выраженная стимуляция тока (41 мА и 0,2 мс) не вызывает ответа мышцы (а); чрезмерная стимуляция тока (49 мА и 0,5 мс) позволяет зарегистрировать М-ответ (b). Пациент Н., 3 г.(мед/карта 10/05-2018). Диагноз ПНП ШМТ 3 типа

В подгруппе с ХВДП также имело место выраженное снижение амплитуды М-ответа – до 0,5 мВ. Менее значимое снижение амплитуды отмечалось у больных в группе с ШМТ 1 типа, составив в среднем 2,2 мВ, при нормативном значении в группе контроля – 4,5 мВ.

Наследственная мото-сенсорная нейропатия Шарко-Мари-Тус 1 типа была представлена 8 пациентами (6 девочек и 2 мальчика) в возрасте от 1 г. 9 мес. до 3 лет 2 мес. (среднее значение – 2 г. 8 м.). В неврологическом статусе детей отмечалась легкая мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов на верхних конечностях и отсутствие ахилловых рефлексов, легкий парез стоп и

гипотрофия передней группы мышц голени, легкая слабость мышц голени, у двух детей степпаж при ходьбе, частые падения.

Незначительную деформацию стоп имели пятеро детей. Расстройство чувствительности по типу носков выявлено у 1 ребенка. Только у троих пациентов направительный диагноз был полинейропатия, у остальных СМГ, ДЦП, нервно-мышечное заболевание.

Основные ЭНМГ критерии ШМТ 1 типа представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Основные электронейромиографические показатели у детей раннего возраста с Шарко-Мари-Тус 1 типа и 1-й контрольной группы ($M \pm \delta$)

Основные анализируемые параметры	ШМТ 1 типа (n=8)	1-я контрольная группа (n=20)	P
СПИм n.peroneus (м/с)	16,2	50,7±2,7	<0,05
СПИм n.medianus (м/с)	20,7	51,1±3,8	<0,05
Ампл М-ответа EDB (мВ)	2,2	4,5±1,2	<0,05
Ампл М-ответа APB (мВ)	3,5	5,5±1,9	>0,05
ТЛ М-ответа EDB (мс)	7,0	1,8±0,3	<0,05
Длит дист. М-ответа EDB (мс)	6,3	3,7±0,4	<0,05
Длит прокс. М-ответа EDB (мс)	7,9	4,0±0,5	<0,05
Число фаз дист М-ответа EDB (ед.)	2	2,0±0	>0,05
Амп S-ответа n.medianus (мкВ)	1,6	24,9±5,2	<0,05
СПИС n.medianus (м/с)	27,7	52,2±3,2	<0,05

При ЭНМГ-исследовании выявилось умеренное снижение СПИ по срединному нерву от 14 до 30 м/с ($M=20,7$ м/с) и малоберцовому нерву от 11 до 22 м/с ($M=16,2$ м/с), что соответствовало демиелинизирующему характеру поражения в соответствии с нормативным критерием НГН – 30 м/с и 27 м/с для соответствующих нервов. Терминальная латентность была значимо повышена (7,0 мс) и превышала НГН в 3 раза. Амплитуда М-ответов для ADM была в норме (3,5 мВ) и легко снижена для EDB (2,2 мВ), что характерно для ШМТ 1 типа, с учетом незначительного стажа заболевания. На отсутствие нейрогенных

изменений указывали нормальные параметры длительности и амплитуда ПДЕ m.tibialis anterior у 7 пациентов, кроме одного, у которого отмечались незначительное повышение длительности ПДЕ и максимальное повышение амплитуды ПДЕ до 2,9 мВ. На отсутствие дисперсии указывала двухфазная форма М-ответа, также отсутствовали блоки проведения, не характерные для ШМТ 1 типа.

Типичное проявление наследственной моторно-сенсорной нейропатии 1 типа иллюстрирует клинический пример 1 ребенка 1 г. 11 мес.

Пациентка З., 1 г. 11 мес. (мед/карта 15/01-2019) была направлена на ЭНМГ-исследование с диагнозом ДЦП, атонически-астатическая форма.

Из анамнеза: ребенок от 1 беременности, 1 роды. Беременность протекала на фоне токсикоза. Роды срочные физиологические, в головном предлежании. Родилась с массой тела 3800 г., длиной 49 см. Акушерский анамнез неотягощен. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Брак родителей не родственник.

На первом году жизни отмечалась незначительная задержка моторного развития: голову держит с 2,5 месяцев, сидит с 6,5 месяцев, стоит с 11 месяцев, самостоятельно ходит с 1 года 2 месяцев. Мама отмечала, что ребенок часто спотыкается, падает, ходит неуверенно.

Неврологический статус: ребенок в сознании, в контакт вступает, эмоциональный, обращенную речь понимает. Интеллект по возрасту. Речь – отдельные слова (по возрасту). На момент осмотра общемозговых и менингеальных симптомов нет. При исследовании черепных нервов патологии не выявлено. Стигм дизэмбриогенеза не выявлено. Отмечалась легкая мышечная гипотония в верхних и нижних конечностях. Контрактур суставов нет. Сухожильные рефлексы с рук живые, коленные живые, ахилловы снижены, без четкой разности сторон. Патологические рефлексy не выявлены. Сила мышц в дистальных отделах нижних конечностей легко снижена. Сидит и стоит без поддержки. Ходит самостоятельно, неуверенно. Плоско-вальгусная деформация стоп. Расстройства поверхностной и глубокой чувствительности отчетливо

определить не удалось. Гипотрофий нет. Психическое и умственное развитие соответствовало возрасту.

По данным электронейромиографического исследования ведущим нарушением являлось значимое снижение скорости невральной проводимости: ниже 30 м/с. На стимуляцию срединного нерва амплитуда М-ответа *m. abductor pollicis brevis* была в норме – 4,7 мВ. Терминальная латентность умеренно повышена – 5,4 мс. Скорость проведения импульса (СПИ) по моторным волокнам резко снижена – 15,7 м/с. (Рисунок 15).

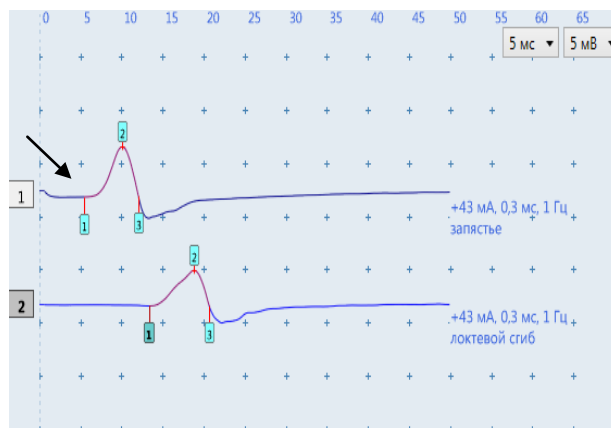


Рисунок 15 – Показатели моторной СПИ М-ответ *n. medianus* пациента З., 1 год 11 месяцев с НМСН 1А типа (мед/карта 15/01-2019). СПИ умеренно снижена -15,7 м/с. Терминальная латентность умеренно повышена – 5,4 мс.

Аналогичные данные отмечались для локтевого и большеберцового нервов. Для наиболее страдающего при НМСН 1 типа малоберцового нерва ЭНМГ показатели мало отличались от данных срединного нерва. Амплитуда М-ответа *m. extensor digitorum brevis* при стимуляции в дистальной точке не отличалась от нормы – 3,7 мВ, что характерно для демиелинизирующего характера поражения на начальных стадиях поражения. Терминальная латентность была повышена, а СПИ значительно снижена – 16 м/с.

Сенсорная СПИ по срединному нерву также была умеренно снижена – до 23 м/с (НГН – 34,4 м/с), как и амплитуда – до 11 мкВ (НГН – 17,1 мкВ).

При игольчатой ЭМГ передней большеберцовой мышцы выявлялось незначительное увеличение средней длительности ПДЕ – 17% (в норме до 12%),

максимальная амплитуда ПДЕ умеренно повышена и составила 2,9 мВ, что характеризовало начальный процесс вторичного аксонального поражения нервных волокон.

На основании полученных данных в заключении ЭНМГ констатировались признаки выраженного диффузного симметричного демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей.

На основании полученных данных неврологического и электрофизиологического обследования пациенту был поставлен предварительный клинический диагноз НМСН I типа, что явилось основанием для верификации патологии методом ДНК-диагностики, поиска мутации гена PMP 22. Результаты ДНК подтвердили у ребенка и мамы дупликацию гена в хромосоме 17, в области 17p11.2-p.12, приводящую к развитию НМСН IA-типа с аутосомно-доминантным типом наследования.

ЭНМГ-исследование у мамы ребенка показало наличие демиелинизирующего поражения сенсорных и моторных волокон периферических нервов. СПИ по срединному нерву составила 33 м/с, что ниже дифференциального критерия 38 м/с.

Таким образом, данные электрофизиологического обследования ребенка (снижение СПИ по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов верхних и нижних конечностей), направленной на ЭНМГ с диагнозом атонически-астатическая форма ДЦП позволили не только исключить и изменить диагноз, но и впервые диагностировать НМСН I A типа у ребенка и его мамы. Диагноз у пациента был подтвержден нейрофизиологически и генетически, и распознан в начальной стадии болезни.

Подгруппа ШМТ 3 типа в исследовании была представлена тремя девочками в возрасте 8 мес.-3 г. 4 мес. У всех отмечалась мышечная гипотония, гипорефлексия на верхних и нижних конечностях, ЗМР. Легкий парез нижних конечностей был у одного пациента. Характерным симптомом у всех детей с ПНП

ШМТ 3 типа было нарушение походки в виде выраженной атаксии, что требовало поддержки при ходьбе. До направления на ЭНМГ-исследование дети наблюдались с диагнозом СМГ, миопатия, наследственная ПНП.

Основные ЭНМГ критерии ШМТ 3 типа представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Основные электронейромиографические показатели у детей раннего возраста с Шарко-Мари-Тус 3 типа и 1-й контрольной группы ($M \pm \delta$)

Основные анализируемые параметры	ШМТ 3 типа (n=3)	1-я контрольная группа (n=20)	P
СПИм n.peroneus (м/с)	2,3	50,7±2,7	<0,05
СПИм n.medianus (м/с)	2,7	51,1±3,8	<0,05
Ампл М-ответа EDB (мВ)	0,1	4,5±1,2	<0,05
Ампл М-ответа APB (мВ)	0,3	5,5±1,9	<0,05
ТЛ М-ответа EDB (мс)	35,0	1,8±0,3	<0,05
Длит дист. М-ответа EDB (мс)	30,0	3,7±0,4	<0,05
Длит прокс. М-ответа EDB (мс)	38,0	4,0±0,5	<0,05
Число фаз дист М-ответа EDB (ед.)	5,7	2,0±0	<0,05
Амп S-ответа n.medianus (мкВ)	0	24,9±5,2	<0,05
СПИс n.medianus (м/с)	-	52,2±3,2	-

При ЭНМГ-исследовании сенсорные ответы отсутствовали, моторные ответы были значительно снижены (на 90-95%) как на верхних, так и на нижних конечностях, составляя 0,1-0,3 мВ. Однако наиболее значимым было драматическое снижение моторной СПИ – до 2-3,7 м/с, что требовало даже перенастройки эпохи регистрации сигналов на мониторе ЭМГ аппарата для визуализации проксимальных М-ответов и F-волн. Соответственно низкой СПИ значительное повышение имела терминальная

латентность М-ответа, составив в среднем 35 мс (в группе контроля 1,8 мс). Также значительно была повышена длительность дистального и, в большей степени, проксимального М-ответа, составив 38 мс (в группе контроля – 4,0 мс). Форма М-ответа имела полифазный характер, составив в среднем 5,7 фаз для дистального ответа. Полученный минимальной амплитуды сенсорный ответ с лучевого нерва, равной 1,2 мкВ, позволил рассчитать сенсорную СПИ, которая составила 3,7 м/с. Таким образом, для ШМТ 3 типа патогномичным показателем была чрезвычайно низкая СПИ как по моторным, так и по сенсорным волокнам, составив в 3-х наблюдавшихся случаях менее 5 м/с. Одного этого показателя было достаточно для установления низкомиелинизированной форма НМСН ШМТ 3 или 4 типов, что требовало, однако, дальнейшей генетической и биохимической диагностики.

Типичные клинические и ЭНМГ проявления ШМТ 3 типа иллюстрирует пример пациента Н., 8 месяцев (мед/карта 10/05-2018), направленного на ЭНМГ-исследование с диагнозом синдром мышечной гипотонии.

Из анамнеза: ребенок с неотягощенным акушерским анамнезом. Брак родителей не родственник. Родители здоровы.

Двигательное развитие на первом году жизни с незначительной задержкой: голову держит с 2,5 месяцев, самостоятельно не сидит, только с поддержкой.

В мае 2018 г. в возрасте 8 месяцев впервые был направлен на ЭНМГ-исследование с диагнозом мышечная гипотония. В неврологическом статусе диффузное снижение мышечного тонуса, преимущественно в нижних конечностях. Сухожильные рефлексy снижены, сила мышц в конечностях легко снижена.

По результатам ЭНМГ были выявлены признаки выраженного демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей со снижением моторной СПИ до 2-2,4 м/с. Амплитуда М-ответа с верхних конечностей составила 0,4 мВ, с нижних – 0,06 мВ, терминальная латентность значительно повышена – до 15 и 19 мс соответственно. В ЭНМГ заключении констатирована наследственная мотосенсорная полинейропатия Шарко-Мари-Тус.

18.01.2021 г. в возрасте 3 года 4 месяца ребенок повторно направлен на ЭНМГ-

диагностику. На этот период беспокоила слабость в ногах, невозможность самостоятельно стоять и ходить. Ребенок мог передвигаться только с посторонней помощью, походка с грубой атаксией.

В неврологическом статусе: ребенок в сознании, интеллект по возрасту. На момент осмотра общемозговых и менингеальных симптомов нет. При исследовании черепных нервов патологии не выявлено. Отмечалась умеренная мышечная гипотония в верхних и, в большей степени, в нижних конечностях. Контрактур суставов нет. Сухожильные рефлексы с рук снижены, коленные также снижены, ахилловы не вызываются. Патологические рефлексы не выявлены. Сила мышц в дистальных отделах нижних конечностей легко снижена. Сидит без поддержки. Самостоятельно не ходит и не стоит, только с поддержкой. Четко определить расстройства поверхностной и глубокой чувствительности не удалось. Легкая гипотрофия мышц нижних конечностей и плоско-вальгусная деформация стоп (Рисунок 16).



Рисунок 16–Легкая гипотрофии мышц нижних конечностей (длинная стрелка) и плоско-вальгусная деформация стоп (короткая стрелка) у пациентки Н., 3 года 4 месяца(мед/карта 10/05-2018) с болезнью Дежерин-Сотта

При ходьбе с поддержкой отмечается выраженная сенситивная атаксия (Рисунок 17).



a.



b.

Рисунок 17–Пациент Н., 3 г. 4 м. (мед/карта 10/05-2018). Диагноз ПНП ШМГ 3 типа (болезнь Дежерина-Сотта). Кадры походки, демонстрирующие нарушение равновесия(a,b), неадекватные размахивающие движения рук и ног при ходьбе с поддержкой взрослого

При повторном ЭНМГ-исследовании от 18.01.2021 г. также оставалось значительное снижение амплитуд М-ответов: 0,1 мВ для *m.abductor pollicis brevis* и *m.abductor hallucis*. Терминальная латентность умеренно повысилась и соответственно – 22 и 27 мс, что можно объяснить увеличением роста девочки. Моторная СПИ оставалась грубо сниженной – 2,7 и 2,8 м/с для срединного и большеберцового нервов соответственно. (Рисунок 18).

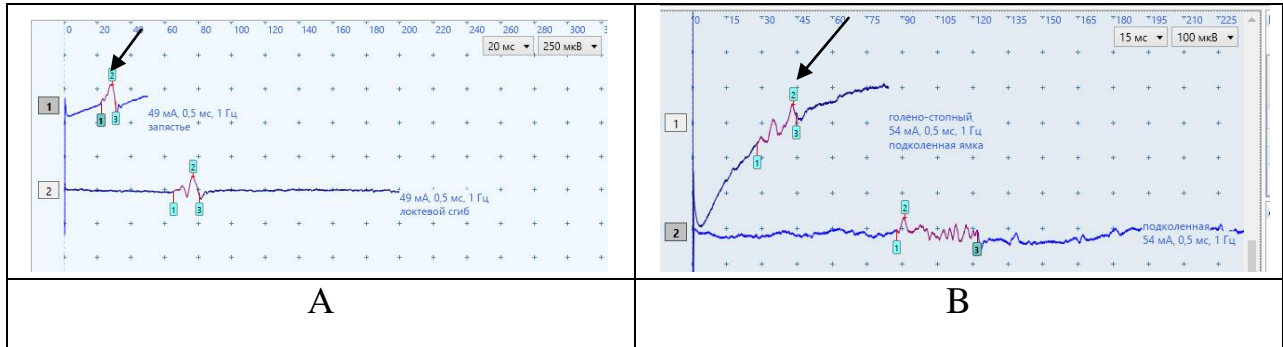


Рисунок 18—Моторная СПИ у пациента Н., 3 года 4 месяца (мед/карта 10/05-2018) с болезнью Дежерин-Сотта. М-ответ с *m.abductor pollicis brevis* резко снижен до 0,1 мВ, СПИ по срединному нерву резко снижена - 2,7м/с (а); М-ответ с *m.abductor hallucis* резко снижен до 0,1 мВ, СПИ по большеберцовому нерву резко снижена - 2,8 м/с (b)

При исследовании сенсорных ответов с нижних и верхних конечностей низкоамплитудный потенциал удалось зарегистрировать только с лучевого нерва – 1,2 мкВ, сенсорная СПИ по лучевому нерву составила всего 3,7 м/с.

При игольчатой ЭМГ передней большеберцовой мышцы выявлялось незначительное увеличение средней длительности ПДЕ – до 12%. Максимальная амплитуда ПДЕ была повышена до 3,7 мВ мкВ. Спонтанная активность не регистрировалась.

Заключение ЭНМГ: признаки выраженного генерализованного симметричного демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей.

По данным УЗИ периферических нервов выявлено: признаки утолщения в два раза выше нормы проксимальных участков периферических нервов верхних и нижних конечностей (плечевое сплетение, срединные и локтевые нервы на уровне плеча, а также седалищный нерв на уровне нижней трети бедра). Отмечалось увеличение отдельных внутриствольных фасцикул утолщенных нервов.

Учитывая наличие СМГ, атактически-астатический синдром, данные электрофизиологического обследования (резкое снижение СПИ по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов верхних и нижних конечностей), утолщение нервных стволов по УЗИ-исследованию пациенту был выставлен

диагноз болезни Дежерин-Сотта (НМСН III типа), что было подтверждено мутацией в гене *MPZ* при молекулярно-генетическом исследовании.

В подгруппе ХВДП под наблюдением находилось 2 девочки и 2 мальчика в возрасте от 1 г. 3 мес. до 3 лет. Синдром мышечной гипотонии в умеренной степени был у всех пациентов, как и диффузное снижение сухожильных рефлексов, задержка моторного развития отмечалась у двоих детей. Причиной направления на ЭНМГ-исследование была ПНП, НМЗ, СМГ.

Основные ЭНМГ критерии ХВДП представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Основные электронейромиографические показатели у детей раннего возраста с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и 1-й контрольной группы ($M \pm \delta$)

Основные анализируемые параметры	ХВДП (n=4)	1-я контрольная группа (n=20)	P
СПИм n.peroneus (м/с)	13,5	50,7±2,7	<0,05
СПИм n.medianus (м/с)	22,3	51,1±3,8	<0,05
Ампл М-ответа EDB (мВ)	0,5	4,5±1,2	<0,05
Ампл М-ответа APB (мВ)	4,5	5,5±1,9	>0,05
ТЛ М-ответа EDB (мс)	7,0	1,8±0,3	<0,05
Длит дист. М-ответа EDB (мс)	10,5	3,7±0,4	<0,05
Длит прокс. М-ответа EDB (мс)	25,5	4,0±0,5	<0,05
Число фаз дист М-ответа EDB (ед.)	5,5	2,0±0	<0,05
Амп S-ответа n.medianus (мкВ)	1,2	24,9±5,2	<0,05
СПИС n.medianus (м/с)	31	52,2±3,2	<0,05

При ЭНМГ-исследовании у троих детей зарегистрированы низкие сенсорные ответы амплитудой 1,2 мкВ и умеренное снижение СПИ 13 м/с (n.peroneus) и 22 м/с (n.medianus). Моторные ответы на нижних конечностях были значительно снижены (0,5 мВ), на верхних конечностях – в норме (4,5 мВ). Наиболее измененным показателем нарушенной проводимости была длительность проксимальных М-ответов m.extensor digit.br. – 25.5 мс (n.peroneus), которая в 6,3 раза превышала среднее нормативное значение (4,0 мс).

Также значительно была повышена терминальная латентность М-ответа, составив в среднем 7.0 мс (средняя норма 1,8 мс). Форма М-ответа имела полифазный характер, составив в среднем – 5,5 фаз для дистального ответа. Блок проведения по моторным волокнам срединного, либо большеберцового нервов был зарегистрирован у всех пациентов. Таким образом, для ХВДП патогномичным надежно выявляемым показателем было значительное повышение длительности проксимального М-ответа *m.extensor digitorum.br.* (>15 мс) при умеренном снижении СПИ как по моторным, так и по сенсорным волокнам (от 15 до 30 м/с по *n.medianus*). Этих двух опорных показателей в алгоритме ЭНМГ-обследования было достаточно для предварительного отнесения обследованных в группу ХВДП для дальнейшей комплексной диагностики, по результатам которой констатировалось утолщение нервных стволов и пучков плечевого сечения, отсутствие генетических маркеров, характерных для демиелинизирующей ПНП.

