Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR et al. A proposal for new diagnostic criteria of ALS. Clinical Neurophysiology 131 (2020) 1975-78

ПРЕДЛОЖЕНИЕ НОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ БАС

Шефнер Дж М, Аль-Шалаби А, Бейкер МР и др.

Предисловие

Эль-Эскориальские диагностические критерии БАС были впервые опубликованы Бруксом в 1994 г , а впоследствие пересмотрены в 2000 г. Критерии были предложены потому, что «ряд клоинических признаков начальной стадии БАС делали абсолютный диагноз БАС трудным и создавали препятствия на пути научных исследований и клинических испытаний» (Брукс, 1994). В оригинальных критериях описывали 4 категории БАС: достоверный, вероятный, возможный и подозреваемый. Однако в ходе последующих исследований было показано, что пациенты с недостоверным диагнозом БАС по этим критериям умирают от БАС с высокой веротяностью. Для увеличения чувствительности Брукс в 2000 году ввел понятие лабораторно-подтвержденного вероятного БАС, что позволило использовать миографические данные вместо клинических, а категория подозреваемый БАС была удалена. Оставшиеся категории БАС определяли БАС с достаточной специфичностью, однако нейрофизиологов смущало то, что, например, потенциалы фибрилляций и позитивные острые волны , считающиеся обязательным ЭМГ-криетрием БАС, часто не выявлялись в пораженных мышцах (де Карвальо, 1999). Чтобы разрешить эту проблему были разработаны критерии Авайи (де Карвальо, 1998). В этих критериях наличие фибрилляций и позитивных острых волн заменялось на наличие фасцикуляций, как маркера нейрогенной перестройки. В критериях Авайи категория лабораторно-подтвержденного вероятного БАС были удалена, оставались категории достоверный, вероятный, возможный.

 Последующие исследования показали, что критерии Авайи вносят весьма скромный вклад в увеличение чувствительности для диагностики БАС в сравнении с Эль-Эскориальскими (Гавел ,2014, де Карвальо, 2012, Бокштейн 2010). Некоторые исследователи подчеркивали низкую чувствительность критериев Авайи и удаления категории лабораторно-подтвержденного возможного БАС. Это происходило потому, что некоторые пациенты из категории лабораторно-подтвержденного вероятного БАС в категорию возможный БАС (Хигашихара, 2012). Вероятный БАС всегда становится достоверным с течением времени, и увеличение количества больных с этой диагностической категорией не всегда означает снижение чувствительности критериев. Недавнее исследование Джонсена и др., 2019, показало увеличение чувствительности диагностики с применением критериев Авайи.

 Другое ограничение Эль-Эскориальских критериев и критериев Авайи состоит в множественности диагностических категорий. Достоверный, веротяный и возможный БАС истолковываются пациентами и врачами определенным образом –как оценка возможности того, что симптомы у пациента вызваны БАС. Также не совсем гарантированно и то, что пациенты с возможным БАС Мсо временем перейдут в категории вероятного и достоверного БАС. Прогрессирование болезни не всегда предполагает такой переход. На самом деле пациенты с возможным БАС могут умереть, не дожив до перехода в категории вероятного и возможного БАС. Трэйнор и соавт. 2000 вычислили, что вероятность смерти больных с возможным БАС без изменения диагностической категории составляет 22%

 Другое ограничение в том, что пациенты с признаками поражения центрального мотонейрона на 2 уровнях отнесены в категорию возможного БАС даже при отсутствии каких-либо признаков поражения периферического мотонейрона. Таким пациентам может быть в конечном итоге поставлен диагноз первичного бокового склероза, если у них отмечается прогрессирующее нарастание пирамидной симптоматики в отсутствие страдания периферических мотонейронов в течение 4 лет от начала заболевания (Тернер, 2020). У таких пациентов обычно наблюдется медленное прогрессирование без признаков поражения периферического мотонейрона, которые являются критерием БАС.

Кроме того, с момента создания критериев Авайи прошли многие годы, в течение которых были достигнуты инновации в диагностике поражения центрального мотонейрона, в генетике, нейровизщуализации и установлении лабораторных маркеров заболевания (Тернер, 2018, Руткове 2021, Тернер, 2011). В оригинальных критериях не учитьываются когнитинвые нарушения и нарушения поведения, которые выявляются в 50% случаев и сочетание с лобно-височной деменцией , выявляемое в 15% случаев (Стронг 2017)

В итоге на консенсусной конференции в Голд Коаст в Австрадии 27-29 сентября 2019 года были предложены новые критерии Голд Коаст. Конференцию спонсировала Международная федерация клинической нейрофизиологии, Всемирная федерация неврологов и Ассоциация БАС. Задачей конференции было определить, позовляют ли новые критерии упростить диагностику БАС с учетом диагностических инноваций . Участники конференции признали, что немоторные симптомы БАС, такие как когнитивные нарушения, нарушения поведения и психики могут быть частью болезни. Был проведен обзор новых данных по генетике, которые улучшают диагностику поражения центрального и периферического мотонейронов. Приоритетом конференции было установить критерии диагноза для БАС как единой нозологической единицы без разделения на категории.