Клиническим примером хронической иммунноопосредованной ПНП является наблюдение пациента М., 3 года (мед/карта 03/12-2016). Ребенок от 1 беременности, 1 роды в 36 лет. Роды срочные Кесаревым сечением. Родился с массой тела 3160 г, длина тела 51 см. Акушерский анамнез не отягощен. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Двигательное развитие до 5 месяцев жизни без задержки. В 6 месяцев перенес респираторную инфекцию с последующим длительным (7 месяцев) субфебрилитетом. Самостоятельно стал сидеть с 1 г. 5 мес., ходить - с 1 г. 6 мес. Наблюдается у невролога, проходит реабилитационное лечение по поводу задержки моторного развития на органическом фоне. Стоит с поддержкой и ходит вдоль опоры до настоящего времени. В неврологическом статусе ЧН в норме, активные и пассивные движения в конечностях в полном объеме. Сила мышц в проксимальных и дистальных отделах верхних и нижних конечностей умеренно снижена, сухожильные рефлексy снижены в руках, ахилловы отсутствуют, легкая диффузная гипотрофия мышц (Рисунок 19). При целенаправленных движениях отмечается легкая интенция, в вертикальном положении отмечаются элементы астазии.

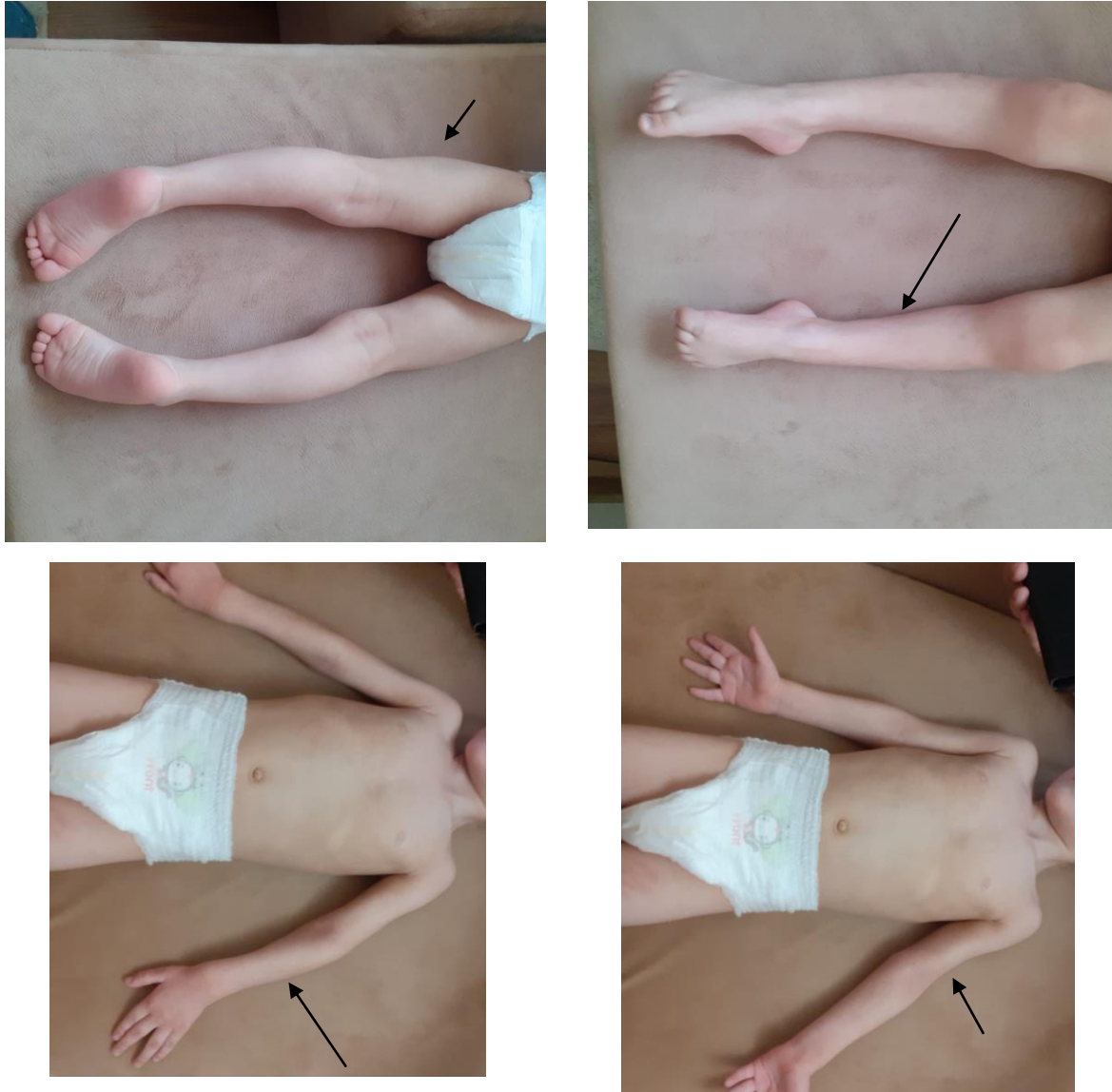


Рисунок 19—Пациент М., 3 года (мед/карта 03/12-2016). Диагноз ХВДП. Диффузная гипотрофия проксимальных (короткие стрелки) и дистальных (длинные стрелки) мышц верхних и нижних конечностей

Исследование МРТ в 2-летнем возрасте выявило признаки минимальных перивентрикулярных глиозных изменений. Минимальное расширение височных рогов. В возрасте 3 года направлен на ЭНМГ обследование для исключения нервно-мышечной патологии. ЭНМГ-исследование выявило отсутствие сенсорных ответов с нервов верхних и нижних конечностей, наличие блока проведения по срединному нерву, дисперсии неврального моторного проведения, падение амплитуды М-ответа большеберцовых нервов, выраженное патологи-

ческое повышение терминальной латентности, длительности М-ответа, значительное снижение СПИ до 15 м/с. В ЭНМГ заключении – признаки демиелинизирующей, полиневропатии сенсорных и моторных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей. Скорость проведения импульсов снижена по моторным волокнам срединного нерва – 15,3 м/с (норма > 30 м/с) (Рисунок 20).

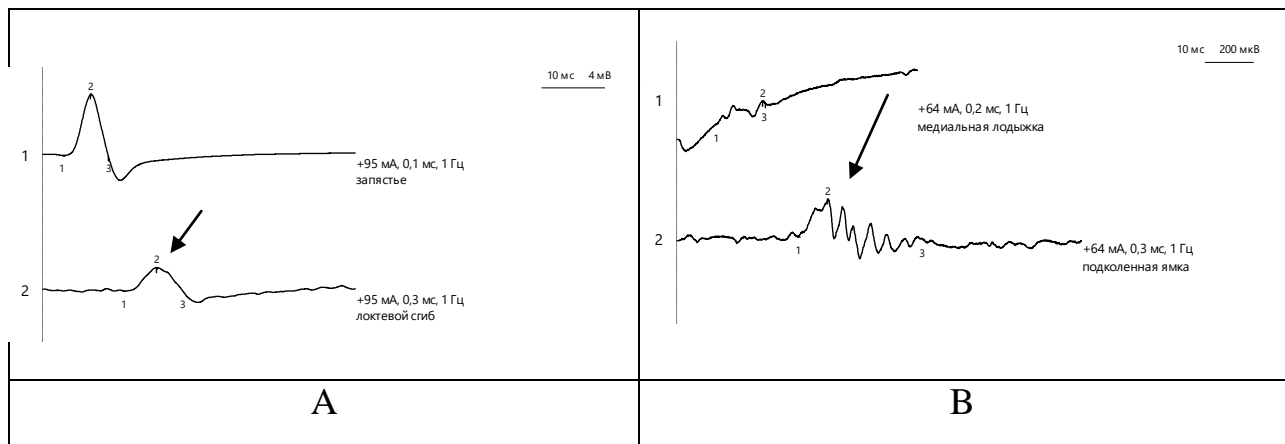


Рисунок 20 – Показатели моторной СПИ пациента М., 3 года (мед/карта 03/12-2016). Наличие блока проведения по срединному нерву: падение амплитуды проксимального М-ответа на 63%, повышение длительности проксимального М-ответа до 9,3 мс, снижение моторной СПИ до 15 м/с (а); грубая дисперсия невральности проводимости с полифазностью дистального (4 фазы) и, в большей степени, проксимального (13 фаз) М-ответов, значительное повышение длительности проксимального М-ответа (25,7 мс), грубое снижение (за счет падения возбудимости) амплитуды М-ответа на 98% (до 0,1 мВ) (b)

Генетическая диагностика не выявила дупликации гена RMR22.

Представленный случай позволяет на основании ЭНМГ данных сделать вывод о наличии полинейропатии, как причине СМГ. Характер ПНП демиелинизирующий, генез – приобретенная дизиммунная нейропатия, так как зарегистрированные показатели выраженного снижения невральности проводимости, наличия блока проведения, дисперсии невральности проводимости, повышения терминальной латентности соответствуют критериям ХВДП детского возраста.

Дополнительно ДНК-диагностика позволила исключить наиболее частую природу наследственной ПНП ШМТ 1А типа.

Аксональная ПНП (ШМТ 2 типа) представлена двумя пациентами 2 г. 7 м. и 3 года (мальчик и девочка). Пациенты, направленные на ЭНМГ с диагнозом ПНП, имели задержку моторного развития – самостоятельная ходьба с 18 и 20 месяцев. Сухожильные рефлексy снижены с рук, отсутствуют с ног. Гипотрофии и умеренные парез голеней, бедер и кистей. Плоско-вальгусная деформация стоп, степпаж, периодически раскачивающаяся походка.

Основные ЭНМГ критерии ШМТ 2 типа представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Основные электронейромиографические показатели у детей раннего возраста с Шарко-Мари-Тус 2 типа и 1-й контрольной группы (M±δ)

Основные анализируемые параметры	ШМТ 2 типа (n=2)	1-я контрольная группа (n=20)	P
СПИМ n.peroneus (м/с)	44,5	50,7±2,7	>0,05
СПИМ n.medianus (м/с)	46,5	51,1±3,8	>0,05
Ампл М-ответа EDB (мВ)	0,8	4,5±1,2	<0,05
Ампл М-ответа APB (мВ)	2,9	5,5±1,9	<0,05
ТЛ М-ответа EDB (мс)	3,6	1,8±0,3	<0,05
Длит дист. М-ответа EDB (мс)	4,0	3,7±0,4	>0,05
Длит прокс. М-ответа EDB (мс)	-	4,0±0,5	-
Число фаз дист М-ответа EDB (ед.)	2,0	2,0±0	>0,05
Амп S-ответа n.medianus (мкВ)	1,0	24,9±5,2	<0,05
СПИС n.medianus (м/с)	34,3	52,2±3,2	<0,05

При ЭНМГ-исследовании сенсорная СПИ не превышала нижнюю границу нормы и составила 34 м/с для малоберцового нерва и 47 м/с – для срединного нерва. Амплитуда сенсорного ответа резко снижена – до 1.0-1.2 мкВ. СПИ по моторным волокнам в норме – 44 м/с по малоберцовому нерву и 46 м/с по срединному нерву. Амплитуда моторных ответов резко снижена с *m.extensor digit br* (0.7 мВ) и умеренно снижена с *m.abductor pollicis brevis* (2.7 мВ). Игольчатым электродом в передней большеберцовой мышце выявлена спонтанная денервационная активность у одного пациента, умеренное повышение длительности ПДЕ и значительное повышение амплитуды ПДЕ (до 3,5 мВ) у двух обследованных, что позволяло констатировать аксональный характер поражения. Таким образом, снижение амплитуд моторных ответов, преимущественно с нижних конечностей при сохранных СПИ и наличии нейрогенных изменений при игольчатом исследовании мышц, позволяло констатировать аксональную ПНП и использовать эти показатели как критерии аксональной ПНП ШМТ (2 типа).

Медикаментозная терапия пациентов с ПНП ШМТ включала проведение дозированной ЛФК с упражнениями на укрепление и растяжение мышц, ортопедические мероприятия, а также нейрометаболическую терапию и витаминотерапию.

Пациенты с ХВДП получали высокодозную внутривенную иммунотерапию, терапию глюкокортикостероидами, высокообъемный терапевтический плазмаферез.

Проведенное клинико-ЭНМГ-исследование детей раннего возраста с различными формами ПНП, обусловившими СМГ, позволило сделать вывод о надежности ЭНМГ показателей в выявлении поражения периферической нервной системы для последующей нейровизуализационной и генетической диагностики и установления окончательного диагноза.

Последовательность клинико-ЭНМГ диагностики детей с СМГ нейропатического генеза включает несколько этапов:

1. Исследование моторной СПИ по срединному нерву позволяет выявить снижение показателей ниже нормативных значений и констатировать ПНП.

2. Грубое снижение моторной СПИ по срединному нерву ниже 15 м/с характерно для демиелинизирующей ПНП ШМТ 3 и 4 типов.

3. Умеренное снижение моторной СПИ по срединному нерву в диапазоне 30-15 м/с характерно для демиелинизирующей ПНП ШМТ 1 типа и ХВДП.

4. Разделение ПНП ШМТ 1 типа и ХВДП основано на показателе 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.

5. Изначально нормальные показатели моторной и сенсорной СПИ по срединному нерву в совокупности со снижением амплитуды М-ответа с мышц стопы ниже нормативного значения (2.7 мВ) и наличия в них нейрогенной перестройки позволяют констатировать аксональный характер ПНП (ШМТ 2 типа).

6. Нормальные показатели моторной и сенсорной СПИ по срединному нерву без снижения амплитуды М-ответов и наличием нормальных параметров ПДЕ мышц позволяют исключить нейропатический генез СМГ.

3.6 Клинико-неврологические и электронейромиографические критерии при врожденном миастеническом синдроме

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

Пациент Н., 2г.9 мес. (мед/карта 04/04-2019) был направлен на ЭНМГ-исследование с жалобами на слабость в руках и ногах, опущение век, тихий голос,

быструю утомляемость.

Из анамнеза: ребенок от 1 беременности, 1 роды. Беременность протекала на фоне токсикоза в первом триместре. Роды преждевременные, на 8 месяце. Девочка родилась с массой тела 2660 г., длиной 48 см. Оценка по шкале Апгар – 7/7 баллов. Закричала после санации верхних дыхательных путей. В первый день принесли на грудное вскармливание, грудь сосала слабо. Двигательное развитие на первом году жизни: с первых дней жизни двусторонний птоз, более выраженный справа, дисфония, дисфагия, голову держит слабо, плач редкий, тихий. Двигательное развитие с задержкой: сидит с 9 мес., стоит с 1 г. 5 мес., ходит с поддержкой с двух лет. Родители отмечают быструю утомляемость, слабость шеи, ходит с поддержкой, часто спотыкается, падает.

Неврологический статус: ребенок в сознании, в контакт вступает, эмоциональный, обращенную речь понимает. Интеллект по возрасту. Речь – отдельные слова (по возрасту). На момент осмотра общемозговых и менингеальных симптомов нет. Двусторонний птоз, больше справа (Рисунок 26). Дисфония, дисфагия. Выраженная диффузная мышечная гипотония, симптом «свисающей головы» (Рисунок 26). 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. Болевая поверхностная чувствительность сохранена.



Рисунок 26–Двусторонний птоз, симптом «свисающей головы» у пациента Н., 2 г. 9 мес.(мед/карта 04/04-2019) с диагнозом врожденный миастенический синдром

По данным электронейромиографического исследования:

Анализ СПИ по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов не выявил отличий от возрастных нормативов и составил: n.medianus - 53 м/с; n.ulnaris – 55 м/с; n.tibialis – 41 м/с; n.peroneus profundus – 47 м/с.

Амплитуды проксимальных и дистальных М-ответов были в норме и составили: m.biceps brachii – 4,3 мВ; m.abductor digiti minimi – 5,1 мВ; m.rectus femoris – 5,3 мВ; m.abductor hallucis – 10,5 мВ.

При ритмической регистрации ответа с mm.nasalis, orbicularis oculi, abd.digiti minimi, deltoideus частотой 3 Гц зарегистрирован феномен декремента М-ответа выше 10% нормативного значения и составил 13,3%; 17,7%; 19,8%; 16,5% и 24,8% соответственно (Рисунок 27-29).

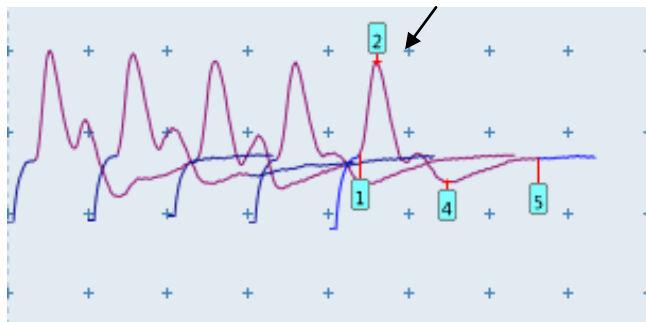


Рисунок 27–Декремент амплитуды М-ответа 17,7% с m.orbicularis oculi слева у пациента Н., 2г. 9 мес. с диагнозом врожденный миастенический синдром(мед/карта 04/04-2019). Чувствительность – 750 мкВ.

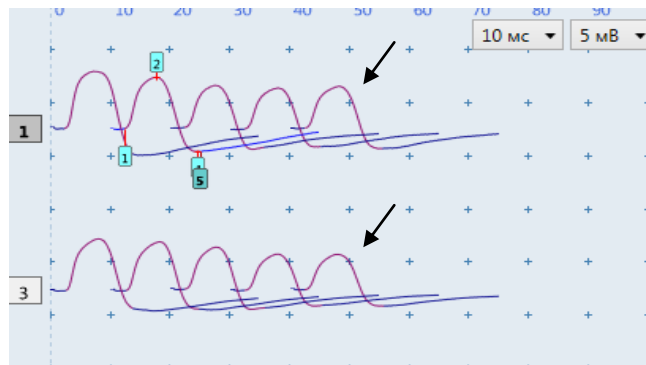


Рисунок 28–Декремент амплитуды М-ответа 24,8 % с m.deltoideus справа у пациента Н., 2 г. 9 мес.(мед/карта 04/04-2019) с диагнозом врожденный миастенический синдром

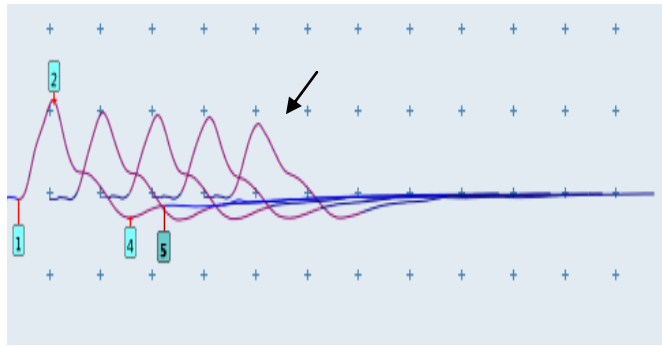


Рисунок 29—Декремент амплитуды М-ответа 19,8 % с *m.abductor digiti minimi* справа у пациента Н., 2 г. 9 мес.(мед/карта 04/04-2019)с диагнозом врожденный миастенический синдром. Чувствительность – 4 мВ

При игольчатой ЭМГ *m.deltoideus* справа в покое признаков спонтанной активности не выявлено. Средняя длительность ПДЕ находилась в границах нормальных отклонений и была уменьшена на 5 % при норме +/-12%. Средняя амплитуда ПДЕ составила 735 мкВ. Процент мелких ПДЕ составил 10%.

При игольчатой ЭМГ *m.vastus lateralis* слева в покое признаков спонтанной активности не выявлено. Средняя длительность ПДЕ находилась в границах нормальных отклонений и была уменьшена на 2 % при норме +/-12%. Средняя амплитуда ПДЕ составила 680мкВ. Процент мелких ПДЕ составил 15%.

Заключение: при ритмической стимуляции частотой 3 Гц выявлено нарушение нервно-мышечной проводимости на постсинаптическом уровне с преобладанием в *mm.nasalis, orbicularis oculi, abd. Digiti minimi, deltoideus* (декремент М-ответа до 13,3%; 17,7%; 19,8%; 16,5% и 24,8% соответственно).

Признаков поражения мотонейронов спинного мозга, периферических нервов верхних и нижних конечностей, первично-мышечного поражения не выявлено.

Анализ на антитела к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) был отрицательный.

Заключение молекулярно-генетического исследования: выявлена мутация в 11 экзоне гена *COLQ*, приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 227 кодоне. Мутация описана в гомозиготной и компаунд-гетерозиготной форме вместе с другой мутацией у пациента с врожденной миастенией.

В представленном клиническом случае данные клинико-неврологического осмотра в сочетании с результатами комплексного ЭНМГ-исследования (декремент амплитуды М-ответа $>10\%$, отсутствие данных за первично-мышечное поражение по данным игольчатой ЭМГ) свидетельствовали о нарушении нервно-мышечного проведения на постсинаптическом уровне и позволили дифференцировать СМГ вследствие ВМС. Это послужило основанием для дальнейшего целенаправленного молекулярно-генетического исследования, которое и определило нозологическую принадлежность данной патологии.

Медикаментозное лечение включало применение препаратов эфедрина и альбутерола.

Таким образом, на основе приведенного клинического примера видно, что наличие СМГ, особенности неврологической симптоматики и анамнез заболевания позволили в комплекс ЭНМГ методик включить не только исследование скоростных показателей невральности проводимости, амплитуды М-ответов, параметры ПДЕ, но также и ритмическую стимуляцию, которая позволила выявить нарушение нервно-мышечной проводимости как показателя одного из уровней поражения нервно-мышечной системы, приводящей к мышечной гипотонии. Критерий декремента $>10\%$, наряду с другими ЭНМГ критериями в топической диагностике поражения нервно-мышечной патологии целесообразно использовать в диагностическом клинико-ЭНМГ алгоритме СМГ у детей грудного и раннего детского возраста.

ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА МЫШЕЧНОЙ ГИПОТОНИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗА И СИНДРОМА МЫШЕЧНОЙ ГИПОТОНИИ МИОГЕННОГО ГЕНЕЗА НЕПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Диагностика СМГ у детей раннего возраста с использованием комплекса методов, включая генетическую ДНК диагностику, гистологическое исследование, биохимические тесты, электронейромиографию имеет различный вектор исследования и направлена на выявление различного уровня поражения нервно-мышечного аппарата: спинного мозга, периферических нервов, нервно-мышечного синапса, мышц. В классическом варианте проявления СМА, ПНП, прогрессирующие миопатии надежно диагностируются методами стимуляционной и игольчатой ЭМГ. Трудность ЭНМГ-диагностики представляет СМГЦГ, обусловленный супрасегментарным нарушением, для которого в арсенале стандартных методов ЭНМГ-диагностики нет адекватных методик. В то же время структурные врожденные миопатии и метаболические миопатии, с доминирующим синдромом мышечной гипотонии, при благоприятном течении и без значимых парезов мышц на начальных стадиях развития заболевания имеют схожие клинические проявления с СМГЦГ и требуют проведения тщательной дифференциальной диагностики. К сожалению, в обычной нейрофизиологической практике применяется, так называемая, «негативная» ЭНМГ методика диагностики СМГЦГ, т.е. предположение о супрасегментарных нарушениях после исключения первичного поражения мышц. Предложенные и описанные выше в настоящей главе методики «позитивной» ЭНМГ-диагностики супрасегментарных нарушений при СМГЦГ значительно повысили возможность его выявления. Однако для надежности дифференциальной диагностики СМГЦГ и СМГМГнт, поиска ЭНМГ критериев для алгоритмизированного исследования в настоящей

работе проведена сравнительная характеристика ЭНМГ критериев, включая методики «негативной» (игольчатая ЭМГ) и позитивной диагностики (поверхностной ЭМГ, амплитуд М-ответа, F-волны, H-рефлекса).

При игольчатой ЭМГ в группах с СМГЦГ и СМГМГнт спонтанная активность пациентов не регистрировалась, что свидетельствовало об отсутствии гибели мышечных волокон. Анализ ПДЕ проводился в умеренно пораженной проксимальной мышце ноги – *m.vastus lateralis*. Средняя длительность ПДЕ в группе с СМГЦГ была в пределах нормальных возрастных значений и составила $6,8\% \pm 2,1\%$. В группе СМГМГнт средняя длительность превысила нормативный порог (12%) и составила 18%, что свидетельствовало о характерном уменьшении территории ДЕ и числа функционирующих мышечных волокон в их составе. Количество мелких ПДЕ также достоверно различалось в обеих группах. В группе с СМГЦГ показатель количества ПДЕ был в пределах нормы (до 15%) и составил $11,3 \pm 3,9\%$. В группе СМГМГнт процент числа мелких ПДЕ был значимо увеличен и составил в среднем 37%. Средняя амплитуда ПДЕ в обеих группах не отличалась от нормативных значений и составила в среднем у пациентов с СМГЦГ 815 ± 338 мкВ, в группе с СМГМГнт $701,7 \pm 287,1$ мкВ ($P > 0.05$).

Таким образом, нормальные параметры длительности и амплитуды ПДЕ, наличие не более 15% «мелких ПДЕ» по данным игольчатой ЭМГ в группе пациентов с СМГЦГ исключали первично-мышечное поражение и явились негативной системой диагностики супрасегментарных нарушений. Однако при анализе ПДЕ в конкретном индивидуальном исследовании не всегда возможно получить убедительные значения наличия мелких ПДЕ по критерию среднего значения длительности и по критерию количества мелких ПДЕ. Это обусловлено, с одной стороны, трудностью набора ПДЕ в разных точках конкретной мышцы и обследования нескольких мышц у детей раннего возраста, а с другой стороны, незначительными, граничными с нормальными ЭМГ показателями изменения длительности ПДЕ при легких проявлениях миопатии, что требует дополнительного использования «позитивных» ЭНМГ показателей СМГЦГ.

Для «позитивной» диагностики супрасегментарных двигательных нарушений использовался комплексный набор электронейромиографических критериев, включая амплитуду поверхностной ЭМГ, миотатический рефлекс, Н-рефлекс, М-ответ, параметры F-волны для поиска значимых ЭНМГ критериев в дифференциальной нейрофизиологической диагностике СМГМГнт и СМГЦГ. Сравнительная характеристика «позитивных» и «негативных» ЭНМГ параметров у пациентов с СМГЦГ, СМГМГнт и 1-й контрольной группы представлена в таблице 20.

Таблица 20—Средние значения ($M \pm \delta$) и различия электронейромиографических параметров у пациентов с синдромом мышечной гипотонии центрального генеза, синдромом мышечной гипотонии миогенного генеза непрогрессирующего течения и 1-й контрольной группы

№	Показатель	1-ая группа, СМГЦГ (n=30)	2-ая группа, СМГ МГнт (n=26)	3-я группа Контрольная группа 1 (n=20)
1	2	3	4	5
1	Ампл. m.DELT (мкВ)	185±78*#	150±101*□	254,9±113,5
2	Ампл. m.ADM (мкВ)	155±44#	179±58□	329,4±191,7
3	Ампл. m.RF (мкВ)	148±25*#	112±38*□	336±121
4	Ампл. m.EDB (мкВ)	156±29*#	189±62*□	387±142
5	aDELТ/aADM(%)	124±53*#	87±57*	93,6±46,9
6	aRF/aEDB(%)	97±20*	63±26*□	91,6±36,5
7	М-ответ ВВ (мВ)	3,1±1,0*#	2,3±1,4*□	5,6±2
8	М-ответ ADM (мВ)	4,5±1,5*#	3,4±1,6*□	6,9±1,5
9	М-ответ RF (мВ)	5,9±2,1*	3,7±2,2*□	6,8±1,1
10	М-ответ АН (мВ)	9,2±1,8*	7,3±3,1*□	9,4±2,2
11	aМио-ВВ (мкВ)	510±316*#	68±137*	69,3±17,2

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5
12	aМио-GS (мкВ)	418±286*#	40±59*	75,5±17
13	ММ-Ftib (%)	74±29*#	19±27*	10,8±17,1
14	Площадь Ftib (мВ*мс)	6,8±3,8*#	4,4±3,9*	4,5±3,3
15	Амплитуда Н-gastr (%)	21,6±17,0*#	10,2±6,0*	10,2±4,5
16	% мелких ПДЕ (мс)	11,3±3,9*	37,8±13,8*□	12±3
17	Средняя амплитуда ПДЕ (мкВ)	815± 338	701,7± 287,1	771±382

Примечание: * – достигнут уровень статистической значимости $p < 0,05$ для сравнения между группой 1 и группой 2; # – достигнут уровень статистической значимости $p < 0,05$ для сравнения между 1 группой и нормой; □ – достигнут уровень статистической значимости $p < 0,05$ для сравнения между 2 группой и нормой

Из таблицы видно, что по данным поверхностной ЭМГ амплитуда произвольной активности дистальных мышц как верхних, так и нижних конечностей не имела достоверных различий между группами, амплитуда проксимальных мышц значимо снижалась у пациентов с СМГМГнт по сравнению с пациентами с СМГЦГ. Наибольшее различие произвольной активности между группами было получено по относительным показателям амплитуд: отношения амплитуды *m. deltoideus* (*m.DELT*) к амплитуде *m. abductor digiti minimi* (*m.ADM*) и отношение амплитуды *m. rectus femoris* (*m.RF*) к амплитуде *m. extensor digitorum brevis* (*m.EDB*). Эти изменения амплитуд согласуются с закономерным паттерном распределения парезов проксимальных мышц при миопатиях. При центральных парезах преимущественно страдают дистальные мышцы конечностей, однако у пациентов с СМГЦГ не удалось выявить значимое снижение амплитуд дистальных мышц.

Амплитуда миотатического рефлекса с *m. biceps brachii* (BB), *m. gastrocnemius* (GS) значительно достоверно различалась в двух исследуемых подгруппах: у пациентов с СМГЦГ амплитуда миотатического рефлекса была

намного выше и составила 510 ± 316 мкВ и 418 ± 286 мкВ для ВВ и GS соответственно; а у пациентов с СМГМГнт амплитуда была на порядок ниже - 68 ± 137 мкВ и 40 ± 59 соответственно ($P < 0.0001$).

Амплитуда вызванной активности мышц (М-ответ) была достоверно равномерно снижена как дистальных, так и проксимальных мышц у пациентов в группе с СМГМГнт на 21-38% по сравнению с таковыми значениями в группе с СМГЦГ ($P < 0,02$). Этот факт может быть обусловлен меньшей мышечной массой при миопатиях (СМГМГнт), так как максимальная амплитуда мышечного ответа на супрамаксимальную стимуляцию отражает активацию всей мышцы и косвенно характеризует ее объем.

Анализ площади F-волн, характеризующей возбудимость сегментарного аппарата спинного мозга, показал, что она достоверно была выше в группе СМГЦГ- $6,8$ мВ*мс и не отличалась от нормы в группе СМГМГнт- $4,4$ мВ*мс ($P < 0.05$).

Значимое различие между двумя группами выявлено по показателям формы F-волны, мономорфность которой в группе с СМГЦГ составляла 74%, а группе с СМГМГнт – 19% ($P < 0,0001$). Достаточно постоянная форма F-волны у больных с СМГЦГ сближает этот поздний ответ с Н-рефлексом и характеризует повышенную антидромную сегментарную активность спинного мозга вследствие супрасегментарной (церебральной) недостаточности двигательной регуляции. Также рефлекторная сегментарная возбудимость спинного мозга по показателю амплитуды Н-рефлекса была достоверно выше в группе СМГЦГ по сравнению с таковым в группе СМГМГнт ($21,6 \pm 17,0\%$ и $10,6\%$ соответственно).

Для выбора минимального числа наиболее значимых полученных 15 ЭНМГ показателей на основе только ПЭМГ и стимуляционной ЭМГ (из таблицы 2) с целью использования их в дифференциальной диагностике СМГЦГ и СМГМГнт была использована математическая модель на основе дискриминантного анализа. Для отбора в модель наиболее информативных из 15 ЭНМГ признаков, использовались возможности ROC-кривой (ROC – Receiver operating

characteristic), которая, являясь графиком, позволила дать оценку качеству количественного показателя по разделению двух классов (Григорьев С.Г., 2016.).

На рисунке 30 представлена закономерная ROC-кривая, построенная для оценки диагностической способности в качестве примера показателя aRF/aEDB (%). График дополняется прямой $y=x$, проходящей по диагонали от нулевого значения координат.

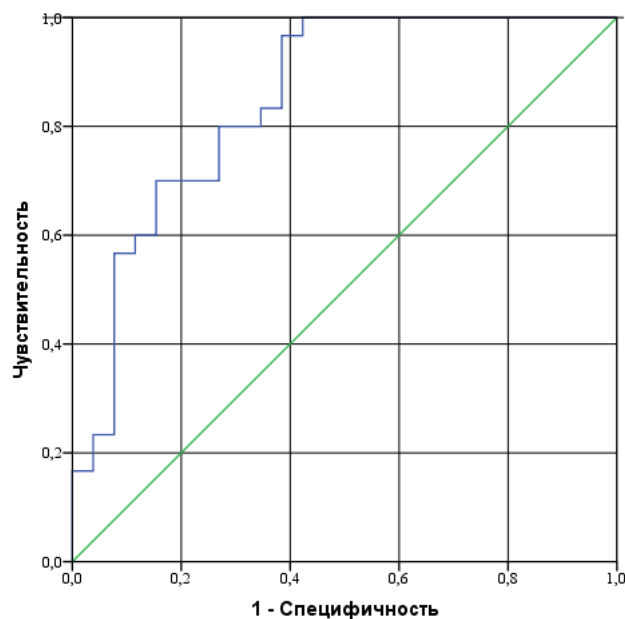


Рисунок 30–ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя aRF/aEDB

По оси абсцисс обозначена частота ложноположительных результатов («1» минус специфичность) по всему диапазону точек разделения, по оси ординат обозначена частота истинно положительных результатов (чувствительность). Значения по осям соответствуют вероятностям от 0 до 1 (т.е. от 0 до 100%).

В случае идеального (надежного) классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 1,0 или 100% (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных примеров равна нулю. Поэтому, чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность показателя. Наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем меньшая

эффективность показателя. Диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов. На рисунке 1 такой эффективной точкой разделения групп может быть точка для 0,8 (80%) «чувствительности» и 0,27 «1-специфичность» (соответствует специфичности равной – 73%).

Характеристика площади под кривой ROCAUC (Area under ROC) также использовалась для оценки качества модели, кроме графика ROC-кривой. С определенными допущениями можно считать, что чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает модель. Вся площадь в рамках осей графика равна 1, а площадь под кривой – в долях 1. Чем выше значение площади под ROC-кривой, тем лучшим диагностическим свойством обладает признак: 0,9-1,0 – отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; 0,5-0,6 – неудовлетворительное.

Для критерия aRF/aEDB площадь под кривой равна $0,849 \pm 0,053$ (95% доверительный интервал 0,745-0,952), что свидетельствует об очень хорошем диагностическом свойстве показателя aRF/aEDB.

Результаты полученной оценки диагностических свойств наиболее значимых оцениваемых 9-ти показателей, представленные в таблице 21, показывают, что все они обладают достаточной степенью диагностической способности и могут быть включены в матрицу обучающей информации для пошагового отбора в дискриминантную модель.

Таблица 21–Оценка диагностической способности количественных показателей, предполагаемых к включению в прогностическую модель, с помощью ROC-кривых

№	Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал		Диагностическое свойство
				Нижняя граница	Верхняя граница	
1	aDELТ/aADM (%)	0,905	0,045	0,809	1,0	отличное
2	aRF/aEDB (%)	0,849	0,053	0,745	0,952	очень хорошее
3	Площ. Ftib (мВ*мс)	0,781	0,072	0,641	0,921	хорошее
4	Ампл. Н-gastr (%)	0,748	0,046	0,527	0,969	хорошее
5	М-ответ ADM (мВ)	0,698	0,072	0,557	0,839	среднее
6	М-ответ RF (мВ)	0,746	0,065	0,618	0,874	хорошее
7	М-ответ АН (мВ)	0,670	0,074	0,525	0,815	среднее
8	М-ответ ВВ (мВ)	0,702	0,076	0,553	0,851	хорошее
9	ММ-Ftib (%)	0,902	0,047	0,811	0,993	отличное

Для построения многофакторной математико-статистической модели дифференциальной диагностики СМГЦГ и СМГМГнт использован дискриминантный анализ с методом пошагового отбора в модель наиболее значимых

факторов (таблица 22). Для исключения нулевого показателя амплитуды миотатического рефлекса использовали его качественную характеристику и соответственно без проведения ROC-анализа. Амплитуду миотатического рефлекса ранжировали по трем степеням: «1» – амплитуда от 0 до 100 мкВ, «2» – от 101 до 500 мкВ, «3» – от 501 до 2000 мкВ.

Таблица 22–Показатели и коэффициенты классификационных функций дискриминантной модели двух групп мышечной гипотонии

№	Показатели и единицы их измерения	Код показателя	1-ая группа, СМГЦГ	2-ая группа, СМГ МГнт	Уровень значимости, P=
1	aМио-BB (ед.)	X1	9,08	2,62	0,0000
2	MM-Ftib (%)	X2	0,10	0,03	0,0067
3	aRF/aEDB(%)	X3	0,15	0,09	0,0321
4	M-ответ BB (мВ)	X4	2,62	1,60	0,1280
5	Constant		-24,63	-5,88	

Модель имеет вид (1):

$$\text{ЛДФ1(СМГЦГ)} = -24,63 + 9,08 \times X1 + 0,1 \times X2 + 0,15 \times X3 + 2,62 \times X4, \quad (1)$$

$$\text{ЛДФ2(СМГМГнт)} = -5,88 + 2,62 \times X1 + 0,03 \times X2 + 0,09 \times X3 + 1,6 \times X4.$$

где

ЛДФ – линейная дискриминантная функция,

X1-X4 – ЭНМГ показатели в соответствии с таблицей 3.

При обследовании очередного больного полученные данные подставляются в формулы и рассчитываются уравнения. Больного следует отнести в ту группу, для которой значение оказалось большим (с учетом знака).

Классификационная способность модели, представленная в таблице 23, показала большую чувствительность по отношению больных 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%.

Таблица 23–Классификационная матрица

Синдром мышечной гипотонии	%	Прогнозируемый вариант природы мышечной гипотонии (абс. значения)	
		СМГЦГ	СМГМГнт
СМГЦГ	100,0	19	0
СМГМГнт	95,5	1	21
Всего:	97,6	20	21

По строкам: классификация соответственно базе данных.

По столбцам: классификация соответственно прогнозу.

На основании построения модели выявлены основные значимые ЭНМГ показатели (аМио-ВВ, ММ-Ftib, аRF/aEDB, М-ответ ВВ) и статистически доказана их роль в дифференциальной диагностике генеза мышечной гипотонии.

Формирование математической модели позволило выделить дифференциально-диагностические параметры СМГЦГ и СМГМГнт у детей грудного и раннего детского возраста. Построение модели оказалось статистически значимой на 97,6% и эти данные послужили основанием для регистрации патента на изобретение – № 2700261 «Способ дифференциальной диагностики мышечной гипотонии центрального и первично-мышечного генеза у детей раннего

возраста», который был удостоен золотой медали в Международном салоне изобретений и инноваций «Гран-при Эйфель», г.Париж, 5-8 декабря 2019г.

Таким образом, по данным результатов поверхностной и стимуляционной ЭНМГ, а также на основе проведенного математического анализа показано, что для пациентов с СМГЦГ, с учетом нормативных значений показателей, наиболее значимыми следует считать повышение относительного показателя отношения амплитуды *m. Rectus femoris* к амплитуде *m.extensor digitorum brevis* ($aRF/aEDB$) более 80%, повышение амплитуды миотатического рефлекса двуглавой мышцы плеча и икроножной мышцы более 100мкВ, возрастание показателя мономорфности F-волны по показателю повторяемости (более 46%) на стимуляцию большеберцового нерва, что стоит расценивать как надежные показатели характеризующие центральный генез мышечной гипотонии у детей грудного и раннего детского возраста.

ГЛАВА 5.АЛГОРИТМЫ КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА МЫШЕЧНОЙ ГИПОТОНИИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Усовершенствованная ЭНМГ-диагностика СМГ при различных уровнях поражения нервно-моторного аппарата, представленная в предыдущих главах, при обследовании 121 пациента в возрасте от 1 месяца до 3-х лет, с доминирующим СМГ в сравнении с группой здоровых испытуемых с 2016 по 2020гг. позволила получить значимые ЭНМГ данные, а также сформировать и предложить для использования алгоритм разветвляющегося типа с пошаговой детализацией (Рисунок 31). Необходимость такого алгоритма обусловлена ограниченным временем обследования детей раннего возраста, большим количеством рутинных ЭНМГ методик, большим спектром заболеваний с СМГ, при которых ЭНМГ критерии имеют разную информативную значимость.

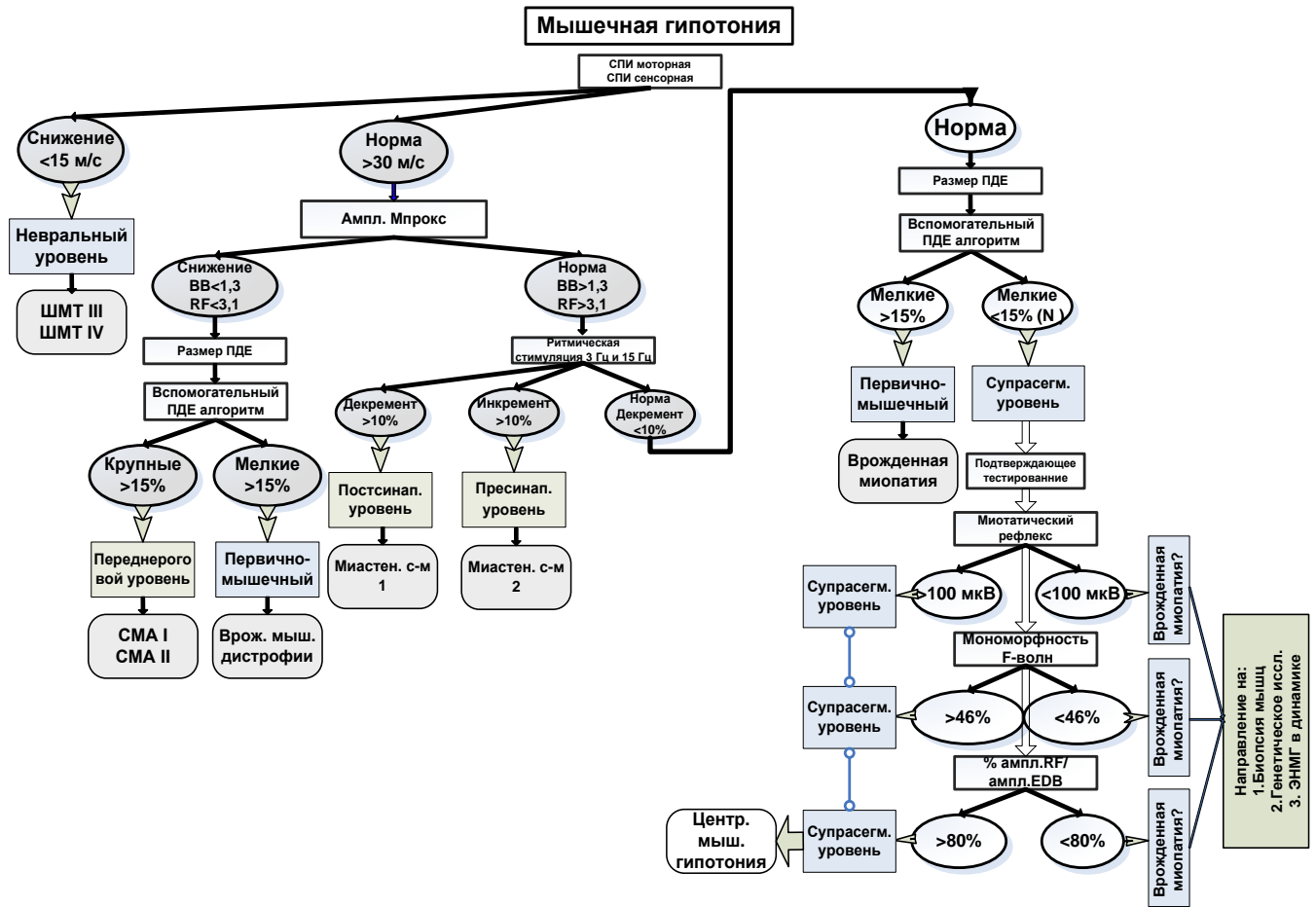


Рисунок 31–Блок-схема общего клинико-электронейромиографического алгоритма топической диагностики синдрома мышечной гипотонии у детей

Основной алгоритм клинико-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 выполнения указанного вида ЭНМГ методики. В результате последующих повторяющихся шагов диагностической детализации окончательно формируются группы по уровням локализации поражения (указаны в темных прямоугольниках), которые согласуются с соответственными нозологическими формами (темные прямоугольники со сглаженными углами). ЭНМГ-исследование начинают с оценки невральной проводимости по критерию «СПИ сенсорная, СПИ моторная»

(в светлом прямоугольнике). Исследуют сенсорную и моторную СПИ по малоберцовым нервам с разных сторон. Снижение СПИ до 5-15 м/с будет свидетельствовать о «невральном уровне поражения» (в темном прямоугольнике) и соответственно о наличии наследственной ПНП («ШМТ III, IV типов» – в темном прямоугольнике со сглаженными углами). Для всех других видов патологии этот показатель будет в пределах нормативных значений, с учетом возрастных процессов миелинизации. Следующий блок с опорным критерием – «амплитуда проксимального моторного ответа» на одной верхней и одной нижней конечностях. Наиболее проксимальными мышцами, доступными стимуляции являются *m.biceps brachii* и *m.rectus femoris*. Минимальная амплитуда в норме более 1,3 мВ для *m.bicepsbrachii* и более 3,1 мВ для *rectusfemoris*. Сниженные амплитудные значения М-ответов будут характерны для прогрессирующего процесса – СМА или миодистрофии с утратой значимого объема мышечной ткани. Для их дифференциации в следующем блоке диагностики используется опорный критерий «размер ПДЕ». Диагностический критерий «крупные полифазные ПДЕ» характерны для переднерогового процесса и соответственно обусловлены «СМА», «мелкие» – для «первично-мышечного поражения» и обусловлены «врожденной мышечной дистрофией». Актуальным является использование на этом этапе дополнительно вспомогательного алгоритма игольчатой ЭМГ, который позволяет повысить надежность выявления первично-мышечного поражения при наличии более 15% мелких полифазных ПДЕ. Пациентам с нормальными значениями амплитуды проксимального моторного ответа проводится диагностика с опорным критерием – «ритмическая стимуляция» для выявления врожденных миастенических синдромов. Получение феномена декремента будет характеризовать «постсинаптический механизм нарушения нервно-мышечной проводимости», а феномен инкремента – «пресинаптический механизм нарушения нервно-мышечной проводимости», что согласуется с двумя вариантами «врожденных миастенических синдромов». Для пациентов с отсутствием феномена декремента и инкремента проводится

диагностика с опорным критерием наличия «спонтанной активности по игольчатой ЭМГ».