Текущее наше понимание диагноза БАС можно описать следующими утверждениями:

1. БАС – это прогрессирующее заболевание двигательной системы

А) Чаще всего встречается локальное начало, однако есть и форма с генерализованным дебютом симптоматики

Б) Нарушения двигательной системсы подразумевает поражения центрального и периферического мотонейронов, однако первые не всегда клинически очевидны

В) Признаки поражения периферических мотонейронов можно увидеть при осмотре и\или на ЭМГ

Г) В целях постановки диагноза признаки поражения центральных мотонейронов выявляются при клиническом осмотре

Д) Кроме того дополнительные данные о поражении периферического мотонейрона можэно подчерпнуть из ультразвукового исследования нескольких мышц, при котором обнаруживаются фасцикуляции (Цугава 2018). Дополнительные данные о поражении центрального мотонейрона можно получить с помощью транскраниальной магнитной стимуляции, МРТ и оценки уровня нейрофиламентов в биологических жидкостях (Баусер, 2011). Указывается, что в настоящее время диагноз не требует этих исследований.

2) При БАС возможны когнитивные нарушения, нарушения поведения и психики, однако это не является обязательной симптоматикой для порстановки диагноза

Критерии, которые мы хотим предложить, описаны в Таблице 1. Мы полагаем, что простота критериев позволит использовать их для диагностики БАС и клиницистами, и в клинических испытаниях.

Подчеркиваем, что эти критерии являются результатаом нашего экспертного мнения и требуют валидизации для оценки их применимости. Однако, отметим, что эти критерии схожи с поправками в критериях Авайи к пересмотренным Эль Эскориальским критериям для диагностики возможного БАС. Поэтому, критерии, которые мы предлагаем, очень похожи на те, что раньше использовались в клинических испытаниях.

 Некоторые аспекты новых упрощенных критериев являются предметом дискуссии. Во-первых надо подчеркнуть, что когнитиные нарушения и нарушения поведения часто встречаются при БАС и ранее были введены диагностические критерии для категоризации этих изменений (Стронг 2017). Эти критерии нужно включить в текущие критерии и критерии будущего. Во-вторых, несмотря на достиждения генетики, наличие тех или иных специфических мутаций в настоящее время не играет роли в диагностических критериях. Так мы решили потому, что наличие факторов риска не означает текущей болезни, хотя с другой стороны необходимы и достаточны упрощенные критерии. Поскольку разрабатываются методы генотерапии, возможна модификация данных критериев в будущем, чтобы определенные генетические изменения тоже были учтены. Требует обсуждения, какие генетические изменения имеют диагностический вес и эти перечень этих изменений нужно будет периодически редактировать по мере того, как будут появляться новые генетические данные. В-третьих, в настоящих критериях не учитываются возможности нейрофизиологии и нейровизуализации, но мы предполагаем, что в будущем эти данные будут играть роль для диагностики. В-четвертых, наличие фацикуляций не всегда говорит о наличии БАС, однако мы считаем, что генерализованные фасцикуляции делают диагноз более веротяным, а их отсутствие позволяет усормниться в наличии БАС. В-пятых, очевидно, что нейровизуализация и исследование биологических жидкостей позволяет поставить специфический диагноз (например, анализ на патологию TDP43), однако пока использование этих биомаркеров для постановки диагноза носит экспериментальный характер. Кроме того, изменения должны быть сгруппированы на разных уровнях нервной системы для четкой диагностики БАС. Поэтому мы оставили описание областей нервной системы как в Эль Эскориальских критериях. Мы также указываем на важную роль игольчатой и стимуляционной ЭМГ и ЭНМГ в постановке диагноза БАС; мы полагаем, что эти исследования являются очень важдными для диагностики, хотя и необязательными для исключения других заболеваний с поражением периферического мотонейрона, и важно выявить мышцы, в которых есть ЭМГ признаки поражения периферических мотонейронов при отсутствии клинических признаков их поражения.

Мы упростили критерии с целью удаления доствоерной, веротяной и возможной диагностических категорий и предалагем критерии диагноза БАС как единой нозологической единицы с точки зрения дальнейшего наблюдения. Эти критерии должны быть использованы для включения больных в клинические испытания. Мы полагаем, что определенные клинические испытания должны иметь дополнительные критерии включения.

Таблица 1 Критерии диагностики БАС

1. Прогрессирующее ухудшение двиагтельных функций по данным анамнеза и осмотра, которому предшестовала нормальная двигательная функция
2. Наличие патологии ЦМН и ПМН хотя бы на одном уровне ЦНС или признаки поражения ПМН на 2 уровнях, а также
3. Отсутствие других заболеваний, подтвержденное обследованиями

Признаки поражения ЦМН означают хотя бы одно из перечисленного:

1. Повышение рефлексов, в том числе в атрофированных и\или паретичных мышцах, либо наблюдающееся в других мышцах
2. Наличие патологических рефлексов, например Россолимо, Бабинского, перекрестного аддукторного рефлекса
3. Повышение мышечного тонус а
4. Замедление и плохая координация произвольных движений, не связанная с пора0жением ПМН или симптомами болезни Паркинсона

Признаки поражения ПМН- это

1. Парезы мышц и
2. Атрофия мышц

Или

Изменения ЭМГ, к которым относят:

- признаки хронической денервации с повышением длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц, увеличением полифазии, нестабильными ПДЕ, что подтверждает диагноз, но не является обязатиельным признаком

- признаки текущей денервации, а именно потенциалы фибрилляций и позщитивных острых волн или фасцикуляций

3) Отделы ЦНС это бульбарный, шейный, грудной и поясничный. Вовлечение отдела подразумевает наличие поражения ПМН в двух конечностях, иннервируемых различными корешками, или одной бульбарной мышцы или одной мышцы грудного отдела по данным осмотра или ЭМГ

Обследование зависит от клинических данных, включает ЭМГ и ЭНМГ, МРТ и другие виды нейровизуализации, анализы крови и иликвора или другие исследования