При отсутствии спонтанной активности используется опорный критерий – «размер ПДЕ». Наличие более 15% «мелких ПДЕ» без спонтанной активности характерно для непрогрессирующего «первично-мышечного поражения», обусловленного «врожденной миопатией» (СМГМГнт). Достоверность диагностики обеспечивает использование также на этом этапе вспомогательного алгоритма проведения игольчатой ЭМГ. Нормальные параметры ПДЕ при наличии мышечной гипотонии будут характерны для «супрасегментарной локализации поражения» и обусловлены «центральной мышечной гипотонией» СМГЦГ. Так как на этом этапе алгоритмизированной диагностики группа центрально обусловленной мышечной гипотонии сформирована на основе только негативной диагностики (исключения других видов патологии) дополнительно для повышения надежности проводится подтверждающее позитивное тестирование с использованием трех опорных критериев миотатического рефлекса, формы F-волны и амплитуды активности проксимальной мышцы *rectus femoris*. Повышение значения миотатического рефлекса (выше 100 мкВ), наличие мономорфности F-волны по показателю повторяемости ($> 46\%$) и высокого относительного показателя амплитуды произвольного напряжения *m.rectus femoris* - $\text{ампл. RF/ампл. EDB} > 80\%$ является позитивной диагностикой «супрасегментарной локализации поражения» и соответственно «центральной мышечной гипотонии» СМГЦГ. Сниженные или нормальные значения этих показателей будут ставить под сомнение наличие центральной мышечной гипотонии и требовать выполнение в первую очередь для этих пациентов более углубленной дополнительной диагностики на наличие врожденной миопатии: генетического тестирования, биопсии мышц и повторного ЭНМГ исследования в динамике с оценкой ПДЕ большего числа мышц.

Выполнение игольчатой ЭМГ у детей раннего возраста представляет сложности и, в ряде случаев, сокращается по объему и времени исследования.

Основными ограничениями полного обследования являются трудности в поддержании расслабленного и дозированного слабого напряжения мышцы, противодействие пациента обследованию, создание пациентом эмоционально напряженной атмосферы для его родителей и врача. Тем не менее, полноценное заключение о наличии или отсутствии первично-мышечного поражения по результатам игольчатой ЭМГ возможно при накоплении достаточного количества ПДЕ с низким (менее 500 мкс) показателем времени нарастания негативного пика (ВННП), что однозначно может быть достигнуто при соблюдении регламентированной последовательности действий. Эту задачу решает предлагаемый алгоритм игольчатой ЭМГ для детей раннего возраста, сформированный на эмпирической основе (Рисунок 32).

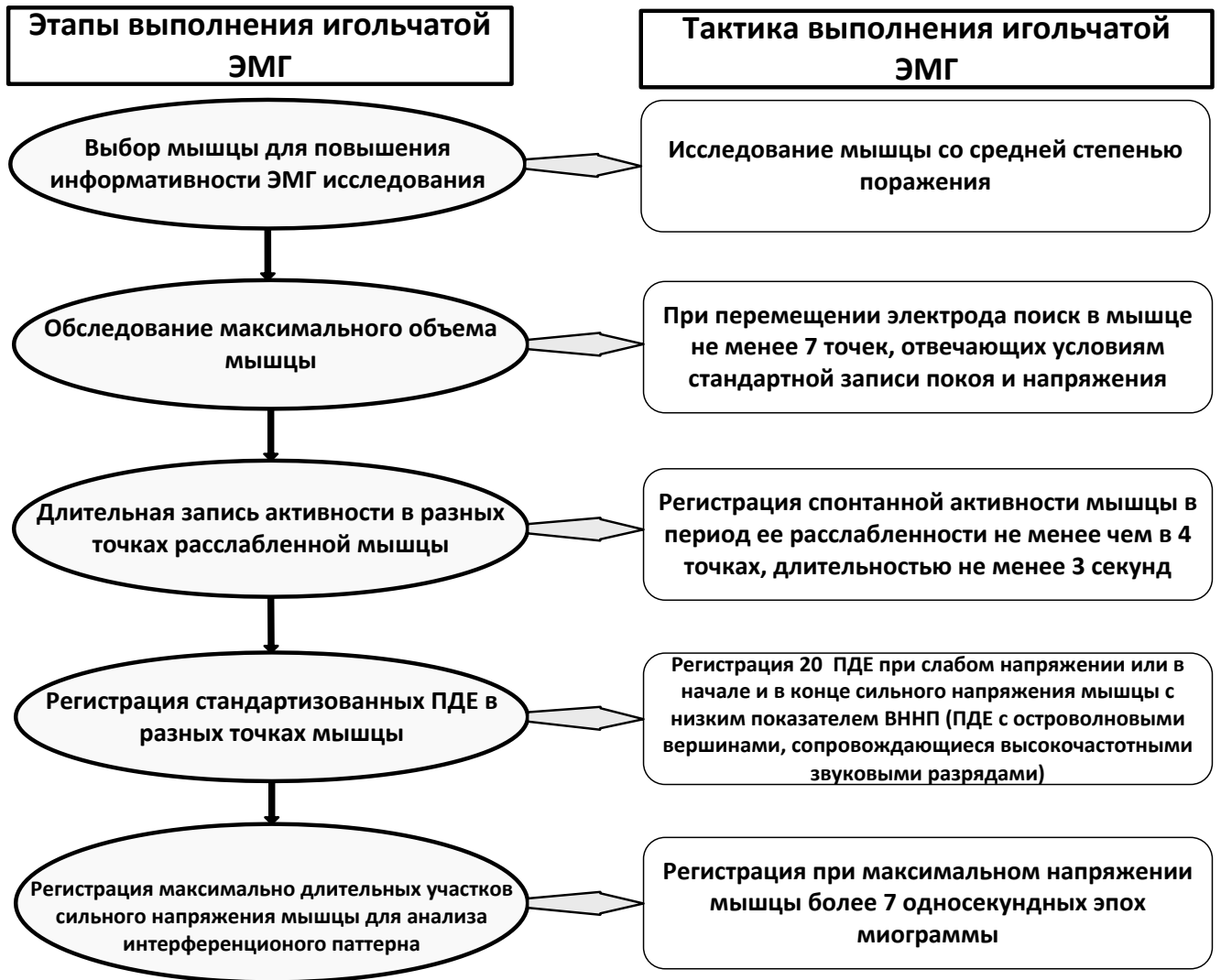


Рисунок 32–Вспомогательный алгоритм проведения игольчатой электромиографии

Алгоритм линейный и состоит из 5-ти блоков-этапов, каждый из которых включает наименование блока и его характеристики (особенности диагностики) (см. детализацию на рис. 2). Обязательным является выполнение всех этапов алгоритма записи игольчатой ЭМГ, что позволяет в режиме off-line провести качественную обработку ЭМГ данных и с высокой вероятностью утверждать о наличии или отсутствии первично-мышечного уровня поражения.

Проведенное клиничко-ЭНМГ-исследование детей раннего возраста с различными формами ПНП, обусловившими СМГ, позволило сделать вывод о надежности ЭНМГ показателей в выявлении поражения периферической нервной

системы для последующей нейровизуализационной и генетической диагностики и установления окончательного диагноза. Дополнительно выделены ЭНМГ критерии дифференциации ПНП на типы ШМТ 1, 2, 3 типов и ХВДП, которые положены в основу клинико-ЭНМГ алгоритма диагностики различных типов ПНП у детей раннего возраста с синдромом мышечной гипотонии (Рисунок 33).

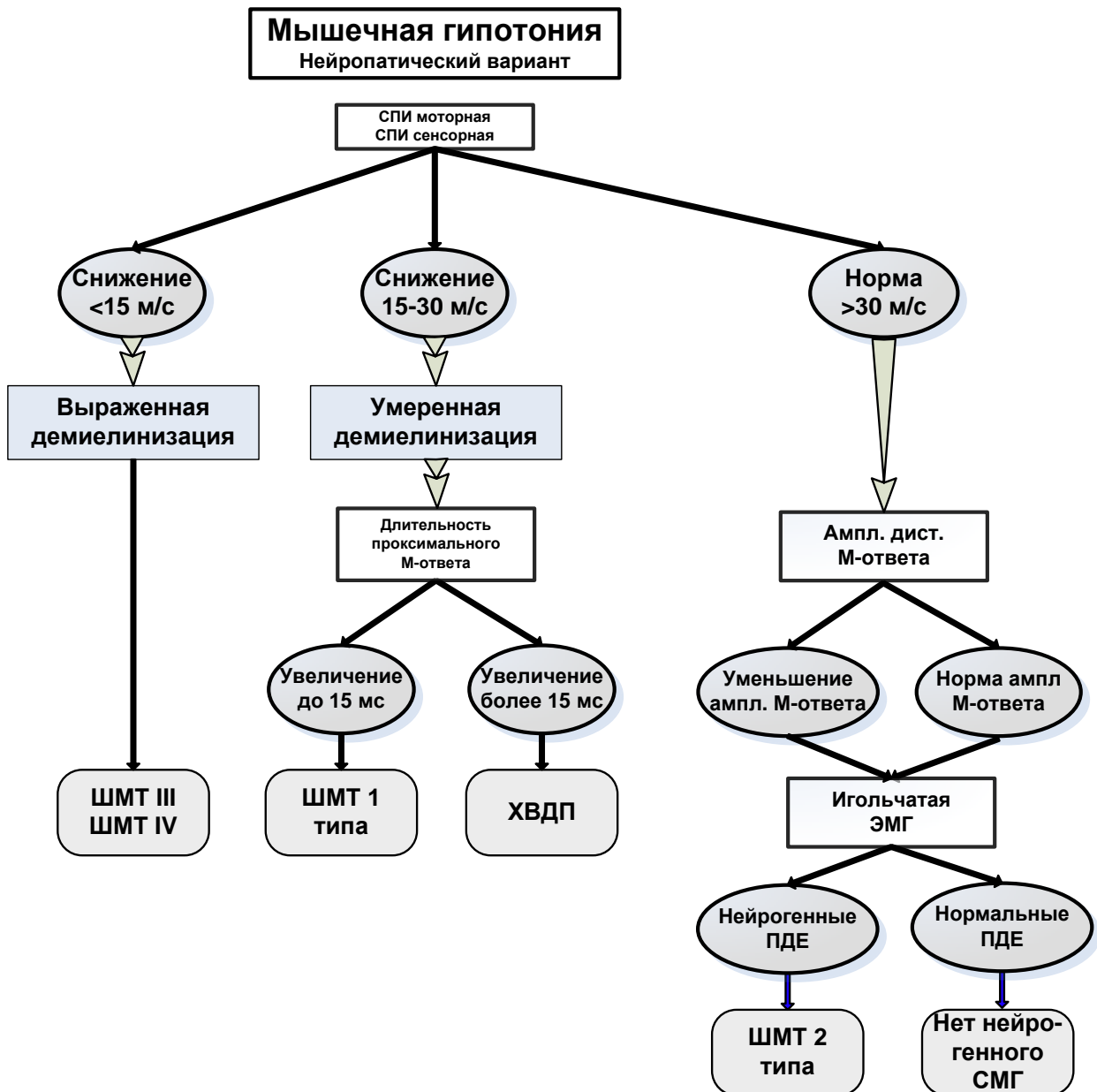


Рисунок 33– Алгоритм клинико-электронейромиографической диагностики различных типов полинейропатии у детей раннего возраста с синдромом мышечной гипотонии

Последовательность клинико-ЭНМГ-диагностики детей с СМГ нейропатического генеза включает несколько этапов:

1. Исследование моторной СПИ по срединному нерву позволяет выявить снижение показателей ниже нормативных значений и констатировать ПНП.

2. Грубое снижение моторной СПИ по срединному нерву ниже 15 м/с характерно для демиелинизирующей ПНП ШМТ 3 и 4 типов.

3. Умеренное снижение моторной СПИ по срединному нерву в диапазоне 30-15 м/с характерно для демиелинизирующей ПНП ШМТ 1 типа и ХВДП.

4. Разделение ПНП ШМТ 1 типа и ХВДП основано на показателе 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.

5. Изначально нормальные показатели моторной и сенсорной СПИ по срединному нерву в совокупности со снижением амплитуды М-ответа с мышц стопы ниже нормативного значения (2.7 мВ) и наличия в них нейрогенной перестройки позволяют констатировать аксональный характер ПНП (ШМТ 2 типа).

6. Нормальные показатели моторной и сенсорной СПИ по срединному нерву без снижения амплитуды М-ответов и наличием нормальных параметров ПДЕ мышц позволяют исключить нейропатический генез СМГ.

Предложенные клинико-электронейромиографические алгоритмы позволяют проводить первичную топически обусловленную диагностическую дифференциацию СМГ на основе ЭНМГ обследования, а в дальнейшем использовать другие методы диагностики для определения этиологической и нозологической принадлежности заболевания.

Для оценки эффективности алгоритмизированного метода ЭНМГ диагностики проведено сравнение показателя эффективности электронейромиографии в 1,2,3,4,5 подгруппах основной группе и второй контрольной группе. Верификация в группах проводилась на основании динамики клинических

симптомов и исхода заболевания в течение 1-4 лет. 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 (Таблица 24).

Таблица 24 – Показатели совпадения ЭНМГ заключения с верифицированным диагнозом

Подгруппы	Основная группа, n=121			Вторая контрольная группа n=127			Значение Пирсона	P
	Обслед. (абс)	Совп. закл. (абс)	% совп. закл.	Обслед. (абс)	Совп. закл. (абс)	% совп. закл.		
СМГЦГ	30	26	86,7	35	13	37,1	16,5	0,0001
СМГМГ _{нт}	26	24	92,3	29	11	37,9	17,5	0,0001
СМГМГ _п	11	11	100,0	16	11	68,8	4,2	0,04
СМА	36	36	100,0	15	11	73,3	10,4	0,001
ПНП	17	17	100,0	32	24	75,0	5	0,02
Всего:	121	114	94,2	127	70	55,1	49,4	0,0001

Как видно из таблицы, процент совпадений ЭНМГ заключений о локализации поражения с верифицированным диагнозом в основной клинической группе в целом был достаточно высоким и составил 94,2%, в то время как во 2-й контрольной группе без использования алгоритмизированной диагностики только 55,1%. Наиболее низкий процент диагностики был в подгруппе СМГЦГ и СМГМГ с непрогрессирующим течением – 37%. Более эффективной ЭНМГ диагностика была при ПНП, что связано с достаточно значимым снижением показателя СПИ при демиелинизирующем поражении, не требующего особого навыка и методики исследования. Однако аксональный характер поражения при ПНП требует более эффективных приемов диагностики, что представлено в основной группе, в которой использование алгоритма позволило добиться 100% совпадения уровня поражения.

Наиболее трудными в диагностике уровня поражения были пациенты с СМГЦГ и СМГМГ с непрогрессирующим течением, в которых даже использование алгоритмизированной диагностики позволило добиться только 86 и 92%. Несмотря на это, диагностические возможности клинико-ЭНМГ алгоритма были достоверно выше, чем без его использования: различие значений числа совпадений диагноза по статистике Хи-квадрата Пирсона были статистически значимы ($P < 0,05$) как для отдельных нозологических групп, так и суммарно между основной и 2-й контрольной группами (таблица 24).

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день существует более 100 заболеваний, проявляющихся в раннем детском возрасте генерализованной мышечной гипотонией, неспецифичность и схожесть клинических симптомов которой, различные варианты течения и исходы затрудняют проведение дифференциальной нозологической диагностики (Мутовин Г.Р. и соавт., 2005). Ввиду этого, для оптимизации диагностического процесса комплексное исследование детей с синдромом мышечной гипотонии на первом этапе целесообразно направить на определение топической обусловленности гипотонии с использованием методов электронейромиографии, а в дальнейшем на определение нозологической принадлежности и этиологии СМГ.

В арсенале параклинических диагностических возможностей СМГ различного генеза находятся методы генетической, биохимической, гистологической, нейровизуализационной, ЭНМГ-диагностики. Тем не менее, при топической направленности в диагностике синдрома мышечной гипотонии миография является наиболее значимым методом. Возможностью ЭНМГ метода является его 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. Все другие диагностические методы имеют либо только условно прямую диагностическую направленность, как гистологический и нейровизуализационный методы для мышц, нервов и головного мозга, либо чаще косвенную и предопределяющую, как биохимический и генетический методы.

Синдром мышечной гипотонии, вследствие СМА, ПНП и прогрессирующих миодистрофий относительно легко и надежно диагностируются методами стимуляционной и игольчатой электромиографии (ЭМГ). СМГЦГ и СМГМГнт без значимых парезов мышц и при благоприятном течении на начальных стадиях

развития заболевания в значительной степени сходны по клиническим проявлениям и представляют значимую трудность в проведении дифференциальной диагностики.

Сложность дифференциальной ЭНМГ-диагностики СМГЦГ и СМГМГнт заключается в отсутствии регламентированных методик быстрой и всесторонней диагностики у детей грудного и раннего детского возраста. В настоящее время в стандартной нейрофизиологической практике применяется «негативная» ЭНМГ методика диагностики центрально обусловленной мышечной гипотонии, т.е. предположение о наличии супрасегментарных двигательных нарушений после исключения поражения периферического нервно-мышечного аппарата. Отсутствие в арсенале ЭНМГ-диагностики «позитивных» критериев СМГЦГ, является основой низких возможностей ЭМГ в дифференциальной диагностике СМГЦГ и СМГМГнт, что потребовало также проведения исследований и в этом направлении.

С целью поиска решения этой проблемы, а также оптимизации и алгоритмизации топической диагностики нервно-мышечной системы у 121 пациента в возрасте от 1 месяца до 3-х лет, с доминирующим СМГ в сравнении с группой здоровых испытуемых проведен анализ клинических и ЭНМГ данных в период с 2016 по 2020 гг. с использованием методов стимуляционной, игольчатой и поверхностной ЭМГ. Кроме стандартных ЭНМГ параметров СПИС, СПИМ, терминальной латентности, формы М-ответов, параметров ПДЕ, спонтанной активности, используемых в диагностике СМГ, в настоящей работе изучены и предложены дополнительные ЭНМГ критерии, а также граничные (нормативные) диагностические значения ЭНМГ показателей, дифференциально-диагностические критерии СМГ с использованием математического моделирования.

Даже достаточное в распоряжении врача количество значимых ЭНМГ критериев, полученных на основе ряда методик, не является залогом успеха в дифференциальной диагностике СМГ, если отсутствует оптимальный путь последовательного и направленного их использования в конкретной ситуации.

Чрезвычайную ценность диагностики приобретает алгоритмизация ЭНМГ-исследования у детей раннего возраста и младенцев. Плохая переносимость процедуры, трудность регистрации в заданных условиях активации мышц, ограничение времени обследования требует быстроты, минимизации объема, жесткой направленности обследования. В такой ситуации желательно определить наиболее результативную тактику выполнения исследования, т.е. алгоритм диагностики, как конечную совокупность точно заданных правил решения, описывающих порядок действий исполнителя для решения конечной задачи (Тимофеева В.В., 2018).

Эффективность работы алгоритма зависит от наличия в нем не только стратегической направленности, но и предопределения тактических шагов диагностики, то есть представления, наряду с опорными критериями диагностического пути, также и выборобразующих (диагностических) показателей. Для детального описания диагностических шагов используются линейные, разветвляющиеся варианты алгоритма по дихотомическому, трихотомическому или большему числу направления движения, а также и вспомогательные алгоритмы (Стойлова Л. П., 1999). В современной литературе представлены различные алгоритмы клинко-лабораторной диагностики заболеваний с синдромом мышечной гипотонии (Christiansen S. et al., 2015; Дадали Е.Л. и соавт., 2007; Paro-Panjan D. et al., 2004), которые включают критерии на основе комплекса показателей клинических методов диагностики матери и ребенка, генетических, биохимических, гистологических, МРТ и ЭНМГ методов. К сожалению, в большинстве алгоритмов не используются выборобразующие (диагностические) элементы, не полностью представлена логическая система последовательных действий, что позволяет формировать только стратегию диагностики, не дает возможности эффективно использовать их в практической деятельности.

В доступной отечественной и иностранной литературе изолированные клинко-ЭНМГ алгоритмы диагностики СМГ отсутствуют. Представленные в

настоящей работе клинико-ЭНМГ алгоритмы позволили повысить эффективность нейрофизиологической диагностики и дальнейшее формирование диагноза в целом. Обоснованная минимизация числа ЭНМГ методик и ЭНМГ критериев в жесткой последовательности обследования в рамках разработанного алгоритма привело к сокращению времени обследования и надежному определению локализации поражения и соответствующей патологии при СМГ у детей.

Таким образом, на основании данных литературы, проведенных собственных ЭНМГ исследований 121 пациента грудного и раннего детского возраста с СМГ был сформирован и предложен для практического использования общий клинико-ЭНМГ алгоритм диагностики СМГ у детей грудного и раннего детского возраста. Дополнительно для проведения стандартизованного тщательного ЭМГ обследования детей игольчатым электродом, наиболее значимым для диагностики СМГМГнт разработан и предложен линейный тактический алгоритм вспомогательного типа, который дополняет на заданном этапе общий алгоритм клинико-ЭНМГ-диагностики.

Диагностика СМА на основе комплекса клинических, ЭНМГ, генетических показателей, по данным литературы, считается достаточно простой и надежной. В связи с внедрением патогенетического СМА-модифицирующего лечения в ближайшие 4 года прогнозируется охват ДНК диагностикой делеции *smn1* и определение количества *smn2* генов всего 24% новорожденных в странах, использующих патогенетическую терапию (Dangouloff T. et al., 2021). Во всех других странах скрининговая генетическая диагностика СМА остается недоступной. В этой связи, несмотря на определенный революционный прогресс в этом направлении, клиническая и ЭНМГ диагностика остаются важной основой диагностики СМА. Возможности клинической диагностики СМА весьма ограничены, о чем свидетельствует низкий процент направительного диагноза СМА детей на ЭНМГ обследование с последующей верификацией диагноза, составляющий в разных возрастных группах, по данным настоящего исследования, от 9,9% до 40%. Нозологически неспецифические неврологические

симптомы «вялого ребенка» в виде мышечной гипотонии, сухожильной гипо- и арефлексии, ЗМР позволяли практическим неврологам в большинстве случаев определить предварительный диагноз обследуемым пациентам как «синдром мышечной гипотонии». В настоящей реальной неврологической практике метод ЭНМГ явился незаменимым и надежным в диагностике СМА.

По данным литературы основополагающим показателем в диагностике СМА является наличие компенсаторно формирующихся крупных ПДЕ, вследствие гибели части мотонейронов. Последние исследования в этом направлении проводились 40 лет назад (Hausmanowa-Petrusewicz, I, 1978). Как сообщает автор, амплитуда и длительность ПДЕ повышаются, однако быстрый темп прогрессирования СМА, особенно у детей до года, затрудняет формирование крупных ПДЕ и недостаточное их количество в мышце может создавать трудность в трактовке результатов ЭМГ. Однако в настоящем исследовании надежность ЭНМГ-диагностики переднерогового поражения у пациентов на основе регистрации крупных (нейрогенных) ПДЕ можно объяснить выбором для обследования диагностически значимых мышц, т.е. мышц со средней степенью поражения, а также настойчивой длительной по времени регистрацией ПДЕ в разных точках мышцы и при различной степени ее активации согласно разработанному и предложенному алгоритму. Именно эти методические приемы позволили надежно выявлять крупные ПДЕ и делать вывод о переднероговом поражении. Трудности выбора мышц со средней степенью поражения на основе клинической диагностики, были преодолены проведением предварительной регистрации М-ответа проксимальных и дистальных мышц верхних и нижних конечностей. Среднее снижение амплитуды М-ответа чаще выявлялось в передней большеберцовой мышце, однако выбор мышцы для игольчатой ЭМГ в конечном счете определялся непосредственно после получения данных М-ответа у конкретного пациента. Кроме выбора мышц для проведения игольчатой ЭМГ, регистрация М-ответа позволяла определить проксимально-дистальное соотношение амплитуд М-ответа в верхних и нижних конечностях, а также

большую степень снижения амплитуд в проксимальных мышцах, что позволяло констатировать проксимальный тип пареза и степень его выраженности у обследованных пациентов с переднероговым поражением. Таким образом, в проведенной работе показано, что на первом этапе диагностики пациентов с подозрением на СМА целесообразно проводить регистрацию М-ответа, а на втором запись игольчатым электродом ПДЕ целевых мышц.

Сравнительно с болезнью мотонейрона (БАС и другие) спонтанная мышечная активность в покое у обследованных пациентов имела меньшее диагностическое значение. Так в условиях покоя потенциалы фасцикуляций мышц регистрировались, как и по данным литературы, весьма редко – у 5% пациентов (Kimura J., 2013). Денервационная спонтанная активность, отражающая выраженность процесса гибели мотонейронов при СМА, регистрировалась у пациентов в проведенном исследовании от 70% до 80% случаев. По данным разных авторов спонтанная денервационная активность регистрируется от 100% случаев до практического отсутствия (Hausmanowa-Petrusewicz I, 1978; Kuntz N.L. et al., 1980). Это может быть обусловлено разной степенью скрупулезности проводимого исследования. Спонтанная активность у младенцев и детей раннего возраста имеет очень низкую амплитуду, и только регистрация на высокой чувствительности позволяет заметить ее в условиях полного отсутствия артефактов, наведенной активности мышц-антагонистов.

По данным литературы исследование М-ответов проксимальных мышц методом стимуляционной ЭМГ для подтверждения переднерогового поражения не проводится, однако показатель амплитуды дистальных мышц конечностей используется в качестве нейрофизиологического инструмента оценки выраженности пареза, так как он коррелирует с клинической шкалой двигательной активности и может использоваться как показатель динамики развития пареза и как прогностический показатель (Lewelt A. Et al., 2010; Kolb S.J. et al., 2016; Kolb S.J. et al., 2017).

Нормальные параметры амплитуд сенсорных ответов, сенсорной и моторной СПИ, полученные у пациентов в настоящем исследовании, согласуются с данными (Kuntz N.L. et al., 1980) и служат критерием нейрофизиологической дифференциальной диагностики с полинейропатиями.

Сравнительная характеристика диагностической значимости различных ЭНМГ критериев при СМА позволила выделить два основных: снижение амплитуды М-ответа проксимальной мышцы верхней конечности *m.bicepsbrachii* (<3,1 мВ), нижней конечности *m.rectus femoris* (<1,3 мВ) и повышение процентного показателя числа крупных ПДЕ (>15%) из общего количества зарегистрированных ПДЕ. Именно они и были включены в общий клинико-ЭНМГ алгоритм диагностики СМГ.

ПНП Шарко-Мари-Тута 1 типа и ХВДП относят к группе миелинопатий, где основным и надежным методом диагностики является ЭНМГ. В представленной работе были предложены критерии ЭНМГ-диагностики ПНП ШМТ 1 типа и ХВДП, включающие замедление моторной СПИ по срединному нерву в диапазоне 15-30 м/с. Однако этот критерий не согласуется с данными литературы, где в основу классификации НМСН 1 и 2 типов у взрослых пациентов положен нейрофизиологический критерий снижения моторной СПИ по срединному нерву: ниже 38 м/с при 1 типе, и выше 38 м/с - при ШМТ 2 типа (De Jonghe P. et al., 1998; Rudnik-Schöneborn, 2020). Более низкие значения показателя СПИ, как критерий ПНП у детей раннего возраста, обусловлены низкими показателями СПИ в норме у детей из-за онтогенетической гипомиелинизации (McMillan H.J.&Ryan M.M., 2015). Исходя из этого, представленные в работе диапазоны скоростей 15-30, менее 15 м/с и более 30 м/с согласуются с данными литературы (Ryan C.S. et al., 2019). Так, нижняя граница нормы моторной СПИ для срединного нерва у детей от 1 до 3 лет по данным этих авторов составляет 37 м/с, а в возрасте до 1 года – 19 м/с, и, исходя из этого, здоровых детей раннего возраста, имеющих СПИ ниже 38 м/с нельзя относить к группе с гипомиелинизацией.

Длительность М-ответа еще один предложенный в работе критерий, позволяющий дифференцировать схожих по клинической картине ПНП ШМТ 1 типа и ХВДП. Это длительность М-ответа мышц стопы на проксимальную стимуляцию малоберцового и большеберцового нервов. Показано, что умеренное повышение длительности М-ответа, до 15 мс, характерно для ПНП ШМТ 1 типа, выше 15 мс – для ХВДП. В литературе для дифференциальной диагностики ПНП ШМТ 1 типа и ХВДП у взрослых предлагают использовать соотношение амплитуд проксимального и дистального М-ответов: показано, что при ПНП ШМТ 1 типа имеет место равномерное снижение амплитуды проксимального и дистального М-ответов, в то время как при ХВДП регистрировалось резкое снижение или отсутствие (частичный или полный блок проведения) проксимального М-ответа (Kang J.H. et al., 2013; Korinthenberg, R. et al, 2021). Необходимо подчеркнуть, что в литературе отсутствуют работы по разработке количественного критерия длительности М-ответа и использования в дифференциальной ЭНМГ-диагностике ПНП ШМТ 1 типа и ХВДП у детей раннего возраста.

В основу ЭНМГ-диагностики аксональной формы ПНП ШМТ 2 типа в настоящем исследовании был положен количественный критерий снижения амплитуды М-ответа с мышц стопы ниже нормативного значения (2,7 мВ) и наличие в дистальных мышцах нейрогенной перестройки ПДЕ при нормальных показателях моторной и сенсорной СПИ по срединному нерву. Следует отметить, что наши результаты согласуются с данными других авторов (Verhoeven K. et al., 2006; Chung K.W. et al., 2006). Однако в этих работах не приводятся граничные значения снижения амплитуд М-ответов.

В целом при СМГ, обусловленной ПНП ШМТ и ХВДП нами предложены следующие критерии: грубое снижение моторной СПИ по срединному нерву ниже 15 м/с характерно для демиелинизирующей ПНП ШМТ 3 и 4 типов; умеренное снижение моторной СПИ по срединному нерву в диапазоне 30-15 м/с характерно для демиелинизирующей ПНП ШМТ 1 типа и ХВДП; разделение

ПНП ШМТ 1 типа и ХВДП основано на показателе 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; изначально нормальные параметры моторной и сенсорной СПИ по срединному нерву в совокупности со снижением амплитуды М-ответа с мышц стопы ниже нормативного значения (2.7 мВ) и наличия в них нейрогенной перестройки позволяют констатировать аксональный характер ПНП (ШМТ 2 типа). Данные критерии были включены в общий клинико-ЭНМГ алгоритм диагностики СМГ.

В диагностике первично-мышечного уровня поражения при СМГ у детей раннего возраста наиболее часто из ПМД представлена прогрессирующая миодистрофия Дюшенна, а из непрогрессирующих миопатий – структурные миопатии. Ведущими в диагностике СМГ миогенного генеза (включая прогрессирующие и непогрессирующие формы) лежат методы клинической, биохимической, ЭНМГ, МРТ и генетической диагностики. Проведенное настоящее исследование показало, что ЭНМГ метод является наиболее доступным и надежным в диагностике первично-мышечных поражений. Однако, по мнению Paganoni S. (2013) клинические проявления в виде специфического фенотипа и отягощенного наследственного анамнеза, например, у пациентов с ПМД являются достаточными для постановки диагноза без дополнительных методов, включая электромиографию. Действительно, клинические проявления при прогрессирующей миодистрофии Дюшенна достаточно патогномичны: у обследованных в настоящем исследовании пациентов с СМГ, направленных на ЭНМГ обследование с последующим подтвержденным диагнозом ПМД, в клинической картине в 81% имелась псевдогипертрофия икроножных мышц, в 45,5% гиперлордоз и крыловидные лопатки, в 91% присутствовали приемы Говерса. Однако в направительном неврологическом диагнозе на ЭНМГ обследование у детей с этой патологией только в 36,4% значился миопатический синдром. В остальных случаях клиническая картина не позволяла заподозрить

миодистрофию Дюшенна. В целом, учитывая необходимость учета комплекса данных для вынесения диагностического вердикта, можно сделать вывод, что клинические признаки ПМД не могут быть достаточными для установления диагноза и требуют дополнительного проведения ЭНМГ-диагностики как наиболее доступного метода диагностики топической направленности, включая первично-мышечный уровень поражения. В настоящее время, вопреки значительному прогрессу генетики и доступности ДНК-диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий за последние десятилетия, ЭНМГ метод не утратил свою актуальность и является важным диагностическим звеном, особенно у детей грудного и раннего детского возраста с доминирующим СМГ. ЭНМГ метод значим как в диагностике миопатии, так и для исключения другой нервно-мышечной патологии, которая может имитировать миопатию: поражение двигательного нейрона, моторные ПНП, нарушения нервно-мышечного проведения.

Для дифференциальной диагностики СМГМГп и СМГМГнт в представленной работе использовалась не только общепринятая стандартная игольчатая ЭМГ, а совокупность целого ряда ЭНМГ критериев, включая методы стимуляционной ЭМГ. О необходимости использовать комплекс ЭНМГ критериев при нервно-мышечных заболеваниях также указывается в литературе (Paganoni S.&Amato Аю, 2013; Shanina E. et al, 2021). Дополнительно к игольчатой ЭМГ в работе предложен диагностический критерий снижения амплитуды М-ответа проксимальных мышц для оценки их функциональной возможности, в частности для косвенной характеристики объема мышечной массы, которая снижается преимущественно при ПМД. С учетом полученной нижней границы нормы амплитуды М-ответа в группе здоровых испытуемых детей патологическим снижением амплитуды явилось значение менее 1,3 мВ для *m.biceps brachii* и менее 3,1 мВ для *rectus femoris*. Снижение амплитуды М-ответа ниже граничных значений являлось признаком слабости проксимальных мышц, и было особенно информативно для нижних конечностей, с учетом распределении

парезов при конечностно-поясной форме ПМД. Этот критерий был первым звеном в цепи последующей ЭНМГ-диагностики ПМД. Эти рекомендации согласуются с позицией Nithi S. et al., (2019), указывающих на снижения амплитуды проксимальных М-ответов при миопатиях. Однако стоит подчеркнуть, что о конкретных количественных параметрах снижения амплитуды проксимальных М-ответов и использования данного показателя в качестве дополнительного диагностического критерия миопатий авторы не сообщают.

Снижение амплитуд М-ответов с проксимальных мышц верхних и нижних конечностей при нормальных показателях амплитуд М-ответов дистальных мышц указывает на специфичность их распределения при ПМД, что также характерно для больных со СМА. Дифференциацию таких случаев позволяет проводить игольчатая ЭМГ. Бесспорно, что параметры игольчатой ЭМГ являются более существенными и на втором этапе диагностики необходимы после проведения стимуляционной ЭМГ. Из ряда критериев игольчатой ЭМГ (параметры ПДЕ, спонтанная активность, турн-амплитудный показатель интерференционной ЭМГ и показатель рекрутирования использованные в работе первые два показали свою наибольшую информативность и включены в диагностический алгоритм также как и граничные нормативные амплитуды М-ответов проксимальных мышц. ЭНМГ заключение, основанное на выявлении в мышцах мелких ПДЕ, зависит от количества их выявления и, соответственно, методики накопления ПДЕ, а также двух методов их анализа на основе среднего показателя длительности и процента мелких («миопатических») ПДЕ, или числа выпадающих ПДЕ (Stalberg E. et al., 1994). По полученным данным наличие мелких ПДЕ более 15%, является высоконадежным критерием диагностики первично-мышечного поражения. Снижение средней длительности ПДЕ набранных в мышце для анализа ПДЕ при СМГ миогенного генеза также характеризует первично-мышечный уровень поражения, но для получения патологического значения этого показателя необходимо наличие в мышце достаточно большого количества патологических

мелких ПДЕ, которое может составлять 30-40%. Меньшая чувствительность показателя средней длительности ПДЕ объясняется тем, что на раннем этапе развития миодистрофии большая часть неизмененных ПДЕ с нормальными параметрами длительности может скрадывать снижение патологически короткой длительности небольшого числа мелких ПДЕ и не выявлять отклонения от нормы. Поэтому в начальный период заболевания и при незначительном числе мелких ПДЕ, что характерно у детей раннего возраста, средний показатель длительности ПДЕ является достаточно грубым и его целесообразно использовать как дополнительный к процентному показателю числа мелких ПДЕ. Подтверждением этому являются данные Б.М.Гехта (1990) показавшего, что для выхода показателя средней длительности за нормативные значения необходимо достаточно значимое его превышение – на 30%, так как 95% всех ПДЕ у здоровых испытуемых находятся в диапазоне 70-130% от среднего показателя нормального значения средней длительности ПДЕ. Для констатации нейрогенного или миогенного поражения Э.Столберг предложил использовать критерий минимального числа выявленных патологических ПДЕ, в том числе и числа мелких ПДЕ. Это наличие минимум 2-х ПДЕ, которые, при стандартном наборе 20 ПДЕ составляют 10% (Stalberg E. et al., 1994). Это так называемые «выпадающие» ПДЕ из нормативных параметров для определения мышцы как патологически измененной. Таким образом, индивидуальный анализ длительности 20 ПДЕ позволяет выявить те ПДЕ, которые выходят за пределы границ нормы. Следует отметить, что на сегодняшний день в литературе отсутствуют работы по разработке и использованию показателя количества мелких, т.е. патологически измененных ПДЕ у детей, а также по методологии проведения игольчатой ЭМГ, которая описана для взрослых в ряде работ (Daube J.R. et al., 2009; Rubin D.I., 2019). Трудности набора ПДЕ у детей требуют использовать более высокое значение показателя числа патологически мелких ПДЕ (>10%) как критерий патологического изменения их длительности, которое по нашим данным на основе эмпирического опыта составило более 15%.

Если для подгруппы пациентов с СМГМГп (ПМД) в настоящем исследовании наличие высокого показателя мелких ПДЕ (52,5%) в сочетании с наличием спонтанной активности (82%) являлось надежным в постановке «нейрофизиологического» диагноза первично-мышечного поражения с активным дистрофическим процессом, то для пациентов с СМГМГнт с достаточно низким показателем мелких ПДЕ (37,8%) в сочетании без спонтанной активности требовало привлечения дополнительного ЭНМГ критерия в пользу непогрессирующей первично-мышечной патологии (СМГМГн). Этим дополнительным критерием явился относительный показатель снижения амплитуды произвольной мышечной активности прямой мышцы бедра в процентах ($aRF/aEDB$), составивший 62%, что на $1/3$ ниже чем у здоровых испытуемых (91,6%), что указывало на проксимальную слабость мышц.

В зарубежной литературе трудности ЭМГ-диагностики не прогрессирующего первично-мышечного поражения, что касается преимущественно структурных миопатий, проявляются в противоречивости данных о чувствительности ЭМГ метода их диагностики. По данным ряда авторов, чувствительность иЭМГ составляет от 14% до 75% в диагностике первично-мышечных поражений у детей в возрасте от 2 до 9 лет (Kang Peter B. et al, 2020; Cetin E. Et al., 2009; David W.S. et al., 1994; Kang P.B. et al., 2003; Russell J.W., 1992). Такой большой диапазон различий связан с отсутствием стандартизованных приемов регистрации игольчатой ЭМГ у детей, что значительно влияет на результаты чувствительности метода иЭМГ. Так в работах указанных выше авторов проводится ретроспективный анализ ЭНМГ данных за несколько лет, которые накоплены работой разных врачей в разных условиях с разными стратегиями поиска и условиями регистрации мелких ПДЕ. Преимуществом настоящего исследования в диагностике первично-мышечного уровня поражения явилась стандартизация и алгоритмизация проведения иЭМГ у детей раннего возраста, что позволило на основе не рутинного тщательного кропотливого поиска ПДЕ и спонтанной активности в нескольких мышцах ребенка добиться высокой

чувствительности метода. Так у всех пациентов, включенных в исследование при проспективном обследовании через 1-4 года клиническими, ЭНМГ, генетическими методами был подтвержден диагноз миопатии. Спонтанная активность, характеризующая активность дистрофического процесса при первично-мышечном поражении у пациентов с ПМД в данной работе была представлена потенциалами фибрилляций, положительными острыми волнами и регистрировалась в 82% случаев. Эти результаты согласуются с данными литературы, где авторы считают, что представленность спонтанной активности наиболее высока при ПМД (Гехт Б.М. с соавт., 1997; Shanina E., 2021).

Полученные в представленной работе критерии диагностики ПМД: снижение амплитуды проксимальных мышц (ниже 1,3 мВ для *m.biceps brachii* и ниже 3,1 мВ для *rectus femoris*); наличие более 15% «мелких» ПДЕ по данным игольчатой ЭМГ являются достаточно информативными и могут использоваться у детей на первом этапе клинико-ЭНМГ-диагностики с последующим ДНК исследованием.

Рутинных методов ЭНМГ-диагностики СМГЦГ в нейрофизиологическом арсенале методик не существует. Проведение дифференциальной ЭНМГ-диагностики СМГМГнт и СМГЦГ, имеющих сходную клиническую картину, проводится обычно путем исключения СМГМГнт. Однако возможности диагностики СМГМГнт ограничены только игольчатой ЭМГ, чувствительность которой, по данным разных авторов, колеблется в широком диапазоне. Это обусловлено трудностью набора ПДЕ у детей раннего возраста, с одной стороны, и небольшим процентом патологических мелких ПДЕ в мышце, с другой стороны. Именно эти обстоятельства потребовали повысить эффективность дифференциальной диагностики между СМГМГнт и СМГЦГ путем поиска дополнительных нестандартных ЭНМГ методик, т.е. внести элементы позитивной диагностики СМГЦГ в арсенал ЭНМГ методик, которые позволили бы на субклиническом уровне оценить состояние супрасегментарных двигательных структур. В данной работе выбраны ЭНМГ методики, которые способны отражать

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).

Нами были использованы важные параметры в характеристике позитивных и негативных ЭНМГ критериев СМГЦГ: 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 мышцей более 100 мкВ, наличие мономорфности F-волны по показателю повторяемости (более 46%) на стимуляцию большеберцового нерва и отсутствие изменений ПДЕ по данным игольчатой ЭМГ: наличие не более 15% «мелких ПДЕ».

По данным поверхностной ЭМГ амплитуда произвольной активности дистальных мышц как верхних, так и нижних конечностей была снижена при СМГЦГ. Эти изменения амплитуд согласуются с закономерным паттерном распределения центральных парезов, при которых преимущественно страдают дистальные мышцы конечностей. Следует отметить, что схожие результаты были получены другими авторами ранее (Скворцов И.А., Ермоленко Н.А., 2003; Аладина Е.А., 2010). Так, в работе Аладиной Е.А. (2010) на примере ДЦП, как клинической модели супрасегментарного поражения, показано изменение амплитудно-частотных характеристик мышечного сокращения со снижением максимальной амплитуды биопотенциалов паретичных мышц нижних конечностей, что, по мнению автора, связано с поражением верхнего мотонейрона и растормаживанием сегментарных структур. Количественной характеристикой такого распределения мышечной слабости при СМГЦГ явился в настоящей работе относительный показатель амплитуд произвольной активности $aRF/aEDB$, который повышался за счет снижения абсолютных значений амплитуды ЭМГ

дистальных мышц и составил в подгруппе пациентов с СМГЦГ более 80%. Необходимо подчеркнуть, что в литературе отсутствуют работы по использованию и внедрению данного критерия в дифференциальную ЭНМГ диагностику СМГ.

Критерий повышения амплитуды миотатического рефлекса с *mm.biceps brachii*, *gastrocnemius* явился существенным дополнительным параметром в диагностике СМГЦГ. Несмотря на то, что у пациентов с СМГЦГ доминирующей клинической характеристикой двигательных расстройств была мышечная гипотония, показатель миотатического рефлекса указывал на повышение фазического компонента мышечного тонуса, как проявление «скрытой спастичности» у детей с СМГЦГ. Схожие результаты были получены в работах Sanger с соавторами, которые, используя технику регистрации миотатического рефлекса, оценивали субклиническую и клиническую степень изменения мышечного тонуса при гипертонусе у детей (Sanger T.D. et al., 2003). Значимость исследования миотатического рефлекса изучена в ряде работ, где показано, что миотатические рефлексы служат оперативной настройкой и активацией мышц при неосознанном сохранении позы и движении. Чрезмерно повышенная или сниженная активность миотатического рефлекса определяют двигательные расстройства при поражении центральной и периферической нервной систем (Calota A. et al., 2008; Calota A. et al., 2009). На примере ДЦП показана возможность использования поверхностной ЭМГ и миотатического рефлекса как объективного метода по сравнению с шкальной клинической оценкой повышенного мышечного тонуса у детей 5-10 летнего возраста (LiSetal, 2021; SchmidtB. etal, 2020; GermanottaM., etal., 2017). Однако эти и аналогичные исследования с использованием миотатического рефлекса не проводились у детей раннего возраста с СМГЦГ.

Оценка критерия мономорфности F-волн на стимуляцию большеберцового нерва, показала, что наличие ее более 46% из 20 зарегистрированных F-волн характерно для СМГЦГ. Достаточно постоянная форма F-волны (ее

мономорфность) у больных с СМГЦГ сближает этот поздний ответ с Н-рефлексом и характеризует повышенную сегментарную активность вследствие супрасегментарной (церебральной) недостаточности двигательной регуляции. Однако сравнительное исследование показало, что большую информативность для характеристики повышенной сегментарной возбудимости при СМГЦГ имеет F-волна по сравнению с Н-рефлексом. В ряде работ было показано, что показатель повторных F-волн (не различающихся между собой по латентности, амплитуде и форме), характеризующий максимальное сходство F-волн между собой, возникающее в результате вовлечения одних и тех же мотонейронов спинного мозга в антидромный ответ, имеет важное диагностическое значение для выявления супрасегментарных нарушений, бокового амиотрофического склероза, полиомиелита, полинейропатий и также показано, что процент повторных F-волн может использоваться как показатель патологии (Todo M., 2020; Akarsu E.O. et al., 2020; Chroni E. et al., 2012; Nachisuka A. et al., 2015; Zheng C. et al., 2016). Оценка значимости критерия схожести (мономорфности) F-волн, как аналога показателя повторных F-волн, при СМГ центрального генеза у детей грудного и раннего детского возраста проведена в настоящей работе впервые. Данные игольчатой ЭМГ у пациентов с СМГЦГ явились показателем негативной диагностики (диагностики исключения СМГМГ), так как не выявили отклонений от нормы, что коррелирует с данными литературы (Guillen D. et al., 2019; Volpe J.J., 2015). Таким образом, предложенные в работе дифференциальные показатели являются важными в характеристике позитивных и негативных ЭМГ параметров СМГЦГ и могут успешно использоваться в клинико-ЭМГ алгоритме диагностики СМГ.

Диагностировать патологию нервно-мышечной проводимости у детей с СМГ вследствие врожденного миастенического синдрома позволяет методика ритмической стимуляции периферических нервов с частотой 3 и 15 Гц. Редко встречающаяся патология обусловила наблюдение только одного пациента с генетически подтвержденным нарушением нервно-мышечной проводимости на

постсинаптическом уровне с развитием феномена декремента более 13%-24% для 5-ти различных мышц. В данной работе основным критерием дифференциальной ЭНМГ-диагностики явился критерий декремента более 10% на ритмическую стимуляцию. Полученные результаты согласуются с данными литературы Finsterer J. (2019) и ААЕМ (2001) предлагающими использовать критерий 10% для феномена декремента и 100% – для феномена инкремента. Именно эти показатели включены нами в диагностический клинико-ЭНМГ алгоритм СМГ у детей грудного и раннего детского возраста.

С целью диагностической оценки использования предложенного электронейромиографического алгоритма был проведен сравнительный анализ эффективности диагностики стандартным и алгоритмизированным ЭНМГ методами. Вследствие этого было проведено ретроспективное обследование 127 пациентов грудного и раннего детского возраста второй контрольной группы. Диагностические возможности клинико-ЭНМГ алгоритма были достоверно выше в основной клинической группе и составили 94,2%, в то время как во второй контрольной группе без использования алгоритмизированной диагностики только 55,1%.

Таким образом, предложенный алгоритм клинико-электронейромиографической топической диагностики синдрома мышечной гипотонии различного генеза у детей на основе клинических форм церебрального, спинального, невралного, мышечного уровней патологии, дополнительно предложенных и стандартно используемых ЭНМГ критериев позволяют повысить качество дифференциальной диагностики при спинальной мышечной атрофии, полинейропатиях, миопатиях и центрально обусловленной мышечной гипотонии. Детализированные этапы диагностики с включением в алгоритм новых ЭНМГ-критериев для характеристики супрасегментарных двигательных нарушений – миотатического рефлекса, F-волны, произвольной мышечной активности позволили сократить время диагностики и повысить ее надежность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные в проведенном исследовании клинико-электронейромиографические алгоритмы позволяют проводить первичную диагностическую дифференциацию СМГ на основе топической локализации поражения. На этом этапе алгоритм позволяет выявлять стратегически топически обусловленные группы заболеваний с СМГ и в дальнейшем использовать дополнительные методы диагностики для определения этиологической и нозологической принадлежности заболевания.

В современной литературе представлены различные алгоритмы клинико-лабораторной диагностики заболеваний с синдромом мышечной гипотонии (Christiansen S. et al., 2015; Дадали Е.Л. и соавт., 2007; Paro-Panjan D. et al., 2004), позволяющие формировать стратегию диагностики, однако не включающие электромиографические критерии и определяющие последовательность практических действий с учетом нейрофизиологических показателей. В доступной отечественной и иностранной литературе отсутствуют работы по клинико-ЭНМГ алгоритмам диагностики СМГ у детей.

Усовершенствованная ЭНМГ-диагностика СМГ при различных уровнях поражения нервно-моторного аппарата, представленная в проведенном исследовании позволила получить значимые электронейромиографические данные, а также сформировать и предложить для использования алгоритм разветвляющегося типа с пошаговой детализацией. Разработка этого алгоритма обусловлена необходимостью минимизации времени обследования детей раннего возраста, сокращения числа рутинных ЭНМГ методик для направленной диагностики.

Было проведено комплексное клинико-электронейромиографическое исследование 268 пациентов с СМГ в рамках лечебно-диагностического процесса в Медицинском Центре «НЕЙРОМЕД», г.Махачкала (главный врач Гейбатова Л.Г.). Первую контрольную группу составили 20 здоровых детей без неврологической симптоматики, вторую контрольную группу - 127 пациентов с

СМГ различного генеза. Из 121 пациента основной группы сформировано 5 подгрупп с СМГ различного генеза. Возраст детей в среднем составил 1 год 8 месяцев \pm 1 год 1 месяц.

В проведенном исследовании у пациентов с СМГ вследствие СМА сравнительная характеристика диагностической значимости различных ЭНМГ критериев позволила выделить, как наиболее существенные, снижение амплитуды М-ответа проксимальных мышц верхних и нижних конечностей, и повышение процентного показателя числа крупных ПДЕ (>15%) из общего количества зарегистрированных ПДЕ.

ЭНМГ критерии при СМГ, обусловленным ПНП ШМТ и ХВДП характеризовались грубым снижением моторной СПИ по срединному нерву ниже 15 м/с, 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. Изначально нормальные 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).

ЭНМГ критерии при СМГ вследствие ПМД характеризовались наличием высокого показателя мелких ПДЕ (52,5%) в сочетании с наличием в мышцах спонтанной активности (82%).

У детей с СМГМГнт основные ЭНМГ критерии включали повышенный показатель мелких ПДЕ (37,8%) в сочетании без спонтанной мышечной активности и пониженным относительным показателем снижения амплитуды произвольной мышечной активности прямой мышцы бедра в процентах

(aRF/aEDB). Стандартизация и алгоритмизация проведения иЭМГ у детей раннего возраста явилась значимой разработкой настоящего исследования в диагностике первично-мышечного уровня поражения, что позволило на основе нерутинного тщательного кропотливого поиска ПДЕ и спонтанной активности в нескольких мышцах пациента добиться высокой чувствительности метода.

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 мышцей более 100 мкВ, наличие мономорфности F-волны по показателю повторяемости (более 46%) на стимуляцию большеберцового нерва и отсутствие изменений ПДЕ по данным игольчатой ЭМГ: наличие не более 15% «мелких ПДЕ».

Сложность дифференциальной ЭНМГ-диагностики СМГМГнт и СМГЦГ ввиду схожей клинической картины в представленном исследовании была преодолена путем использования дополнительных «позитивных» ЭНМГ методов, отражающих повышение уровня сегментарной возбудимости спинного мозга (F-волна), субклинические проявления повышенного фазического компонента мышечного тонуса на основе миотатического рефлекса, преимущественно дистальное распределение мышечной слабости при центральном характере пареза мышц по снижению показателя амплитуды произвольной активности дистальных мышц конечностей.

На примере одного пациента с СМГ вследствие врожденного миастенического синдрома подтверждена значимость в ЭНМГ-диагностике критерия декремента мышечной активности более 10% на ритмическую стимуляцию нерва.

Сравнительная характеристика эффективности стандартным и алгоритмизированным ЭНМГ методами показала высокие диагностические возможности работы клинико-электронейромиографического алгоритма.

Таким образом, представленный в работе клинико-ЭНМГ алгоритм позволяет 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 позволяет 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 M-ответа прямой мышцы бедра меньше 3,1 мВ, при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии – повышение длительности проксимального M-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, неврального, 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адекватный менеджмент пациентов с дистрофиями (мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера): применение объективизирующих шкал и дополнительных методов исследования / А.С. Носко, Куренков А.Л., Никитин С.С. [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2014. – 3. – С. 13-19.

2. Аладина, Е. А. Функциональное состояние сегментарного спинального аппарата при детском церебральном параличе и имитирующих двигательных расстройствах у детей раннего детского возраста / Е.А. Аладина, К.К. Бахиев, С.А. Мальмберг, А.С. Петрухин // Рус. Журн. Дет невр. – 2010. – Т. V, вып. 3. – С. 3-10.

3. Антонова, Л.В. Клинико-электронейромиографическое изучение роли периферических структур нейромоторного аппарата при формировании детского церебрального паралича / Л.В. Антонова, В.Д. Левченкова // Организационные и клинические проблемы детской неврологии и психиатрии. - М., 1994. - Т. 1. - С. 8-10.

4. Бадалян, Л.О. Детские церебральные параличи / Л.О. Бадалян, Л.Т. Журба, О.В. Тимонина. - Киев, 1988.

5. Гехт, Б.М. Нервно-мышечные болезни / Б.М. Гехт, Н.А. Ильина. – М.: Медицина. – 1982. – 350 с.

6. Гехт, Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография / Б.М. Гехт. - Л.: Наука, 1990. – 229 с.

7. Гехт, Б.М. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний / Б.М. Гехт, Л.Ф. Касаткина, М.И. Самойлов, А.Г. Санадзе. - Таганрог. - 1997. - 370 с.

8. Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т 8, №4. – С. 36-45.

9. Дадали, Е.Л. Алгоритмы диагностики псевдогипертрофических прогрессирующих мышечных дистрофий / Е.Л. Дадали, Е.В. Подагова, С.А. Мальмберг, А.Б. Кузнецов // Атмосфера. Нервные болезни. – 2007. – №7. – С. 9-12.

10. Евтушенко, С.К. Синдром мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста / С.К. Евтушенко, Т.М. Морозова, М.Р. Шаймурзин // Международный неврологический журнал. – 2011. – 4 (42).

11. Касаткина, Л.Ф. Механизмы формирования и клиническая значимость электромиографических феноменов, связанных с патологией мышечных волокон и двигательных единиц / Л.Ф. Касаткина // Сб. науч. тр. НИИ общей патологии и патологической физиологии АМН СССР «Электромиографические методы изучения функционального состояния двигательных единиц скелетных мышц в норме и патологии». – М., 1988. – Вып. VI. - С. 7-32.

12. Клименко, В.А. Двигательные нарушения и сопутствующие синдромы у детей с церебральными параличами, их коррекция и профилактика в условиях ортопедического стационара: Автореф. дисс. ... докт. мед.наук / Клименко В.А. - С-Петербург, 1993. - 74 с.

13. Клинико-электромиографическая характеристика детей со спастическим парапарезом при болезни Литтля / Ю.С. Юсевич, Л.Г. Охнянская, Е.А. Абальмасова [и др.] // Реабилитация больных с неврогенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

14. Команцев, В.Н. Электронейромиографическая диагностика у детей раннего возраста / В.Н. Команцев. – Санкт-Петербург, 2011.

15. Команцев, В.Н. Краткий курс электромиографии для неврологов и врачей общей практики / В.Н. Команцев, В.Г. Помников. – Санкт-Петербург: ИПК «Береста», 2021.

16. Команцев, В.Н. Методические основы клинической электронейромиографии. Руководство для врачей / В.Н. Команцев, В.А. Заболотных. – СПб: Лань, 2001. – 349 с.

17. Коц, Я.М. Организация произвольного движения / Я.М. Коц. - М.: Наука, 1975. - 180 с.
18. Куренков, А.Л. Электронейромиографические критерии диагностики детского церебрального паралича / А.Л. Куренков. - 1997.
19. Мамаева, Е.А. Синдром вялого ребенка: алгоритм диагностики / Е.А. Мамаева, А.Б. Пальчик // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2017. – №3.
20. Манович, З.Х. Электромиографический анализ позно-тонических реакций при детском церебральном параличе / З.Х. Манович, Р.К. Дементьева // Реабилитация больных с неврогенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. - М., 1973. - С. 45-50.
21. Миланов, И.Г. F-волна для оценки сегментарной возбудимости мотонейронов / И.Г. Миланов // Клинической Нейрофизиологии. – 1992. - 32(1-2). – С. 11-15.
22. Николаев, С.Г. Электромиография: клинический практикум / С.Г. Николаев. – Иваново: ПресСто, 2013. – 394с.
23. Патология новорожденных и детей раннего возраста / Г.Р. Мутовин, Л.Ф. Марченко, С.С. Жилина [и др.]. – РГМУ, 2005.
24. Персон, Р.С. Электромиографические исследования рефлекторных ответов и F-волны в клинике / Р.С. Персон. - М.:ИППИ АН СССР,1983. - 41 с.
25. Скворцов, И.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии / И.А. Скворцов, Н.А. Ермоленко. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 368с.
26. Старобинец, М.Х. Диагностика субклинических проявлений пирамидного синдрома методами стимуляционной электромиографии / М.Х. Старобинец, Л.Д. Волкова // Журн. невропатол. и психиатр. - 1979. - Т. 79, N 12. - С. 1661-1666.
27. Старобинец, М.Х. Особенности функционирования сегментарного аппарата спинного мозга человека при различных формах нарушения

нисходящего контроля / М.Х. Старобинец, Л.Д. Волкова // Физиология человека. - 1988. - Т. 14, №2. - С. 237.

28. Стойлова, Л.П. Математика: учебник для студ. высш. пед. учеб.заведений / Л. П. Стойлова. – Москва: Академия, 1999. – 424 с.

29. Сухоруков, В.С. Дифференциальная диагностика врожденных миопатий / В.С. Сухоруков, В.А. Харламов // Нервно-мышечные болезни. – 2011. - №1.

30. Тимофеева, В.В. Понятие алгоритм. Виды и форма представления ритма / В.В. Тимофеева // Сборник статей Международной научно-практической конференции «Прорывные научные исследования как двигатель науки». - 2018. - С. 205-207.

31. Шабалов, Н.П. Неонатология: учеб.пособие в 2-х томах / Н.П. Шабалов. – М.: МЕДпресс – информ, 2009. – Т. 1. - 607 с.

32. Шабалов, Н.П. Неонатология: учеб.пособие в 2-х томах / Н.П. Шабалов. – М.: МЕДпресс – информ, 2009. – Т. 2. – 763 с.

33. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy / E. Bertini, A. Burghes, K. Bushby [et al.] // Neuromuscul Disord. – 2005. - 15(11). – P. 802-816.

34. A recessive mutation underlies congenital myasthenic syndrome with periodic paralysis / K. Habbout, H. Poulin, F. Rivier [et al.] // Neurology. - 2016. - 86. – P. 161–169.

35. A retrospective review of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease in childhood / E.M. Yiu, N. Geevasinga, G.A. Nicholson [et al.] // Neurology. – 2011. – 76. – P. 461-466.

36. A study of dynamic F-waves in juvenile spinal muscular atrophy of the distal upper extremity (Hirayama disease) / C. Zheng, Y. Zhu, S.J. Yang [et al.] // NeurolSci. – 2016. – 367. – P. 298-304.

37. Abicht, A. Congenital Myasthenic syndromes / A. Abicht, JS. Müller, H. Lochmüller // University of Washington, Seattle. - 1993-2017.

38. An analysis of disease severity based on SMN2 copy number in adults with spinal muscular atrophy / B. Elsheikh, T. Prior, X. Zhang [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2009. – 40. – P. 652–656.
39. Anand, N.S. *Electrophysiology of Myopathy* / N.S. Anand, D. Chad. - *The Clinical Neurophysiology Primer*. Humana Press. – 2007. - https://doi.org/10.1007/978-1-59745-271-7_20
40. Applying Stretch to Evoke Hyperreflexia in Spasticity Testing: Velocity vs. Acceleration / LH. Sloot, G. Weide, M.M. van der Krogt [et al.] // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2021. - Vol. 8. – P. 1583. – Режимдоступа: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.591004>
41. Automatic analysis of the electromyographic interference pattern using the turns: amplitude ratio / J.M. Gilchrist, S.D. Nandedkar, C.S. Stewart [et al.] // *EEG Clin. Neurophysiol.* - 1988. - Vol. 70. - P. 534 -540.
42. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study / SJ. Kolb, CS. Coffey, JW. Yankey [et al.] // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2016. - 3(2). – P. 132-145.
43. Berciano, J. Initial semeiology in children with Charcot-Marie-Tooth disease 1A duplication / J. Berciano, A. García, O. Combarros // *Muscle Nerve*. – 2003. - 27(1). – P. 34-39.
44. Bischoff, C. Reference values of motor unit action potentials obtained with multi-MUAP analysis / C. Bischoff, E. Stalberg, B. Falck, KE. Eeg-Olofsson // *Muscle Nerve*. – 1994. – Vol. 17, №8. – P. 842- 851.
45. Bohannon, R.W. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity / R.W. Bohannon, M.B. Smith // *Physical Therapy*. – 1987. - 67(2). – P. 206-207.
46. Buchthal, F. Action potential parameters in different human muscles / F. Buchthal, P. Rosenfalck // *Acta Physiol. Scand.* – 1955. – 30. – P. 125-131.
47. Buchthal, F. Multielectrode study of the territory of a motor unit / F. Buchthal, C. Guld, F. Rosenfalck // *Acta Physiol Scand.* – 1957. - 39(1). – P. 83-104.

48. Bushby, K. Clinical outcome, measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings / K. Bushby, E. Connors // *Clin Invest (Lond.)*. – 2014. - 1(9). – P. 1217–1235.
49. Bushby, K. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care / K. Bushby, R. Finkel, D.J. Birnkrant et al. // *Lancet Neurol.* - 2010. - № 9 (2). - P. 177-189.
50. Butterfield, R.J. Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy / R.J. Butterfield. – 2019. - 25(6). – P. 1640-1661.
51. Calota, A. Spasticity measurement based on tonic stretch reflex threshold in stroke using a portable device / A. Calota, A. Feldman // *Clinical Neurophysiology*. – 2008. - 119(10). – P. 2329-2337.
52. Calota, A. Tonic stretch reflex threshold as a measure of spasticity: implications for clinical practice / A. Calota, F.L. Mindy // *Top Stroke Rehabil.* – 2009. - 16(3). – P. 177-188.
53. Choi, J.M. Electrodiagnostic Testing for Disorders of Peripheral Nerves / J.M. Choi, G. DiMaria // *Clin Geriatr Med.* – 2021. - 37(2). – P. 209-221.
54. Christiansen, S. An algorithm for diagnosis of the floppy infant / S. Christiansen, M.J. Miranda // *Ugeskr Laeger.* – 2015. - Nov 9. - 177(46). - V05150378.
55. Christopher, J.K. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Hereditary Neuropathies / J.K. Christopher // *FAAN Peripheral nerve and motor neuron disorders*. – 2020. - Vol.26, No.5. - P.1224-1256.
56. Chroni, E. Usefulness of assessing repeater F-waves in routine studies / E. Chroni, I.S. Tendero, A.R. Punga, E. Stålberg // *Muscle Nerve*. – 2012. – 45. – P. 477-485.
57. Clement, E.M. Relative frequency of congenital muscular dystrophy subtypes: analysis of the UK diagnostic service 2001–2008 / E.M. Clement, Feng L., Mein R. // *Neuromuscul Disord.* – 2012. - 22(6). – P. 522–527.

58. Clinical importance of F-waves as a prognostic factor in Guillain-Barré syndrome in children / EB. Lee, YY. Lee, JM. Lee [et al.] // *Korean J Pediatr.* - 2016. – 59. – P. 271–275.
59. Clinical outcome measures in spinal muscular atrophy / J. Montes, A.M. Gordon, S. Pandya [et al.] // *J Child Neurol.* – 2009. - 24(8). – P. 968-978.
60. Clinical spectrum, treatment and outcome of children with suspected diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / A. Silwal, M. Pitt, R. Phadke [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 2018. - 28(9). – P. 757-765.
61. Compound muscle action potential and motor function in children with spinal muscular atrophy / A. Lewelt, KJ. Krosschell, C. Scott [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2010. - 42(5). – P. 703-708.
62. Compound muscle action potential and motor function in children with spinal muscular atrophy / A. Lewelt, KJ. Krosschell, C. Scott [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2010. - 42(5). – P. 703-708.
63. Congenital muscular dystrophy overview / RA. Pagon, TD. Bird, CR. Dolan [et al.] // *Genereviews.* – 1993.
64. Construction and validation of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS) / MC. Piper, LE. Pinnell, J. Darrah [et al.] // *Can J Public Health.* – 1992. - 83(suppl 2). - S46-S50.
65. Correlation of electromyogram and muscle biopsy in myopathy of young age / J. Chang, YG. Park, YC. Choi [et al.] // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2011. - 92(5). – P. 780-784.
66. Correlation of EMG and muscle biopsy in myopathy of young age / C. Jihoon, G.P. Yoon [et al.] // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2011. - 92(5). – P. 780-784.
67. Dangouloff, T. SMA NBS World Study Group. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go / T. Dangouloff, E. Vrščaj, L. Servais, D. Osredkar // *Neuromuscul Disord.* – 2021. -31(6). – P. 574-582.

68. Darras, B.T. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence A Clinician's Approach / B.T. Darras. - 2015. - 1123 p.

69. Daube, JR. Needle electromyography / JR. Daube, DI. Rubin // Muscle Nerve. – 2009. - 39(2). – P. 244-270.

70. David, WS. Electromyography and biopsy correlation with suggested protocol for evaluation of the floppy infant / WS. David, HR. Jones // Muscle Nerve. – 1994. – 17. – P. 424–430.

71. de Carvalho, M. Motor unit recruitment in myopathy: The myopathic EMG reconsidered / M. de Carvalho, M. Swash // J Electromyogr Kinesiol. – 2019. – P. 41-45.

72. de Carvalho, M. Motor unit recruitment in myopathy: The myopathic EMG reconsidered / M. de Carvalho, M. Swash // J Electromyogr Kinesiol. – 2019. – 45. – P. 41-45.

73. De Jonghe, P. 2nd workshop of the European CMT Consortium: 53rd ENMC International Workshop on classification and diagnostic guidelines for Charcot-Marie-Tooth type 2 (CMT2-HMSN II) and distal hereditary motor neuropathy (distal HMN – spinal CMT) / P. De Jonghe, V. Timmerman, C. Van Broeckhoven // Neuromuscul Disord. – 1998. – 8. – P. 426–431.

74. Desmedt, J.E. Spinal motoneuron recruitment in man: Rank deordering with direction but not with speed of voluntary movement / J.E. Desmedt, E. Godaux // Science. - 1981. - 214(4523). – P. 933–936.

75. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management / D.J. Birnkrant, K. Bushby, C.M. Bann [et al.] // Lancet Neurol. – 2018. - 17(4). – P. 347-361.

76. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care / E. Mercuri, RS. Finkel, F. Muntoni [et al.] // Neuromuscul Disord. – 2018. – 28. – P. 103–115.

77. Diagnostic value of electromyography and muscle biopsy in arthrogryposis multiplex congenital / PB. Kang, HG. Lidov, WS. David [et al.] // *Ann Neurol.* – 2003. – 54. – P. 790-795.

78. Differential Diagnosis of Acquired and Hereditary Neuropathies in Children and Adolescents— Consensus-Based Practice Guidelines / R. Korinthenberg, R. Trollmann, B. Plecko [et al.] // *Children.* – 2021. – 8. – P. 687. – Режимдоступа: [https:// doi.org/10.3390/children8080687](https://doi.org/10.3390/children8080687)

79. Dowling, JJ. Congenital and other structural myopathies. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence: a Clinicians approach / JJ. Dowling, KN. North, HH. Goebel, AH. Beggs. 2014. – P. 499-537.

80. Dubowitz, V. The floppy infant / V. Dubowitz. - Suffolk: The Lavenham Press Ltd., 1969. – 109 p.

81. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations / KW. Chung, SB. Kim, KD. Park [et al.] // *Brain.* – 2006. - 129(Pt 8). – P. 2103-2118.

82. Eisen, A. Amplitude of the F wave: A potential means of documenting spasticity / A. Eisen, K. Odusote // *Neurology.* – 1979. – 29. – P. 1306–1309.

83. Electromyography and muscle biopsy in pediatric neuromuscular disorders – Evaluation of current practice and literature review / P. Hafner, R. Phadke , A. Manzur [et al.] // *Neuromuscular disorders.* – 2019. – 29. – P. 14-20.

84. Engel, A.G. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment / A.G. Engel, S. Xin-Ming, S. Duygu, M.S. Steven // *Lancet Neurol.* – 2015. - 14(4). – P. 420-434.

85. Evaluation of Multilevel Surgeries in Children With Spastic Cerebral Palsy Based on Surface Electromyography / S. Li, X. Luo, S. Zhang [et al.] // *Front. Neurosci.* – 2021. – 15. – Режимдоступа: doi: 10.3389/fnins.2021.680645

86. Exome sequencing allows for rapid gene identification in a Charcot-Marie-Tooth family / G. Montenegro, E. Powell, J. Huang [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2011. – 69. – P. 464-470.

87. Eymard, B. Congenital myasthenic syndromes: pathophysiology and phenotype / B. Eymard, D. Hantai // *Les cahiers de myologie*. - 2009. - №1.
88. F wave index: a diagnostic tool for peripheral neuropathy / GR. Sathya, N. Krishnamurthy, S. Veliath [et al.] // *Indian J Med Res*. – 2017. – 145. – P. 353-335.
89. Feldman, A.G. Spatial control of reflexes, posture and movement in normal conditions and after neurological lesions / A.G. Feldman, F.L. Mindy // *J Hum Kinet*. – 2016. – 52. – P. 21–34.
90. Fierro, B. F-response assessment in healthy control subjects / B. Fierro, D. Raimondo, A. Modica // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol*. - 1990. - Vol. 30. - P. 501-508.
91. Finsterer, J. Congenital myasthenic syndromes / J. Finsterer // *Orphanet J Rare Dis*. – 2019. – 14. – P. 57. – Режимдоступа: [10.1186/s13023-019-1025-5](https://doi.org/10.1186/s13023-019-1025-5)
92. Finsterer, J. Congenital myasthenic syndromes / J. Finsterer // *Orphanet J Rare Dis*. – 2019. – 14. – 57 p.
93. Fournier, E. Clinical electrophysiology of muscle diseases and episodic muscle disorders / E. Fournier, N. Tabti // *Handb Clin Neurol*. – 2019. – 161. – P. 269-280.
94. Fox, J.E. F wave size as a monitor of motor neuron excitability: the effect of deafferentation / J.E. Fox, E.R. Hitchcock // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1987. – 50. – P. 453-445.
95. Fuglsang-Frederiksen, A. The role of different EMG methods in evaluating myopathy / A. Fuglsang-Frederiksen // *Clin Neurophysiol*. – 2006. - 117(6). – P. 1173-1189.
96. Gabreels-Festen, A. Dejerine-Sottas syndrome grown to maturity: overview of genetic and morphological heterogeneity and followup of 25 patients / A. Gabreels-Festen // *J Anat*. – 2002. – 200(4). – P. 341-356.
97. Galea, V. Depletion and sizes of motor units in spinal muscular atrophy / V. Galea, D. Fehlings, S. Kirsch, A. McComas // *Muscle Nerve*. – 2001. – 24. – P. 1168–1172.

98. Gamstorp, I. Normal Conduction Velocity of Ulnar, Median and Peroneal Nerves in Infancy, Childhood and Adolescence / I. Gamstorp // *Acta Paediatr.* – 1963. - 14. – P. 168–176.

99. García, A. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p duplication in infancy and early childhood: a longitudinal clinical and electrophysiologic study / A. García, O. Combarros, J. Calleja, J. Berciano // *Neurology.* – 1998. - 50(4). – P. 1061-1067.

100. Ghosh, S. The Complex Clinical and Genetic Landscape of Hereditary Peripheral Neuropathy / S. Ghosh, W.G. Tourtellotte // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* – 2021. – Vol. 16, Num. 1. – P. 487-509.

101. Greenfield, J.G. The prognostic value of the muscle biopsy in the "floppy infant" / J.G. Greenfield, T. Cornman, G.M. Shy // *Brain.* - 1958. - V. 81, P. 4. - P. 461-484.

102. Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology // *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* – 305 p.

103. Guillen, D. Utility of Electromyography in Neonatal Hypotonia: A Tertiary Center 10-year Experience / D. Guillen, M. Ginsberg, A. Hanna, H. Abdel-Hamid. – 2019. - vol. 92, no. 15. – P. 6-67.

104. Gwathmey, K.G. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy / K.G. Gwathmey, K.T. Pearson // *BMJ.* – 2019. - № 365. – Режимдоступа: 10.1136/bmj.11108

105. Hachisuka, A. Repeater F-waves are signs of motor unit pathology in polio survivors / A. Hachisuka, T. Komori, T. Abe, K. Hachisuka // *Muscle Nerve.* - 2015. – 51. – P. 680-685.

106. Hachisuka, A. Repeater F-waves are signs of motor unit pathology in polio survivors / A. Hachisuka, T. Komori, T. Abe, K. Hachisuka // *Muscle Nerve.* – 2015. - 51. – P. 680-685.

107. Hausmanowa-Petrusewicz, I. Spinal Muscular Atrophy. Infantile and Juvenile Type / I Hausmanowa-Petrusewicz. - US Department of Commerce, National Technical Information Service, Springfield, VA, 1978.

108. H-reflex conduction velocity in babies from birth to 6 month of age / D. Aparna, B. Priyanka, C. Sarita [et al.] // National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. – 2017. – Vol. 7, Is. 12.

109. Huang, K. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Congenital Myopathy / K. Huang, B. Fang-Fang, Y. Huan // Frontiers in Neurology. – 2021. – Vol. 12. – P. 1959.

110. Identification of genetic heterogeneity in Refsum's disease / AS. Wierzbicki, J. Mitchell, M. Lambert-Hammill [et al.] // Eur J Hum Genet. – 2000. - 8(8). – P. 649-651.

111. Jones, C.A. Mini Review on Decreased Muscle Tone or Hypotonia in Children / C.A. Jones // J Down Syndr Chr Abnorm. – 2021. – 7. – 180 p. – Режимдоступа: 10.4172/2472-1115.21.7.180

112. Jones, HR. EMG evaluation of the floppy infant: differential diagnosis and technical aspects / HR. Jones // Muscle Nerve. – 1990. - 13(4). – P. 338-347.

113. Joseph, J.V. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence (Second Edition) / J.V. Joseph // A Clinician's Approach. – 2015. – P. 85-95.

114. Kang, JH. Electrophysiological evaluation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and charcot-marie-tooth type 1: dispersion and correlation analysis / JH. Kang, HJ. Kim, ER. Lee // J Phys Ther Sci. – 2013. - 25(10). – P. 1265-1268.

115. Kang, PB. Pediatric nerve conduction studies and EMG / PB. Kang // The Clinical Neurophysiology Primer. – 2007. – P. 369-389.

116. Kimura, J. Electrodiagnosis in diseases of nerves and muscles / J. Kimura. - Oxford :Oxford University Press, 2013. – 1176 p.

117. Kuntz, NL. Prognosis in childhood proximal spinal muscular atrophy (Abstract) / NL. Kuntz, MR. Gomez, JR. Daube // *Neurology*. – 1980. – 30. – 378 p.
118. Lacomis, D. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected myopathy / D. Lacomis // *Neurol Clin*. – 2012. - 30(2). – P. 641-660.
119. Lebedowska, MK. Quantitative evaluation of reflex and voluntary activity in children with spasticity / MK. Lebedowska, JR. Fisk // *Arch Phys Med Rehabil*. – 2003. – 84. – P. 828-837.
120. Lin, CW. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review / CW. Lin, SJ. Kalb, WS. Yeh // *Pediatr Neurol*. – 2015. – 53. – P. 293–300.
121. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome / AAEM Quality Assurance Committee, American Association of Electrodiagnostic Medicine // *Muscle Nerve*. – 2001. – Vol. 24 (9). – P. 1239–1247.
122. Liveson, J.A. Laboratory reference for clinical neurophysiology / J.A. Liveson, M.M. Dong. - Oxford Univ.Press, New York,1992.
123. Longitudinal measurements of MRIT2 in boys with Duchenne muscular dystrophy: Effects of age and disease progression / R.J. Willcocks, I.A. Arpan, S.C. Forbes [et al.] // *Neuromuscul Disord*. – 2014. – 24. – P. 393–401.
124. Longitudinal study of MRI and functional outcome measures in facioscapulohumeral muscular dystrophy / LH. Wang, DWW. Shaw, A. Faino [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord*. – 2021. – 22. – 262 p. – Режимдоступа: doi: 10.1186/s12891-021-04134-7
125. LoRusso, SJ. Decrement with high frequency repetitive nerve stimulation in a RAPSN congenital myasthenic syndrome / SJ. LoRusso, SJ. Iyadurai // *Muscle Nerve*. - 2017.

126. Madhok, SS. Hypotonia / SS. Madhok, N. Shabbir. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2021. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562209/>

127. Mahmud, A.S. H-reflex excitability in children with spastic cerebral palsy / A.S. Mahmud, B.M. Alwan, M.A. Mezaal // Fac Med Baghdad. – 2011. - Vol. 53, No. 1. – С. 11-14.

128. Mann, J. Hypotonia (Floppy Infant). Neonatal Guideline / J. Mann, R. Miralles. - UHL. – 2020.

129. Mastaglia, FL. Histological and biochemical changes in skeletal muscle from cases of chronic juvenile and early adult spinal muscular atrophy (Kugelberg_Welander syndrome) / FL. Mastaglia, JN. Walton // J Neurol Sci. - 1971. - №12. - P.15-44.

130. McGibbon, Ch.A. Elbow spasticity during passive stretch-reflex: clinical evaluation using a wearable sensor system / Ch.A. McGibbon, A. Sexton, M. Jones, C. O'Connell // J Neuroeng Rehabil. – 2013. – 10. – Режим доступа: 10.1186/1743-0003-10-61

131. McMillan, H.J. Over view of Pediatric Peripheral Neuropathies / H.J. McMillan, M.M. Ryan // Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence, Second edition. – 2015. – P. 274-275.

132. Mercuri, E. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions / E. Mercuri, MC. Pera, C. Brogna // Handb Clin Neurol. – 2019. – 162. – P. 435-448.

133. MFN2 mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot–Marie–Tooth type 2 / K. Verhoeven, G.C. Kristl, S. Züchner [et al.] // Brain. – 2006. - Vol. 129, Is. 8. – P. 2093–2102.

134. Miller, RG. Nerve conduction studies in infants and children / RG. Miller, NL. Kuntz // J Child Neurol. – 1986. – № 1.

135. Molecular characterisation of congenital myasthenic syndromes in southern Brazil / V. Mihaylova, RH. Scola, B. Gervini [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2010. – 81. – P. 973–977.

136. Moosa, A. Motor nerve conduction velocity in spinal muscular atrophy of childhood / A. Moosa, V. Dubowitz // *Arch Dis Child*. – 1976. - 51(12). – P. 974-977.

137. Munsat, TL. Spinal muscular atrophy / TL. Munsat, KE. Davies. - In Emery, AEH (ed): *Diagnostic Criteria for Neuromuscular Disorders*. Baarn, ENMC, The Netherlands, 1994.

138. Nandedkar, S.D. A new approach to quantitative electromyography / S.D. Nandedkar, E.O. Weiis, C.D. Robertson // *Technical Applications Bulletin Sheet Medelec*. - 1994. - P. 1-7.

139. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy / SJ. Kolb, CS. Coffey, JW. Yankey [et al.] // *Ann Neurol*. – 2017. - 82(6). – P. 883-891.

140. Needle electromyography and histopathologic correlation in myopathies / U. Sener, J. Martinez-Thompson, RS. Laughlin [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2019. - 59(3). – P. 315-320.

141. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients / CS. Ryan, EM. Conlee, R. Sharma [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2019. - 60(2). – P. 155-160.

142. Nevo, Y. 88th ENMC International Workshop: Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria), Naarden, The Netherlands, 2000 / Y. Nevo, H. Topaloglu // *Neuromuscul Disord*. - 2002. – 12. – P. 195–200.

143. Nicolau, S. Guidelines for genetic testing of muscle and neuromuscular junction disorders / S. Nicolau, M. Milone, T. Liewluck // *Muscle & Nerve*. – 2021. - Vol. 64, Is. 3. – P. 255-269.

144. Nicolau, S. The Electrophysiology of Presynaptic Congenital Myasthenic Syndromes With and Without Facilitation: From Electrodiagnostic Findings to Molecular Mechanisms / S. Nicolau, M. Milone // *Front. Neurol*. - 2019.

145. Oppenheim, H Über allgemeine und localisierte Atonie der Muskulatur (Myatonie) im frühen Kindesalter / H. Oppenheim // *Monatsschr Psychiatr Neurol*. – 1900. – 8. – P. 232–233.

146. Parano, E. Electrophysiologic correlates of peripheral nervous system maturation in infancy and childhood / E. Parano, A. Uncini, DC. De Vivo, RE. Lovelace // *J Child Neurol.* – 1993. – 8. – P. 336-338.

147. Parano, E. Electrophysiologic correlates of peripheral nervous system maturation in infancy and childhood / E. Parano, A. Uncini, DC. De Vivo, RE. Lovelace // *J Child Neurol.* – 1993. – 8. – P. 336–338.

148. Paro-Panjan, D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? / D. Paro-Panjan, D. Neubauer // *J Child Neurol.* – 2004. - 19(6). – P. 439-442.

149. Pasrija, D. Congenital Muscular Dystrophy / D. Pasrija, P. Tadi. - StatPearls Publishing; Treasure Island (FL). - 2021.

150. Pathophysiology of Cerebral Hyperperfusion in Term Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review for Future Research / DG. Kleuskens, CF. Gonçalves, KV. Annink [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2021. - 9. – Режимдоступа: doi: 10.3389/fped.2021.631258

151. Pehlivan, D. Congenital hypotonia / D. Pehlivan, F. Scaglia. - In: Kline MW. Eds. *Rudolfs Pediatrics*, 23e. McGraw Hill. - 2021.

152. Peredo, DE. The floppy infant: evaluation of hypotonia / DE. Peredo, MC. Hannibal // *Pediatricsinreview.* –2009.

153. Phadke, A.K. Early clinical outcome and complications associated in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy grade II/III who underwent treatment with servo controlled whole-body therapeutic hypothermia: A prospective observational study / A.K. Phadke, A. Kumble, K. Ravikumar // *Journal of Clinical Neonatology.* – 2021. – vol. 10, num. 1. – P. 24-30.

154. Pitt, M. Electromyography in pediatrics / M. Pitt, PB. Kang // *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence.* – 2015. - P. 32-45.

155. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review / IEC. Verhaart, A. Robertson, IJ. Wilson [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2017. – 12. – 124p.

156. Prior, DE. Congenital Myasthenic Syndrome From a Single Center: Phenotypic and Genotypic features / DE. Prior, PS. Ghosh // *Journal of Child Neurology*. – 2021. - 36(8). – P. 610-617.

157. Qiong, C. Clinical and Physiological Significance of F-Wave in Spinocerebellar Ataxia Type 3 / C. Qiong Cai // *Front. Neurol.* - 2020.

158. Rakesh, K.J. Evaluation of the floppy infant / K.J.Rakesh, J. Sandeep // *Paediatrics and Child Health*. – 2011. – 21. – 11 p.

159. Repeater F-waves in amyotrophic lateral sclerosis: Electrophysiologic indicators of upper or lower motor neuron involvement? / E.O. Akarsu, N.G. Sirin, E.K. Orhan [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2020. – Vol. 131, Is. 1. – P. 96-105.

160. Repeater F-waves in amyotrophic lateral sclerosis: Electrophysiologic indicators of upper or lower motor neuron involvement? / E.O. Akarsu, G.S. Nermin, K.O. Elif [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2020. – Vol. 131, Is. 1. – P. 96-105.

161. Romeo, D.M. Use of the Hammersmith Infant Neurological Examination in infants with cerebral palsy: a critical review of the literature / D.M. Romeo, D. Ricci, C. Brogna, E. Mercuri // *Dev Med Child Neurol*. – 2016. – 58. – P. 240-245.

162. Rubin, D.I. Normal and abnormal voluntary activity / D.I. Rubin // *Handb Clin Neurol*. – 2019. – 160. – P. 281-301.

163. Rubin, DI. Needle electromyography: Basic concepts / DI. Rubin // *Handb Clin Neurol*. – 2019. – 160. – P. 243-256.

164. Rudnik-Schöneborn, S. Charcot-Marie-Tooth disease and hereditary motor neuropathies – Update 2020 / S. Rudnik-Schöneborn, M. Auer-Grumbach, J. Senderek // *Medizinische genetic*. – 2020. - 32(3). – P. 207–219.

165. Russell, JW. Predictive value of electromyography in diagnosis and prognosis of the hypotonic infant / JW. Russell, AK. Afi, MA. Ross // *J Child Neurol*. – 1992. – 7. – P. 387-391.

166. Ryan, MM. CMTX mimicking childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathy with tremor / MM. Ryan, HR. Jones // *Muscle Nerve*. – 2005. - 31(4). – P. 528-530.

167. Rymer, WZ. Mechanisms of spastic hypertonia / WZ. Rymer, RT. Katz // *Phys Med Rehabil*. – 1994.

168. Schmidt, B.G. The use of surface electromiography as a measure of physiotherapy outcomes in children with Cerebral Palsy: a systematic review / B.G. Schmidt, L.R. Gerzson, C.S. de Almeida. // *J. Hum. Growth Dev.* – 2020. - vol.30. – Режимдоступа: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.v30.10368>

169. Sewry, CA. Nemaline Myopathies: a current view / CA. Sewry, M.L. Jenni, C. Wallgren-Pettersson // *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. – 2019. – vol. 40. – P.111-126.

170. Shanina, E. Electrodiagnostic Evaluation Of Myopathy / E. Shanina, RG. Smith. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

171. Shy, G.M. A new congenital non-progressive myopathy / G.M. Shy, K.R. Magee // *Brain*. - 1956. – 79. – P. 610-621.

172. SMA Carni-VAL trial part I: doubleblind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy / K.J. Swoboda, C.B. Scott, T.O. Crawford [et al.] // *PLoS One*. – 2010. - 5(8). - e 12140.

173. Sparks, S.E. Neonatal hypotonia / S.E. Sparks // *Clinicsin perinatology*. – 2015. - 42(2). – P. 363-371.

174. Spasticity Measurement Based on Tonic Stretch Reflex Threshold in Children with Cerebral Palsy Using the PediAnklebot / M. Germanotta, J. Taborri, S. Rossi [et al.] // *Front Hum Neurosci*. – 2017. – 11. – 277 p.

175. Spasticity, spastic dystonia, and static stretch reflex in hypertonic muscles of patients with multiple sclerosis / L. Puce, A. Currà, L. Marinelli [et al.] // *Clinical Neurophysiology Practice*. – 2021. – Vol. 6. – P. 194-202.

176. Spittle, AJ. A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life / AJ. Spittle, LW. Doyle, RN. Boyd // *Dev Med Child Neurol.* – 2008. – 50. – P. 254-266.

177. Stålberg, E. Outliers, a way to detect abnormality in quantitative EMG / E. Stålberg, C. Bischoff, B. Falck // *Muscle Nerve.* – 1994. - 17(4). – P. 392-399.

178. Stalberg, E. Quantitative analysis of individual motor unit potentials: a proposition for standardized terminology and criteria for measurement / E. Stalberg, S. Andreassen, B. Falck [et al.] // *J. Clin. Neurophysiol.* - 1986. - Vol. 3, N 4. - P. 313-348.

179. Stalberg, E. Quantitative motor unit potential analysis / E. Stalberg, S. Nandedkar, D. Sabders, B. Falk // *J Clin Neurophysiol.* - 1996. - Vol.13, №5. - P.401-422.

180. Stalberg, E.V. Assessment of variability in the shape of the motor unit action potential, the "jiggle," at consecutive discharges / E.V. Stalberg, M. Sonoo // *Muscle Nerve.* – 1994. – Vol. 17, №10. – P. 1135-1144.

181. Systematic review and meta-analysis determining the benefits of in vivo genetic therapy in spinal muscular atrophy rodent models / E.M. Chilcott, E.W. Muiruri, T.C. Hirst [et al.] // *Gene Ther.* - 2021. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/s41434-021-00292-4>

182. Task Force on Childhood Motor Disorders. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood / TD. Sanger, MR. Delgado, D. Gaebler-Spira [et al.] // *Pediatrics.* – 2003. - 111(1). – P. 89-97.

183. Terence, DS. Use of surface electromyography (EMG) in the diagnosis of childhood hypertonia: a pilot study / DS. Terence // *J Child Neurol.* – 2008. - 23(6). – P. 644-648.

184. The value of electromyography in the aetiological diagnosis of hypotonia in infants and toddlers / E. Cetin, JM. Cuisset, V. Tiffreau [et al.] // *Ann Phys Rehabil Med.* – 2009. – 52. – P. 546-555.

185. Thomas, L. Spinal Muscular Atrophy Diagnosis/ L. Thomas // News-Medical. – 2021. – Режимдоступа: <https://www.news-medical.net/health/Spinal-Muscular-Atrophy-Diagnosis.aspx>.

186. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium / F. Boemer, J.H. Caberg, P. Beckers [et al.] // Sci Rep. – 2021. – Режимдоступа: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99496-2>

187. Todo, M. Examination of new parameters from F-wave / M. Todo // Waveform Using Addition Averaging Method. – 2020.

188. Tomas, J.E. Ulnar nerve conduction velocity and H-reflex in infants and children / J.E. Tomas, E.H. Lambert // J. Appl. Physiol. - 1960. - Vol. 15. - P. 1-9.

189. Ubalde, L. Neurophysiological Assessments of Brain and Spinal Cord Associated with Lower Limb Functions in Children with Cerebral Palsy: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis / L. Ubalde, J.-N. Liang // Brain Sci. – 2021. – 11. – 628р. – Режимдоступа: <https://doi.org/10.3390/brainsci11050628>

190. Utility and practice of electrodiagnostic testing in the pediatric population: An AANEM consensus statement / P.B. Kang, J.M. Hugh, N.L. Kuntz [et al.] // The Professional Practice Committee of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine; Muscle & Nerve. – 2020. – 61. – P. 143–155.

191. van Ommen, G.J. The therapeutic potential of antisense-mediated exon skipping / G. J. van Ommen, J. van Deutekom, A. Aartsma-Rus // Curr Opin Mol Ther. - 2008. - № 10. - P. 140-149.

192. Vanhaesebrouck, A.E. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies / A.E. Vanhaesebrouck, D. Beeson // Current Opinion in Neurology. – 2019. – Vol. 32, Is. 5. – P. 696-703.

193. Vecchierini, B.M.F. Excitability of the monosynaptic reflex pathway in the child from birth to four years of age / B.M.F. Vecchierini, P. Guiheneuc // J Neurol Neurosurg Psychiat. – 1981. – 44. – P. 309-314.

194. Venugopal, V. Duchenne Muscular Dystrophy / V. Venugopal, S. Pavlakis. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

195. Xia, P. Novel LG1 Mutations in Agrin Causing Congenital Myasthenia Syndrome / P. Xia, F. Xie, ZJ. Zhou, W. Lv // Intern Med. – 2021. – Режимдоступа: doi: 10.2169/internalmedicine.7774-21

196. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations: clinical and electrophysiologic study / N. Birouk, E. LeGuern, T. Maisonobe [et al.] // Neurology. – 1998. – 50. – P. 1074-1082.

197. Yozawitz, E. Neonatal Hypotonia / E. Yozawitz, L. Delfiner // SolomonL.Moshé. – 2018. - Vol. 19, N. 8.

198. Zerres, K. Spinal muscular atrophy--clinical and genetic correlations / K. Zerres, B. Wirth, S. Rudnik-Schöneborn// Neuromuscul Disord. – 1997. - 7(3). – P. 202-207.

199. Zhang, A. Congenital Myasthenic Syndrome Due to a Novel Compound Heterozygous AGRN Gene Variant (1225) // A.Zhang, S. Shook // Neurology. - 2021. 96. – P. 1225.

200. Zheng, C. A study of dynamic F-waves in juvenile spinal muscular atrophy of the distal upper extremity (Hirayama disease) / C. Zheng, Y. Zhu, S. Yang [et al.] // J Neurol Sci. – 2016. – 367. – P. 298-304.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Список пациентов

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	А-ев А.Р.	16/11-2017	137	М-ва С.Ю.	14/03-2015
2	А-ов У.А.	04/03-2016	138	М-ов Р.Д.	11/06-2017
3	А-ев А.Р.	06/02-2018	139	М-ов М.М.	21/02-2014
4	А-ов М.Г.	06/04-2017	140	М-ов А.Р.	12/05-2019
5	А-ва Н.М.	12/02-2018	141	М-ов А.З.	09/11-2015
6	А-ев М.К.	13/05-2014	142	М-ва З.И.	19/11-2017
7	А-ва С.А.	22/11-2016	143	М-ов П.А.	14/12-2019
8	А-ва З.М.	22/07-2016	144	М-ва А.А.	17/09-2016
9	А-ва П.М.	20/02-2016	145	М-ов А.М.	12/07-2018
10	А-ов Н.А.	16/06-2015	146	М-ов Д.А.	15/10-2014
11	А-ва Х.М.	02/12-2016	147	М-ов Н.А.	24/06-2019
12	А-ов А.Н.	08/02-2018	148	М-ва П.А.	03/10-2015
13	А-ва К.Р.	15/01-2015	149	М-ва М.М.	09/07-2017
14	А-ва Х.Г.	14/02-2018	150	М-ев С.Б.	19/01-2019
15	А-ов Р.Г.	07/03-2018	151	Н-ов Н.М.	17/07-2019
16	А-ев И.И.	18/03-2015	152	Н-ва Х.М.	04/04-2019
17	А-ва Н.А.	02/02-2018	153	Н-ва А.Д.	17/01-2018
18	А-ев Ш.К.	05/09-2016	154	Н-ов А.В.	17/08-2019
19	А-ва П.У.	02/08-2018	155	Н-ев М.М.	04/12-2016
20	А-ов Т.К.	19/11-2014	156	Н-ва К.М.	21/08-2015
21	А-ва М.Б.	23/05-2017	157	Н-ов М.С.	13/05-2018
22	А-ва Н.Р.	01/02-2019	158	Н-ва С.М.	19/11-2017
23	А-ва А.Ш.	10/07-2019	159	Н-ев Г.М.	21/07-2017
24	А-ев Ш.З.	14/01-2020	160	О-ва Х.А.	16/02-2018
25	А-ва А.А.	16/03-2018	161	О-ов И.Ш.	25/03-2019
26	А-ев И.И.	13/04-2016	162	О-ва Н.Г.	10/03-2016
27	А-ов А.Г.	05/12-2016	163	О-ва Х.А.	13/02-2018
28	А-ов Х.К.	09/06-2020	164	О-ов М.Г.	01/04-2014
29	А-ов А.М.	25/03-2020	165	О-ов А.Р.	13/12-2015
30	А-ва З.М.	10/11-2017	166	О-ва М.К.	11/11-2014
31	А-ев И.М.	27/01-2017	167	О-ов Р.М	06/06-2015

32	А-ов М.М.	27/02-2019	168	О-ов И.К.	29/03-2016
33	Б-ов М.У.	05/04-2016	169	О-ев Э.В.	29/08-2014
34	Б-ов Б.Х.	05/05-2017	170	О-ва А.Н.	19/01-2020
35	Б-ва А.М.	19/02-2018	171	О-ев Ч.Ю.	21/06-2017
36	Б-ва А.Г.	18/08-2020	172	О-ов К.Г.	30/05-2016
37	Б-ва Л.К.	08/12-2015	173	О-ва П.Х.	24/07-2018
38	В-ва С.Р.	31/01-2018	174	О-ва Р.А.	12/08-2015
39	Г-ов Х.М.	09/01-2018	175	О-ев З.З.	22/07-2015
40	Г-ва Д.Э.	15/05-2017	176	О-ва Г.А.	24/10-2017
41	Г-ев Ю.С.	06/09-2017	177	О-ов О.А.	15/05-2014
42	Г-ев С.С.	14/05-2018	178	О-ов К.А.	29/04-2020
43	Г-ва А.Г.	21/01-2018	179	О-ва А.А.	15/02-2019
44	Г-ва А.А.	09/09-2020	180	О-ов Х.Х.	06/03-2014
45	Г-ов А.Р.	15/11-2017	181	О-ва У.Э.	26/08-2017
46	Г-ва М.В.	24/08-2016	182	О-ев В.А.	21/02-2015
47	Г-ва М.В.	25/01-2017	183	О-ва М.М.	29/07-2020
48	Г-ев С.С.	21/05-2019	184	О-ва К.Е.	11/01-2014
49	Г-ев А.Р.	18/02-2019	185	О-ев О.О.	07/07-2018
50	Г-ев А.М.	19/07-2018	186	Р-ов Х.Р.	05/06-2017
51	Г-ов Х.Ш.	11/11-2020	187	Р-ва М.А.	15/05-2019
52	Г-ва С.Х.	23/12-2019	188	Р-ов Э.Г.	23/01-2019
53	Г-ва А.Н.	11/02-2018	189	Р-ва М.М.	15/04-2017
54	Г-ев Р.Р.	14/05-2014	190	Р-ев З.А.	26/05-2019
55	Г-ва А.М.	21/11-2016	191	Р-ов М.А.	10/-7-2019
56	Г-ов А.Р.	23/07-2016	192	Р-ев С.Б.	23/09-2018
57	Г-ва Р.А.	14/01-2015	193	Р-ва С.А.	02/02-2017
58	Г-ва Э.Д.	09/02-2018	194	Р-ов Н.М.	14/07-2019
59	Г-ев А.М.	10/03-2018	195	Р-ва Х.М.	02/04-2019
60	Г-ва Л.А.	06/09-2016	196	Р-ва Х.А.	13/02-2018
61	Д-ев З.М.	29/01-2016	197	Р-ов И.Ш.	22/03-2019
62	Д-ов А.Х.	16/01-2017	198	Р-ов Х.Р.	03/06-2017
63	Д-ва С.Ю.	15/03-2018	199	Р-ва М.А.	13/05-2019
64	Д-ов Р.Д.	13/06-2019	200	Р-ов М.М.	14/10-2017
65	Д-ов М.М.	21/03-2018	201	Р-ва А.Н.	22/02-2018
66	Д-ва А.К.	19/03-2015	202	Р-ов П.Н.	17/05-2017
67	Д-ва Р.А.	01/02-2018	203	Р-ев К.М.	30/01-2018
68	Д-ев А.А.	07/09-2016	204	Р-ва К.Э.	12/03-2018
69	Д-ва Э.М.	01/08-2018	205	Р-ва П.А.	19/10-2017

70	Д-ва М.А.	17/11-2014	206	Р-ва Н.М.	18/01-2019
71	З-ва Н.А.	25/01-2018	207	Р-ев П.Ш.	30/01-2018
72	З-ва П.Ш.	31/07-2018	208	Р-ев Х.М.	25/09-2017
73	З-ов К.М.	11/06-2020	209	Р-ов А.А.	15/10-2018
74	З-ов А.М.	28/01-2017	210	Р-ов М.Д.	11/08-2019
75	З-ва У.Т.	07/05-2017	211	Р-ов М.И.	20/01-2019
76	И-ев Х.М.	28/09-2017	212	Ш-ов М.М.	16/10-2017
77	И-ев А.А.	19/10-2017	213	Ш-ев Г.Д.	01/02-2017
78	И-ев М.Д.	14/08-2019	214	Ш-ва А.Н.	16/02-2018
79	И-ев М.И.	30/01-2019	215	Ш-ов П.Н.	05/05-2017
80	И-ов А.Э.	15/01-2019	216	Ш-ев К.М.	31/01-2018
81	И-ва М.М.	19/08-2020	217	Ш-ва К.Э.	07/03-2018
82	И-ва З.А.	09/12-2015	218	Ш-ев Ш.К.	05/10-2016
83	И-ев А.А.	29/01-2018	219	Ш-ва П.У.	12/10-2018
84	И-ов С.С.	11/01-2018	220	Ш-ов Т.К.	19/08-2014
85	И-ва П.М.	21/03-2019	221	Ш-ва М.Б.	19/05-2018
86	К-ев А.К.	16/10-2017	222	Ш-ва Н.Р.	11/02-2017
87	К-ов И.Р.	19/10-2017	223	Ш-ва А.Ш.	13/07-2019
88	К-ва А.В.	29/03-2017	224	Ш-ев Ш.З.	14/03-2020
89	К-ов М.М.	28/01-2016	225	Ш-ва А.А.	10/02-2017
90	К-ов А.В.	27/09-2017	226	Ш-ев И.И.	23/04-2016
91	К-ев А.С.	20/07-2017	227	Ш-ов А.Г.	14/12-2014
92	К-ов А.К.	10/05-2018	228	Ш-ов Х.К.	10/05-2020
93	К-ев Д.В.	03/12-2016	229	Ш-ов А.М.	20/02-2019
94	К-ов А.В.	12/01-2015	230	Ш-ва З.М.	13/11-2017
95	К-на Н.Е.	13/07-2014	231	Ш-ва А.Р.	12/04-2017
96	К-ва А.М.	23/11-2015	232	Ш-ва М.В.	20/01-2017
97	К-ов К.Г.	13/04-2016	233	Ш-ва С.С.	13/05-2019
98	К-ов А.Н.	15/11-2017	234	Ш-ев А.Р.	28/02-2018
99	К-ва В.Р.	19/09-2015	235	Ш-ев А.М.	29/07-2020
100	М-ва А.Б.	22/11-2017	236	Ш-ва С.Х.	13/12-2014
101	М-ва П.А.	01/12-2018	237	Ш-ов А.Х.	06/01-2017
102	М-ва М.Э.	15/02-2018	238	Ш-ва С.Ю.	10/03-2018
103	М-ва С.А.	20/11-2017	239	Ш-ов Р.Д.	05/05-2019
104	М-ев З.А.	17/07-2017	240	Ш-ов М.М.	11/03-2017
105	М-ов С.Р.	08/02-2018	241	Э-ва П.А.	03/10-2017
106	М-ва Б.М.	14/09-2018	242	Э-ов К.О.	31/07-2018
107	М-ов М.М.	07/02-2018	243	Э-ов М.Р.	03/04-2016

108	М-ов Р.М.	31/08-2017	244	Э-ев А.М.	21/10-2017
109	М-ва П.Ш.	26/03-2018	245	Э-ов Р.Р.	13/10-2014
110	М-ев А.Р.	08/05-2018	246	Э-ва М.К.	14/01-2015
111	М-ев М.З.	12/04-2018	247	Э-ва М.А.	24/01-2020
112	М-ва Х.М.	15/11-2017	248	Э-ев К.Т.	11/08-2014
113	М-ва Ф.Э.	19/10-2017	249	Э-ов М.А.	28/03-2016
114	М-ов А.А.	01/03-2017	250	Э-ва Х.М.	17/12-2019
115	М-ов А.Ш.	13/04-2018	251	Э-ва З.М.	07/08-2017
116	М-ва Н.И.	28/09-2018	252	Э-ов Э.Э.	29/06-2016
117	М-ев М.К.	17/12-2020	253	Э-ва Р.А.	27/08-2019
118	М-ва Ш.И.	20/06-2016	254	Э-ов А.Э.	14/04-2016
119	М-ов Х.И.	17/02-2017	255	Э-ев Х.И.	29/01-2019
120	М-ов М.И.	21/02-2017	256	Ю-ов И.А.	03/09-2018
121	М-ва П.А.	24/01-2019	257	Ю-ов М.И.	12/02-2019
122	М-ва М.М.	14/04-2017	258	Ю-ов С.А.	30/11-2019
123	М-ев З.А.	29/05-2019	259	Ю-ов У.Ю.	10/04-2017
124	М-ов М.А.	12/07-2019	260	Ю-ва В.С.	28/08-2017
125	М-ев С.Б.	26/09-2018	261	Ю-ва Ф.Ю.	23/01-2017
126	М-ва С.А.	01/02-2017	262	Я-ва Р.И.	17/11-2017
127	М-ов А.Р.	12/04-2017	263	Я-ва А.М.	08/07-2019
128	М-ва М.В.	22/01-2017	264	Я-ва С.Г.	19/03-2018
129	М-ва А.М.	27/08-2016	265	Я-ев О.Б.	14/08-2018
130	М-ев С.С.	23/05-2019	266	Я-ов Г.Ш.	03/11-2020
131	М-ев А.Р.	17/02-2019	267	Я-ов А.Р.	09/02-2018
132	М-ев А.М.	19/07-2015	268	Я-ва З.Р.	11/04-2018
133	М-ов Х.Ш.	11/11-2015			
134	М-ва С.Х.	21/12-2014			
135	М-ов З.М.	27/01-2016			
136	М-ов А.Х.	14/01-2014			

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач МЦ «НЕЙРОМЕД»

Гейбатова Л.Г. _____

« 17 » _____ 2022



АКТ О ВНЕДРЕНИИ

результатов диссертационной работы Моллаевой К.Ю.
на тему «Алгоритмы клинико-электронеуромиографической диагностики
синдрома мышечной гипотонии у детей грудного и раннего детского
возраста» по специальности 14.01.11 –Нервные болезни

Научная разработка «Алгоритмы клинико-электронеуромиографической диагностики синдрома мышечной гипотонии у детей грудного и раннего детского возраста» по специальности 14.01.11 – нервные болезни, выполненная на кафедре неврологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России Моллаевой К.Ю., используется в повседневной работе врачами Медицинского центра «Нейромед», являющегося клинической базой кафедры неврологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Разработанные клинико-электронеуромиографические алгоритмы диагностики СМГ у детей грудного и раннего детского возраста позволяют проводить первичную диагностическую дифференциацию СМГ на основе топической локализации поражения, что в дальнейшем позволяет выявлять стратегически топически обусловленные группы заболеваний с СМГ.

Заведующая отделением
МЦ «Нейромед»

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'А.О. Хабибова'.

Хабибова А.О.

УТВЕРЖДАЮ

и.о. ректора ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет» Минздрава России

д.м.н., профессор В.Ю. Ханалиев

« 13 » сентября 2022



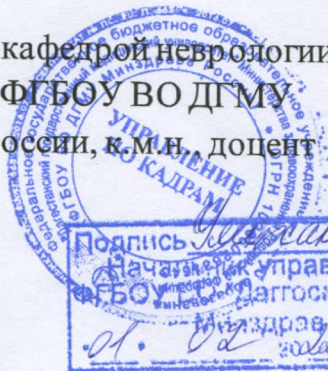
АКТ О ВНЕДРЕНИИ

в учебный процесс результатов диссертационной работы Моллаевой К.Ю.
на тему «Алгоритмы клинико-электронейромиографической диагностики
синдрома мышечной гипотонии у детей грудного и раннего детского
возраста» по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

Результаты диссертационной работы, выполненной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук Моллаевой Камиллы
Юнусовны на тему «Алгоритмы клинико-электронейромиографической
диагностики синдрома мышечной гипотонии у детей грудного и раннего
детского возраста» по специальности 14.01.11 – нервные болезни, внедрены в
практику обучения клинических ординаторов и врачей – слушателей циклов
повышения квалификации, проводимых на кафедре неврологии ФПК и ППС
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Минздрава России.

Разработанные клинико-электронейромиографические алгоритмы
диагностики СМГ у детей грудного и раннего детского возраста, а также
запатентованный способ дифференциальной диагностики мышечной
гипотонии центрального и первично-мышечного генеза у детей раннего
возраста продемонстрировали целесообразность и необходимость внедрения
полученных результатов в учебный процесс кафедры неврологии ФПК и
ППС.

Заведующая кафедрой неврологии
ФПК и ППС ФГБОУ ВО ДГМУ
Минздрава России, к.м.н., доцент



З.Умаханова

Умаханова З.Р.

Подпись *З.Умаханова* заверяю.
Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России
З.Умаханова